

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ..... 9600268

Разрешение № Г.И.И.П. - 57509

Одобрение № ..... 24.01.2022

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Ренитек 20 mg/12,5 mg таблетки  
Co-Renitec 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(и) вещество(а) с известно действие:

Една таблетка съдържа 141,0 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Жълти, кръгли, набраздени по краищата таблетки с надпис „MSD 718“ от едната страна и делителна черта от другата страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония, която не може да бъде повлияна с монотерапия с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка веднъж дневно.

##### *Предхождаща диуретична терапия*

Може да се появи симптоматична хипотония след началната доза Ко-Ренитек. Това е по-вероятно при пациенти с обемен или солеви дефицит, в резултат от предшестваща диуретична терапия. Ето защо диуретичната терапия трябва да бъде спряна 2-3 дни преди началото на лечение с Ко-Ренитек (вж. точка 4.5).

##### *Дозировка при бъбречна недостатъчност*

Ко-Ренитек не се препоръчва като първоначална терапия при тези пациенти, тъй като началната доза на еналаприл при леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) > 30 ml/min и < 80 ml/min) е 5 - 10 mg (вж. точка 4.4). Ко-Ренитек е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) ≤ 30 ml/min.



#### Педиатрична популация

Ко-Ренитек не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 18 години, поради липса на данни за безопасността и ефикасността.

#### Начин на приложение

Перорално приложение

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min).
- Анурия.
- Анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предишно лечение с АСЕ инхибитор.
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.
- Свръхчувствителност към лекарства производни на сулфонамидите.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане.
- Едновременната употреба на Ко-Ренитек с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Едновременна употреба със сакубитрил/валсартан. Ко-Ренитек не трябва да се започва 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**

##### Еналаприлов малеат–Хидрохлоротиазид

##### Хипотония и водно-електролитен дисбаланс

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с хипертония без усложнения. При пациенти с хипертония, получаващи Ко-Ренитек, е по-вероятно да се появи симптоматична хипотония, ако пациентът е с хиповолемия, например чрез диуретична терапия, ограничаваща солта диета, диария или повръщане (вж. точки 4.5 и 4.8). При такива пациенти трябва периодично да се изследват серумните електролити през подходящ интервал. Особено внимание трябва да се обръща на пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент. Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти с хипертония със сърдечна недостатъчност, със или без свързана бъбречна недостатъчност.

Ако се появи хипотония, пациентът трябва да се постави да легне по гръб и при необходимост да му се направи интравенозна инфузия с нормален физиологичен разтвор. Появата на преходно хипотензивно състояние не е противопоказание за допълнителни дози, които могат обикновено да бъдат давани без затруднения след възстановяване на обема и съответно повишаване на кръвното налягане.

##### Увреждане на бъбречната функция

Ко-Ренитек не трябва да се предписва на пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $< 80$  ml/min и  $> 30$  ml/min) преди необходимостта от дозата в това лекарство да е потвърдена с титриране на еналаприл (вж. точка 4.2).

След прием на еналаприл в комбинация с диуретик, някои пациенти с хипертония без данни за предшестващо бъбречно заболяване развиват повишение на кръвната урея и креатинин (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат).



Увреждане на бъбречната функция: Хидрохлоротиазид, Увреждане на бъбречната функция). Ако това се случи, терапията с Ко-Ренитек трябва да бъде прекратена. При това състояние трябва да се обсъди възможността за подлежаща стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, Реноваскуларна хипертония).

#### 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

Комбинирането на еналаприл с ниска доза диуретик не може да изключи вероятността от поява на хиперкалиемия (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, Хиперкалиемия).

