

ИСТОЧНИКЪТ НА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Търсима документация на продукта - Приложение I
Код Р.№. № 20030513
Рег. номер № В61/МММБ-59753
06-07-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Ренаприл 20 mg/12,5 mg таблетки
Co-Renapril 20 mg/12,5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg еналаприлов малеат (enalapril maleate) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
Всяка таблетка съдържа 150,95 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Светлооранжеви, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с диаметър 9 mm, с делителни черти от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ко-Ренаприл се използва за лечение на артериална хипертония при пациенти, за които е подходяща комбинирана терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката и продължителността на лечението се определят индивидуално.

Възрастни

Артериална хипертония:

Стандартната препоръчителна дневна доза е 1 таблетка дневно. При необходимост дозата може да се увеличи до две таблетки веднъж дневно.

Предхождащо лечение с диуретици:

След началната доза Ко-Ренаприл може да настъпи симптоматична хипотония, което се наблюдава по-често при дехидратирани пациенти (напр. след повръщане, диария и лечение с диуретици), при пациенти с тежка форма на сърдечна недостатъчност или бъбречна хипертония. Поради това началото на лечението при тези пациенти трябва да се извършва под наблюдение от лекар, а диуретичното лечение трябва да се прекрати 2-3 дни преди началното приложение на Ко-Ренаприл.



Пациенти с нарушена бъбречна функция:

При пациенти с креатининов клирънс >30 ml/min и <80 ml/min, комбинацията еналаприл/хидрохлоротиазид трябва да се използва само след титриране на индивидуалните компоненти, тъй като началната доза на еналаприл при леко бъбречно увреждане е 5-10 mg (вж. точка 4.4). Комбинацията еналаприл/хидрохлоротиазид е противопоказана за пациенти с креатининов клирънс <30 ml/min.

Педиатрична популация

Употребата на този продукт не се препоръчва при деца на възраст под 18 години. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

Старческа възраст

Клиничните изпитвания показват, че ефикасността и поносимостта при едновременната употреба на еналаприл и хидрохлоротиазид са сходни при възрастни и млади пациенти. При пациенти в старческа възраст дозата трябва да бъде съобразена с бъбречната функция.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към еналаприл, хидрохлоротиазид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min);
- Анурия;
- Пациенти с анамнеза за ангионевротичен едем получен при предхождащо лечение с АСЕ инхибитори
- Пациенти с вроден или идиопатичен ангиоедем;
- Свръхчувствителност към лекарствени продукти, производни на сулфонамидите;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане;
- Едновременната употреба на Ко-Ренаприл с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Ко-Ренаприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

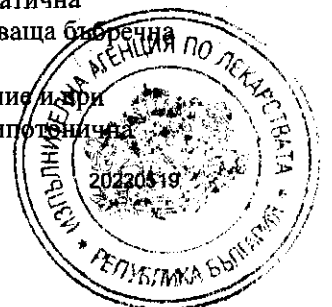
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Еналаприл/Хидрохлоротиазид

Хипотония и нарушения на водно-електролитния баланс

Симптоматична хипотония е наблюдавана рядко при пациенти с неусложнена хипертония. При хипертоници, лекувани с еналаприл/хидрохлоротиазид, вероятността за развитие на хипотония е по-голяма при дехидратирани пациенти, напр. поради диуретична терапия, ограничен прием на сол, хемодиализа, диария или повръщане (вижте точки 4.5 и 4.8). При такива пациенти е необходим периодичен контрол на серумните електролити през подходящ интервал). Особено внимание трябва да се обръща на пациенти с мозъчносъдова болест или с исхемична болест на сърцето, защото ексцесивното понижаване на артериалното налягане може да предизвика исхемични мозъчни инциденти или миокарден инфаркт. Наблюдавана е симптоматична хипотония при хипертоници със сърдечна недостатъчност, със или без придружаваща бъбречна недостатъчност.

При спадане на кръвното налягане пациентът се поставя в хоризонтално положение и при нужда се прилага интравенозно вливане на физиологичен разтвор. Преходната хипотония



реакция не е противопоказание за продължаване на лечението, което обикновено се подновява, когато артериалното налягане се повиши след възстановяване на водния обем.

Нарушена бъбречна функция

Еналаприл/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 80 ml/min и > 30 ml/min), докато титрирането на отделните компоненти не е доказало необходимостта от дозовия режим в комбинираната таблетка (вж. точка 4.2).