#### Литий

Комбинирането на литий с еналаприл и диуретични средства по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Лактоза

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

#### Натрий

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

#### Еналаприлов малеат

##### Аортна стеноза/Хипертрофична кардиомиопатия.

Както с всички вазодилататори, АСЕ инхибиторите трябва да бъдат давани с повишено внимание на пациенти с обструкция на левокамерния изходен тракт и да бъдат избягвани в случаи на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

##### Увреждане на бъбречната функция

Има съобщения за бъбречна недостатъчност, свързана с приложението на еналаприл, главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия. Ако се разпознае бързо и лекува подходящо, бъбречната недостатъчност, свързана с лечение с еналаприл, обикновено е обратима (вж. точка 4.2 и точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат-Хидрохлоротиазид, Увреждане на бъбречната функция; Хидрохлоротиазид, Увреждане на бъбречната функция).



### Реноваскуларна хипертония

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек са лекувани с АСЕ инхибитори. Нарушението на бъбречната функция може да се изяви само с леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствен лекарски контрол и проследяване на бъбречната функция.

### Бъбречна трансплантация

Няма опит по отношение приложението на еналаприл при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация. По тази причина лечение с еналаприл не се препоръчва.

### Пациенти на хемодиализа

Употребата на еналаприл не е показана при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа за бъбречна недостатъчност. Анафилактоидни реакции са съобщавани при пациенти, подложени на диализа с високо-пропускливи мембрани (например AN69) и лекувани едновременно с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да се обсъди използване на друг вид диализна мембрана или друг клас антихипертензивни средства.

### Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ инхибиторите са свързвани със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите получаващи АСЕ инхибитори, които развиват жълтеница или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението с АСЕ инхибитор и да получат подходящо лекарско проследяване след това (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Хидрохлоротиазид, Чернодробно заболяване).

### Неутропения/Агранулоцитоза

При пациенти, получаващи 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 белите кръвни клетки (левкоцитите), и пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават всяка проява на инфекция.

### Хиперкалиемия

АСЕ инхибиторите могат да причинят хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Въпреки това, при пациенти с нарушена бъбречна функция и/или при пациенти, приемащи калиеви добавки (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известни също като триметоприм/сулфаметоксазол и особено алдостеронови антагонисти или ангиотензинрецепторни блокери, може да настъпи хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензинрецепторните блокери трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, и трябва да се наблюдават серумният калий и бъбречната функция (вж. точка 4.5).



### Хипогликемия

Пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или с инсулин, започващи лечение с АСЕ инхибитор, трябва внимателно да се проследяват за хипогликемия, особено през първия месец от комбинираното лечение (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба. Хидрохлоротиазид, Метаболитни и ендокринни ефекти в точки 4.4 и 4.5).

### Свързчувствителност/Ангионевротичен оток

Съобщава се за ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително еналаприлов малеат. Това може да се случи по всяко време на лечението. В такива случаи приемът на Ко-Ренитек трябва да се преустанови незабавно, а пациентът да бъде подложен на наблюдение до пълно изчезване на симптомите преди изписването. 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 съобщавано за смъртни случаи в резултат на ангионевротичен оток, засягащ областта на ларинкса или езика. Пациенти, при които е обхванат езика, глотиса или ларинксът 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 или ларинкса е възможно да настъпи обструкция на дихателните пътища и в такива случаи трябва незабавно да се предприемат подходящи мерки, като например подкожно приложение на адреналин 1:1 000 (0,3 ml - 0,5 ml) и/или незабавно да се приложат мерки за осигуряване на нормална проходимост на дихателните пътища.

Честотата на съобщени случаи на ангиоедем сред чернокожите пациенти, приемащи АСЕ инхибитори е по-голяма, в сравнение с пациенти от бялата раса. Обаче като цяло изглежда, че чернокожите са с повишен риск от поява на ангиоедем.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с лечението с АСЕ инхибитори, може да са с повишен риск от ангиоедем, докато приемат АСЕ инхибитори (вж. точка 4.3).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишения риск от ангиоедем. Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да започва по-рано от 36 часа след последната доза от Ко-Ренитек. Лечението с Ко-Ренитек не трябва да започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и 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 респираторно увреждане) (вж. точка 4.5). Необходимо е повишено внимание при започване на лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

### Анафилактоидни реакции при десенсибилизация с Hymenoptera

Рядко, пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от хумепортега, получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на терапията с АСЕ инхибитор преди всяка десенсибилизация.