След приемане на еналаприл в комбинация с диуретик, някои пациенти с хипертония без данни за предшестващо бъбречно заболяване, развиват леко и преходно повишение на кръвната урея и серумния креатинин (вж. точка 4.4). Ако това настъпи по време на терапия с еналаприл/хидрохлоротиазид, комбинираното лечение трябва да бъде прекратено. Това може да бъде проява на недиагностицирана стеноза на бъбречна артерия (вж. точка 4.4).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хиперкалиемия

Комбинацията на еналаприл с ниска доза диуретик не може да изключи възможността за развитие на хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

Литий

Комбинацията на литий с еналаприл и диуретици не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Еналаприл

Аортна стеноза/хипертрофична кардиомиопатия

Както всички вазодилатори и АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с обструкция на изходния кръвоток на лява камера и трябва да бъдат избягвани в случаи на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

Нарушена бъбречна функция

Бъбречна недостатъчност е наблюдавана при приложение на еналаприл, главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или с латентно бъбречно увреждане, включително стеноза на бъбречна артерия. Когато е установена своевременно и третирана адекватно, бъбречната недостатъчност, свързана с приложението на еналаприл, обикновено е обратима (вж. точка 4.2 и 4.4).

При някои пациенти с бъбречна недостатъчност, хипотонията в началото на терапията с АСЕ инхибитори, може да предизвика влошаване на увредената бъбречна функция. В някои от тези случаи се е стигало до развитие на остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.



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 АСЕ 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.

Пациенти на хемодиализа

Употребата на еналаприл не се препоръчва при пациенти на хемодиализа поради бъбречна недостатъчност. Съобщават се анафилактични реакции при пациенти, диализирани с високо-пропускливи (high-flux) мембрани (например AN69) и провеждащи съпътстваща терапия с АСЕ инхибитор. При такива пациенти трябва да се обсъди възможността за използване на друг тип мембрани или друг клас антихипертензивни продукти.

Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ инхибиторите са били свързани със синдром, който започва с холестатичен иктер или хепатит, и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) фатален изход. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите получаващи АСЕ инхибитори, които развиват иктер или изразено повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението и да бъдат проследявани от лекар (вж. точка 4.4).

Неутропения/Агранулоцитоза

При пациенти, лекувани с АСЕ 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 инструктирани да съобщават за всяка проява на инфекция.

Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, в това число и с еналаприл, е наблюдавано покачване в нивата на серумния калий (хиперкалиемия). Рискните фактори за развитието на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошена бъбречна функция, възраст над 70 години, диабет, хипоалдостеронизъм, интеркурентни състояния и по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид–), или тези пациенти, които приемат други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол), и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациентите, приемащи



АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако е наложителна едновременна употреба на еналаприл с кое да е от гореспоменатите средства, то те трябва да се използват с повишено внимание и при редовно проследяване на нивата на калий в серума (вж. точки 4.4 и 4.5)

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 (вж. точки 4.4 и 4.5).

Свърхчувствителност/ангиоедем

Ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса се съобщават рядко при пациенти, които се лекуват с АСЕ инхибитори, включително с еналаприл. Той може да настъпи по всяко време на лечението. В такива случаи приемът на Ко-Ренаприл трябва да се прекрати незабавно и да се осигури наблюдение и подходящо лечение до пълно отзвучаване на симптомите, преди пациентът да бъде изписан. Дори в случаите, когато отокут 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 се съобщава за смъртни случаи поради ангиоедем, свързан с оток на ларинкса или оток на езика. Пациенти, при които е обхванат езика, глотиса или ларинкса е възможно да получат обструкция на дихателните пътища, особено тези с анамнеза за хирургична намеса на дихателните пътища. В такива случаи се прилага незабавно адреналин 1:1 000 (0,3 - 0,5 ml) подкожно и/или незабавно да се предприемат мерки за поддържане нормалната проходимост на дихателните пътища.

Съобщава се за по-голяма честота на случаи на ангиоедем при чернокожи пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, в сравнение с пациенти от бялата раса. При чернокожи пациенти като цяло рискът от ангионевротичен оток е повишен.

Пациенти с анамнеза за развитие на ангионевротичен едем при приложение на други лекарствени продукти може да са с повишен риск от развитие на такъв при лечение с АСЕ инхибитори (вж. точка 4.3).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза еналаприл. Лечение с Ко-Ренаприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

Анафилактоидни реакции при десенсибилизация с отрова на хименоптера

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



Анафилактични реакции по време на LDL-афереза

Рядко, пациенти, лекувани с АСЕ 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 на терапията с АСЕ инхибитора преди всяка афереза.

Кашлица

Кашлицата е честа нежелана реакция при лечение с АСЕ инхибитори. Тя е непродуктивна, персистираща и отзвучава след спиране на лечението. Индуцираната от АСЕ инхибитори кашлица трябва да се включва в диференциалната диагноза на кашлицата.

Оперативна намеса/анестезия

Еналаприл блокира образуването на ангиотензин II и следователно влошава способността на пациенти, подложени на голяма оперативна намеса или анестезия със средства, които предизвикват хипотония, да компенсират чрез ренин-ангиотензиновата система. Хипотонията, настъпваща по този механизъм, може да се коригира с увеличаване на обема на циркулиращата кръв (вж. точка 4.5).

Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Ако все пак терапията с АСЕ инхибитор се смята за наложителна, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на друго алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да се преустанови незабавно и, ако е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точка 4.3 и 4.6).

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 нискоренинова хипертония при чернокожите.

Хидрохлоротиазид

Нарушена бъбречна функция

Тиазидните диуретици не са подходящи при пациенти с бъбречно увреждане и са неефективни при креатининов клирънс под 30 ml/min (средна или тежка бъбречна недостатъчност) (вж. точки 4.2 и 4.4).

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 (вж. точка 4.4).

Метаболитни и ендокринни ефекти

Терапията с тиазидни диуретици може да намали глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция в дозата на антидиабетния продукт, включително инсулин (вж. точка 4.4).

Приложението на тиазидни диуретици може да бъде свързано с повишаване нивата на холестерола и триглицеридите. Въпреки това, при използването на хидрохлоротиазид в дози от 12,5 mg са съобщавани минимални или никакви ефекти. Допълнително, в клинични изпитвания с дози от 6 mg хидрохлоротиазид, не са наблюдавани клинични ефекти върху кръвната захар, холестерол, триглицериди, натрий, магнезий или калий.



При някои пациенти лечението с тиазидни диуретици може да доведе до развитие на хиперурикемия и/или подагра. Този ефект изглежда, че е дозозависим и няма клинично значение при дози от 6 mg хидрохлоротиазид, съдържащи се в комбинацията еналаприл/хидрохлоротиазид. Еналаприл, в допълнение, може да повиши отделянето на пикочна киселина в урината и така да отслаби хиперурикемичния ефект на хидрохлоротиазид.

Както при всички пациенти, провеждащи диуретична терапия, необходим е редовен контрол на серумните електролити на подходящи интервали.

Тиазидите (в това число и хидрохлоротиазид) 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, сомнолентност, 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 (вж. точка 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.

Тиазидните диуретици могат да понижат уринната калциева екскреция и да предизвикат леко, преходно покачване на серумния калций при липса на известно нарушение в калциевия метаболизъм. Значителна хиперкалциемия може да бъде признак за скрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да бъдат спрени преди изследване на функцията на паращитовидните жлези.

Установено е, че тиазидите повишават уринната екскреция на магнезий, което може да предизвика хипомагнезиемия.

Антидопинг тест

Съдържащият се в този лекарствен продукт хидрохлоротиазид може да доведе до положителен резултат при провеждане на антидопинг тест.

Свръхчувствителност

При пациенти приемащи тиазиди е възможно да се появят реакции на свръхчувствителност, независимо от това дали при тях има или не анамнеза за алергични реакции или бронхиална астма. Съобщава се и за екзацербирание или активиране на системен лупус еритематодес при лечение с тиазидни диуретици.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.



Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно начало на намаление на зрителната острота или болка в окото, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от започване на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарството възможно най бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медикаментозно или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Ко-Ренаприл и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Еналаприл /Хидрохлоротиазид

Други антихипертензивни продукти

Едновременната употреба с други антихипертензивни продукти може да засили хипотензивните ефекти на еналаприл и хидрохлоротиазид. Едновременното приложение с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори, може да засили понижаването на кръвното налягане.

Литий

Обратимо покачване на серумните литиеви концентрации и на токсичността му са наблюдавани при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да предизвика допълнително покачване в нивата на лития и да увеличи риска от литиева токсичност заедно с АСЕ инхибиторите. Поради това едновременното приложение на литий с комбинацията еналаприл/хидрохлоротиазид не е препоръчително, но ако все пак това е наложително, необходим е внимателен контрол на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).