### Анафилактоидни реакции по време на LDL-афереза

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

### Кашлица

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

### Хирургична интервенция/Анестезия

При пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия с продукти, предизвикващи хипотония, еналаприл блокира образуването на ангиотензин II и намалява способността за компенсация на ренин-ангиотензиновата система. Хипотонията, която се дължи на този механизъм може да бъде коригирана чрез увеличение на обема на циркулиращата кръв (вж. точка 4.5).

### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с ACE инхибитори. Освен когато продължаването на лечението с ACE инхибитор се смята за наложително, 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 ACE инхибитори трябва да се преустанови незабавно и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

### Етнически различия

Както и останалите инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, еналаприл е по-слабо ефективен 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.

### Хидрохлоротиазид

#### Увреждане на бъбречната функция

Тиазидните диуретици може да не са подходящи при пациенти с бъбречно увреждане и са неефективни при стойности на креатининов клирънс 30 ml/min или по-ниски (т.е. средна или тежка бъбречна недостатъчност) (вж. точка 4.2 и Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат-Хидрохлоротиазид, Увреждане на бъбречната функция; Еналаприлов малеат, Увреждане на бъбречната функция в точка 4.4).

#### Чернодробно заболяване

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 може да провокират чернодробна кома (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, Чернодробна недостатъчност).

#### Метаболитни и ендокринни ефекти

Терапията с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетните средства, включително на инсулина (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, Пациенти с диабет).



Повишението на нивата на холестерола и триглицеридите може да бъде свързано с лечението с тиазидни диуретици, обаче, при доза от 12,5 mg хидрохлоротиазид не са съобщени такива ефекти или те са минимални. В допълнение, при клинични проучвания с 6 mg хидрохлоротиазид не са съобщени клинично значими ефекти върху глюкозата, холестерола, триглицеридите, натрия, магнезия или калия.

При някои пациенти лечението с тиазиди е свързано с развитието на хиперурикемия и/или подагра. Този ефект на хиперурикемия изглежда дозо-зависим и не е клинично значим при доза от 6 mg хидрохлоротиазид, съдържащ се в Ко-Ренитек. Еналаприл, обаче, може да повиши отделянето на пикочна киселина в урината и така да намали хиперурикемичния ефект на хидрохлоротиазида.

Както при всеки пациент, получаващ диуретична терапия, трябва да се извършва периодично определяне на серумните електролити през подходящи интервали от време.

Тиазидите (включително хидрохлоротиазид) могат да предизвикат нарушен баланс на течности или електролити (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителните 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 еналаприл може да редуцира диуретик-индуцираната хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с увеличена диуреза, при пациенти с неадекватен перорален 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.

Тиазидите може да намалят екскрецията на калций с урината и да предизвикат интермитентно и слабо повишаване на серумния калций при липса на известни смущения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде доказателство за латентен хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да бъдат спрени преди изследване на функцията на парацитовидните жлези.

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

#### Нарушения на очите

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 рязко настъпване на намалена зрителна острота или болка в окото и обикновено настъпват в рамките на часове до седмици от началото на приема на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението. Първоначалното лечение е преустановяване приема на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медицинско или хирургично лечение в случай, че вътреочното налягане остане неовладяно. Рискови фактори за развитието на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.



#### Антидопинг тест

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

#### Свръхчувствителност

При пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, лекувани с тиазиди, може да се появят реакции на свръхчувствителност. Съобщени са и случаи на обостряне или активиране на лупус еритематозус при употреба на тиазиди.

#### 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 хидрохлоротиазид могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи хидрохлоротиазид, 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 хидрохлоротиазид може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. точка 4.8).

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

#### Еналаприлов малеат – Хидрохлоротиазид

##### Двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

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).