Нестероидни противовъзпалителни продукти (НСПВС)

Продължителната употреба на НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2 (СОХ-2) може да намали антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторни антагонисти, АСЕ инхибитори, както и може да понижи диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефекти на диуретиците.

Едновременното приложение на НСПВС (включително селективни СОХ-2 инхибитори) и ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ инхибитори проявява адитивен ефект върху повишаването на серумния калий, което може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Това обикновено е обратимо. В редки случаи, може да се развие остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция (като пациенти в старческа възраст или дехидратирани пациенти, включително такива на диуретична терапия). Следователно комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с увредена бъбречна функция.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Еналаприл

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Калий съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта

Въпреки че, серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с това лекарство, е възможно да възникне хиперкалиемия. Използването на калий съхраняващи диуретици (спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи соли заместители, може да доведе до значително увеличаване на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато това лекарство се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на Ко-Ренаприл с гореспоменатите лекарства. Ако едновременната употреба на тези продукти е наложителна, те трябва да се прилагат с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

Циклоспорин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Хепарин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.



Диуретици (тиазидни или бримкови)

Предпождащо лечение с високи дози диуретици може да предизвика понижаване на обема на течности и повишен риск от развитие на хипотония при започване на терапия с еналаприл (вж. точка 4.2 и 4.4). Хипотензивните ефекти могат да бъдат редуцирани чрез прекратяване на терапията с диуретик или чрез повишаване на приема на течности или сол.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици

Едновременното приложение на определени анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да предизвика допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Антидиабетни продукти

Епидемиологични изследвания показват, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални антидиабетни средства) може да предизвика повишаване на хипогликемизиращите ефекти с риск от развитие на хипогликемия. Този феномен изглежда, че е по-чест през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

Алкохол

Алкохолът засилва хипотензивния ефект на АСЕ инхибиторите (вж. точка 4.5).

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици и бета-блокери

Еналаприл може безопасно да се комбинира с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици и бета-блокери.

Злато

Нитритoidни реакции (симптоми, включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и ниско кръвно налягане) са докладвани рядко при пациенти на лечение с инжекционни форми, съдържащи злато (натриев ауротиомалат) и съпътстваща терапия с АСЕ инхибитори, включително и еналаприл.

Хидрохлоротиазид

Недеполяризиращи мускулни релаксанти

Тиазидите могат да повишат чувствителността към тубокурарин.

Алкохол, барбитурати или опиоидни аналгетици

Възможно е да се наблюдава потенциране на ортостатична хипотония.

Антидиабетни продукти (перорални средства и инсулин)

Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетните лекарства, поради засилване на хипогликемизиращият им ефект (вж. точка 4.4 и 4.8).

Холестирамин и коlestиполови смоли

Абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. Единични дози от холестирамин или коlestиполови смоли свързват хидрохлоротиазид и намаляват абсорбцията му в гастроинтестиналния 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 чувствителността или реакцията на сърцето към кардиотоксичните ефекти на дигиталисовите гликозиди (напр. повишена камерна възбудимост).

Кортикостероиди и АСТН

Усилено отделяне на електролити и по-специално хипокалиемия.

Калий губещи диуретици (фуросемид), карбеноксолон, злоупотреба с лаксативи

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

Пресорни амини (напр. адреналин)

Възможен е намален отговор към пресорните амини.

Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

АСЕ инхибитори:

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказна (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск вследствие приложение на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но все пак не може да се изключи известно повишение на този риск. При пациентките, при които продължаване на започнатото лечение с АСЕ инхибитор се смята за наложително е необходимо, при планиране на бременност да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност.

Ако се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Приложението на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Олигохидрамион при майката, вероятно представляващ намалена ембрионална бъбречна функция се появява и може да доведе до контрактура на крайниците, черепно-лицеви деформации и хипоплазия на белия дроб.

Ако се установи експозиция на АСЕ инхибитори от началото на втория триместър на бременността, е препоръчително ултразвуково изследване за проследяване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).



Хидрохлоротиазид

Опитът с прилагане на хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено по време на първия триместър. Проучванията върху животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Като се има предвид фармакологичният механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му по време на втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушен електролитен баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се употребява за терапия на гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от понижаване на плазменния обем и плацентарна хиперперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки ситуации, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Еналаприл

Ограничените фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки, че тези концентрации не са от клинично значение не се препоръчва употребата на еналаприл/хидрохлоротиазид по време на кърмене при недоносени деца и през първите няколко седмици след раждането, поради възможен риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и липса на достатъчно клиничен опит. При по-големи кърмачета употребата на еналаприл/хидрохлоротиазид при кърмещи майки може да се обмисли, ако това лечение е наложително за майката и ако детето се наблюдава за появата на нежелани реакции.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се екскретира в майчиното мляко в малки количества. Тиазидите във високи дози водят до интензивна диуреза и могат да потиснат лактацията. Употребата на еналаприл/хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. Ако по време на кърмене се налага лечение с еналаприл/хидрохлоротиазид трябва да се прилага възможно най-ниската доза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появи замаяване или обща отпадналост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ко-Ренаприл обикновено се понася добре. При клинични проучвания, страничните ефекти са били леки и преходни и в повечето случаи не са изисквали прекратяване на лечението.

Най-честите странични ефекти, съобщавани по време на клинично проучване с еналаприл/хидрохлоротиазид са били главоболие и кашлица.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при употребата на еналаприл/хидрохлоротиазид, еналаприл самостоятелно или хидрохлоротиазид самостоятелно по време на клинични изпитвания или след предлагане на лекарствения продукт на пазара се класифицират като: много чести (> 1/10), чести (> 1/100, < 1/10), нечести (> 1/1 000, < 1/100), редки (> 1/10 000, < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота:

немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином).



Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести:	анемия (вкл. апластична и хемолитична).
Редки:	неутропения, тромбоцитопения, понижен хемоглобин, понижен хематокрит, агранулоцитоза, потискане на костномозъчната функция, левкопения, панцитопения, лимфаденопатия, аутоимунни заболявания.

Нарушения на ендокринната система

С неизвестна честота:	синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).
-----------------------	---

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести:	хипокалиемия, повишен холестерол, повишени триглицериди, хиперурикемия;
Нечести:	хипогликемия (вж. точка 4.4), хипомагниемия, подагра*;
Редки:	повишена кръвна захар;
Много редки:	хиперкалциемия (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система и психични нарушения

Чести:	главоболие, депресия, синкоп, промяна във вкуса;
Нечести:	объркване, сънливост, безсъние, нервност, парестезия, вертиго, понижено либидо*;
Редки:	необичайни сънища, нарушения на съня, пареза (поради хипокалиемия).

Нарушения на очите

Много чести:	замъглено зрение;
С неизвестна честота	хороидален излив.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести:	шум в ушите.
----------	--------------

Сърдечни и съдови нарушения

Много чести:	световъртеж;
Чести:	хипотония, ортостатична хипотония, ритъмни нарушения, стенокардия, тахикардия;
Нечести:	зачервяване на лицето, палпитации, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент, възможна вероятна ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4).
Редки:	феномен на Raynaud.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много чести:	кашлица;
Чести:	задух;
Нечести:	назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм/астма;
Редки:	белодробни инфилтрати, респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток), ринити, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония;
Много редки:	остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4).



Стомашно-чревни нарушения

Много чести:	гадене;
Чести:	диария, болка в областта на корема;
Нечести:	илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, констипация, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва, флатуленция*;
Редки:	стоматит/афтозни улцерации (язви), глосит;
Много редки:	интестинален ангиоедем.

Хепатобилиарни нарушения

Редки:	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 (вж. точка 4.4);
Нечести:	диафореза, пруритус, уртикария, алоpecia;
Редки:	еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пурпура, кожен лупус еритематодес, еритродерма, пемфигус.

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	мускулни крампи†;
Нечести:	артралгия*.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести:	бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия.
Редки:	олигурия, интерстициален нефрит.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести:	импотентност;
Редки:	гинекомастия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести:	астения;
Чести:	болка в областта на гърдите, умора;
Нечести:	треска, общо неразположение.

Изследвания

Чести:	хиперкалиемия, повишен серумен креатинин;
Нечести:	повишена урея, хипонатриемия.



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

*Наблюдавани само при хидрохлоротиазид в дози от 12,5 mg и 25 mg, каквито са в комбинацията еналаприл/хидрохлоротиазид.