##### Други антихипертензивни средства

Едновременната употреба на тези средства може да увеличи хипотоничните ефекти на еналаприл и хидрохлоротиазид. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да намали кръвното налягане.

##### Литий

При едновременното прилагане на литий с АСЕ инхибитори са съобщени обратими повишения на серумните концентрации на литий и токсичност. Едновременната употреба с тиазидни диуретици може допълнително да повиши нивата на литий и да увеличи риска от литиева токсичност с АСЕ инхибитори. Употребата на Ко-Ренитек с литий не се препоръчва, но ако комбинацията се окаже необходима, трябва да се извърши внимателно мониториране на серумните литиеви нива (вж. точка 4.4).

#### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2 (СОХ-2)



Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективните инхибитори на циклооксигеназа 2 (СОХ-2) може да понижат ефекта на диуретиците и други антихипертензивни средства. Следователно антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторни антагонисти, АСЕ инхибитори или диуретици може да бъде намален от НСПВС, включително селективните инхибитори на циклооксигеназа 2 (СОХ-2).

Едновременното приложение на НСПВС (включително СОХ-2 инхибитори) и ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ инхибитори проявява адитивен ефект върху повишаването на серумния калий и може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да се появи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с увредена бъбречна функция (като например пациенти в старческа възраст или пациенти с обемен дефицит, включително тези на диуретична терапия). Следователно комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с увредена бъбречна функция.

### Еналаприлов малеат

#### Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като увеличава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

#### Калий-съхраняващи диуретици, добавки, съдържащи калий, или други лекарства, които могат да повишат серумния калий

Въпреки че серумният калий обикновено остава в нормални граници, при някои пациенти, лекувани с Ко-Ренитек, може да се появи хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавките, съдържащи калий или заместителите на сол, съдържащи калий може да доведат до значително повишаване на серумния калий. Също така трябва да се внимава, когато Ко-Ренитек се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като триметопримът е известен като калий-съхраняващ диуретик като амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на Ко-Ренитек с гореспоменатите лекарства. Ако едновременното приложение е показано, то трябва да се извършва с повишено внимание и трябва често да се мониторира серумния калий.

#### Циклоспорин

Хиперкалиемия може да възникне по време на едновременна употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

#### Хепарин

Хиперкалиемия може да възникне по време на едновременна употреба на АСЕ инхибитори с хепарин. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

#### Диуретици (тиазиди и бримкови диуретици)

Предшествашо лечение с високи дози диуретици може да доведе до обемен дефицит и риск от хипотония при започване на лечение с еналаприл (вж. точки 4.2 и 4.4). Хипотоничните ефекти може да бъдат намалени чрез преустановяване на лечението с диуретици или чрез повишаване на обема или приема на сол.

#### Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици



Едновременната употреба на определени анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до по-нататъшно намаляване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

#### Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите (вж. точка 4.5).

#### Антидиабетни

Епидемиологични проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални антидиабетни 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 (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### Алкохол

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

#### Ацетилсалицилова киселина, тромболитици и $\beta$ -блокери

Едновременното прилагане на еналаприл с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици и  $\beta$ -блокери е безопасно.

#### Злато

Нитритоидни реакции (симптоми включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и ниско кръвно налягане) са съобщавани рядко при пациенти на лечение с инжекционна форма, съдържаща злато (sodium aurothiomalate) и едновременно лечение с АСЕ инхибитори, включително еналаприл.

#### Хидрохлоротиазид

##### Недеполяризиращи миорелаксанти

Тиазидите може да повишат чувствителността към тубокурарин.

##### Алкохол, барбитурати или опиоидни аналгетици

Може да настъпи потенциране на ортостатична хипотония (вж. точка 4.5).

##### Антидиабетни лекарства (перорални средства и инсулин)

Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетните лекарства (вж. точки 4.4 и 4.8).

##### Холестирамин и холестиполови смоли

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

##### Удължен QT интервал (например хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол)

Повишен риск от torsades de pointes.