†Посочената честотата на мускулните крампи, като чести, се отнася за дози хидрохлоротиазид от 12,5 mg и 25 mg, каквито са в комбинацията еналаприл/хидрохлоротиазид, докато при дози от 6 mg, честотата на тази нежелана реакция е нечеста.

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране с комбинацията еналаприл/хидрохлоротиазид. Лечението е симптоматично и поддържащо. Терапията с еналаприл/хидрохлоротиазид трябва да бъде преустановена, а пациентът наблюдаван отблизо. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и коригиране на дехидратацията, електролитния дисбаланс и хипотонията по установена процедура.

Еналаприл

Най-забележимите симптоми, предизвикани от предозиране са изразена хипотония и ступор, започващи около 6 часа след приема на таблетките, вследствие на блокиране на ренин-ангиотензиновата система. Симптомите свързани с предозиране с АСЕ инхибитори могат да включват циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, тревожност, кашлица. Серумни нива на еналаприл от 100 до 200 пъти над тези при стандартна дозировка се наблюдават след приложението 300 и 440 mg еналаприл малеат, респективно.

Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на изотоничен физиологичен разтвор. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение. Ако е налична, инфузия с ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини може да бъде от полза. Ако медикаментът е погълнат скоро е уместно да се предприемат мерки за елиминиране (предизвикване на повръщане, стомашен лаваж, приложение на абсорбенти и натриев сулфат). Еналаприлат може да се премахне от циркулацията чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). При резистентна на медикаментозно лечение брадикардия е необходимо поставяне на временен пейсмейкър. Необходим е постоянен контрол на виталните показатели, серумните електролити и стойностите на креатинина.

Хидрохлоротиазид

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



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори в комбинация с диуретици, АТС код С09ВА02.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

Ко-Ренаприл има антихипертензивна и диуретична активност. Еналаприл и хидрохлортиазид са използвани поотделно и в комбинация за лечение на хипертония. Макар че хидрохлортиазид 6 mg самостоятелно не показва клинично значим антихипертензивен ефект в сравнение с плацебо, когато хидрохлортиазид 6 mg е комбиниран с еналаприл се постига достатъчно клинично синергичен ефект по отношение на кръвното налягане. В клинични проучвания понижаването на кръвното налягане, наблюдавано при комбинацията от еналаприл и хидрохлортиазид, е било по-голямо от понижаването, наблюдавано при самостоятелно приложение на еналаприл. Освен това антихипертензивният ефект е бил устойчив най-малко в продължение на 24 часа.

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.

Механизъм на действие

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 нискоренинова хипертония.

Фармакодинамични ефекти

Приема на еналаприл при пациенти с хипертония води до намаляване на кръвното налягане, както в легнало, така и в изправено 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 еналаприл не би трябвало да се свързва с рязко увеличаване на кръвното налягане.

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 редуция 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. Няма доказателства за задръжка на натрий или вода. Обаче, при пациенти с ниско ниво на гломерулна филтрация преди лечението, това ниво обикновено се увеличава.

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.

Ефектът на фиксираната дозова комбинация еналаприл и хидрохлоротиазид не е проучван върху заболяемостта и смъртността.

Клинична ефикасност и безопасност

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

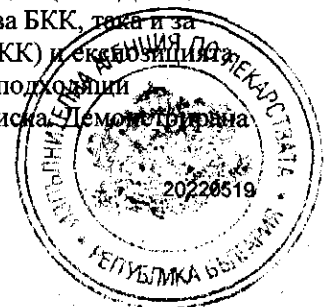
ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете.

Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и еквивалентната на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана



е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на активните вещества в комбинацията еналаприл/хидрохлоротиазид е сравнима с тази на еналаприл и хидрохлоротиазид, дадени поотделно.

Еналаприл малеат

Абсорбция

Пероралният еналаприл се резорбира бързо и достига максимална серумна концентрация след 1 час. Базирайки се на уринен анализ, степента на абсорбция след перорален прием е 60%. След абсорбцията той се хидролизира бързо до еналаприлат, мощен ACE 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 ACE. При лица с нормална бъбречна функция, серумни концентрации на еналаприлат в стационарно състояние се достигат на четвъртия ден от лечението с еналаприл малеат. Степента на абсорбция и хидролиза на еналаприл е подобна при различните дози в препоръчвания терапевтичен диапазон.

Абсорбцията на пероралния еналаприл не се влияе от присъствието на храна в гастроинтестиналния тракт.

Разпределение

Изследвания при кучета показват, че еналаприл преминава през кръвно-мозъчната бариера в малка степен. Еналаприл преминава през плацентарната бариера. Свързването на еналаприлат с човешката плазма над нивата на концентрациите, които са с терапевтична значимост не надвишава 60%.

Биотрансформация

С изключение на трансформацията до еналаприлат, няма данни за друг метаболизъм на еналаприл.

Елиминиране

Екскрецията на еналаприл е чрез бъбреците. Главните компоненти на урината са еналаприлат (около 40%) и непроменен еналаприл (около 20%). Ефективният полуживот на еналаприлат след многократни дози еналаприл малеат е 11 часа. Еналаприл може да се отстрани от системната циркулация чрез хемодиализа.

Бъбречно увреждане

Експозицията на еналаприл и еналаприлат е повишена при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти със средна до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40-60 ml/min) AUC на еналаприлат в стационарно състояние е приблизително два пъти по-висока отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция след прилагане на 5 mg веднъж дневно. При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), AUC е увеличена приблизително 8 пъти. Ефективният полуживот на еналаприлат след многократно прилагане на еналаприлов малеат е удължен при това ниво на бъбречна недостатъчност и времето за достигане на стационарно състояние е удължено (вж. точка 4.2). Еналаприлат може да бъде отстранен от кръвообращението чрез хемодиализа. Креатининовият клирънс при диализа е 62 ml/min.



Кърмене

След приложение на еднократна перорална доза от 20 mg еналаприл при пет родилки, 4 до 6 часа след дозирането се наблюдава средна максимална концентрация в кърмата от 1,7 µg/l (в граници от 0,54 до 5,9 µg/l). Средната максимална концентрация на еналаприлат е 1,7 µg/l (в граници от 1,2 до 2,3 µg/l); пикове са установени по различно време в продължение на 24-часов период. Използвайки данните за максималната концентрация в кърмата, изчисленият максимален прием при едно кърмаче, хранено единствено с кърма, би бил около 0,16 % от майчината доза, установена на база телесно тегло.

Жена, която е приемала еналаприл 10 mg дневно в продължение на 11 месеца е имала максимална концентрация еналаприл в млякото от 2 µg/l 4 часа след дозиране и максимална концентрация на еналаприлат от 0,75 µg/l 9 часа след дозиране. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерено в кърмата, в продължение на 24 часов период е 1,44 µg/l и 0,63 µg/l съответно.

Концентрациите на еналаприлат са под доловимия минимум (< 0,2 µg/l) 4 часа след прилагане на еднократна доза от 5 mg еналаприл при една майка и от 10 mg при две майки; концентрациите на еналаприл не са определяни.

Хидрохлоротиазид

Степента на абсорбция е около 70%. Диуретичният ефект се проявява след около 2 часа, като е най-изразен след 4-6 часа. Ефектът продължава около 12 часа. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а се елиминира бързо от бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира непроменена за 24 часа. Неговият полуживот е 9,5-13 часа, но може да е значително по-дълъг при пациенти с увредена бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Еналаприл малеат

Неклинични данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност предполагат, че еналаприл няма ефект върху фертилитета и репродуктивната способност при плъхове и не е тератогенен. При проучване, в което женски плъхове са дозирани преди чифтосване и през гестационния период, по време на лактация се появява повишена честота на смърт при малки плъхове. Установено е, че съединението преминава през плацентата и се секретира в млякото. Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, като клас, не са показали фетотоксичност (причиняващи нараняване и/или смърт на фетуса) когато се прилагат по време на втория или третия триместър.

Токсичността на еналаприл е изследвана при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Установена е ниска токсичност. Оралната LD₅₀ при мишки и плъхове е приблизително 2 000 mg/kg. Подчергано 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 хидрохлоротиазид не са проявили мутагенен ефект.

Няма данни за канцерогенен ефект.

Хидрохлоротиазид

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



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

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не и през кръвно-мозъчната бариера.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Жълт оцветител (лактоза монохидрат, жълт железен оксид, червен железен оксид)
Прежелатинирано царевично нишесте
Натриев хидрогенкарбонат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки, съдържащи 14 или 28 таблетки.
Блистер от Al/Al фолио, съдържащ 7 таблетки (2 или 4 блистера в картонената опаковка) или 14 таблетки (1 или 2 блистера в картонената опаковка).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20030513



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

Дата на първо разрешаване: 21.07.2003 г.
Дата на последно подновяване: 19.12.2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