##### Дигиталисови гликозиди

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

##### Кортикостероиди, АСТН

Усилено отделяне на електролити, в частност хипокалиемия.



Калийуретични диуретици (напр. фуросемид), карбеноксолон или злоупотреба с лаксативи  
Хидрохлоротиазид може да повиши загубата на калий и/или магнезий.

Пресорни амини (напр. норадреналин)

Ефектът на пресорните амини може да бъде понижен (вж. точка 4.5).

Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксични 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:

Не се препоръчва употребата на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказана (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; обаче не може да бъде изключено малко повишение на риска. Освен когато продължаване на започнатото лечение с АСЕ инхибитор се смята за наложително, при пациентките, планиращи бременност, е необходимо да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна с установен профил на безопасност по време на бременност.

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

Известно е, че лечението с АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност, (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Олигохидрамнион 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 втория триместър на бременността, е препоръчително ултразвуково изследване за проверка на бъбречната функция и черепа.

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

Хидрохлоротиазид:

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да изложи на риск фето-плацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения в електролитния баланс и тромбцитопения.



Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от намален плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за есенциална хипертония при бременни жени освен в редки случаи, където не може да се използва никакво друго лечение.

#### Кърмене

Еналаприл:

Ограничени фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Независимо че тези концентрации изглеждат клинично незначими, употребата на Ко-Ренитек не се препоръчва по време на кърмене при преждевременно родени кърмачета и през първите няколко седмици след раждането, поради потенциален риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради недостатъчен клиничен опит. При по-големи кърмачета употребата на Ко-Ренитек при кърмещи майки може да се обмисли, ако това лечение е наложително за майката и ако детето се наблюдава за появата на нежелани ефекти.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се отделя в кърмата в малки количества. Тиазидите във високи дози предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат кърмата. Употребата на Ко-Ренитек не се препоръчва по време на кърмене. Ако Ко-Ренитек се използва по време на кърмене, дозите трябва да се запазят възможно най-ниски.

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

При шофиране или 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-Ренитек 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 Ко-Ренитек са били главоболие и кашлица.

Съобщавани са следните нежелани лекарствени реакции за Ко-Ренитек, еналаприл самостоятелно или хидрохлоротиазид самостоятелно, както по време на клинични проучвания така и след като продуктът е пуснат на пазара:



Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции на Ко-Ренитек

Системо- органичен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ )	Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Неоплазми - доброкачествен и, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)						Немеланомен рак на кожата (базалноклетъче и карцином и сквамозноклетъ чен карцином)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия (включително апластична и хемолитична)	Неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопе ния, агранулоцитоз а, костномозъчно потискане, левкопения, панцитопения, лимфаденопат ия, автоимунни заболявания		
Нарушения на ендокринната система						Синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалиемия , повишен холестерол, повишени триглицериди, хиперурикеми я	Хипогликеми я (вж. точка 4.4), хипомагнезие мия, подагра**	Повишена кръвна захар	Хиперкалцие мия (вж. точка 4.4)	
Нарушения на нервната система и психични нарушения		Главоболие, депресия, синкоп, променен вкус	Объркване, сънливост, безсъние, нервност, парестезии, вертиго, понижено либидо**	Необичайни сънища, нарушения на съня, пареза (поради хипокалиемия)		



Системо-органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ )	Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
<i>Нарушения на очите</i>	Замъглен о виждане					Хороидален излив
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			Шум в ушите			
<i>Сърдечни и съдови нарушения</i>	Замайване	Хипотония, ортостатична хипотония, ритъмни нарушения, стенокардия, тахикардия	Зачервяване на лицето, палпитации, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент*, възможна вторична до ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4)	Феномен на Raynaud		
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Кашлица	Задух	Назална секрция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм /астма	Белодробни инфилтрати, респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток), ринит, алергичен алвеолит/еозин офилна пневмония		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Гадене	Диария, коремна болка	Илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, запек, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва, метеоризъм**	Стоматит/афтозни улцерации (язви), глосит	Интестинален ангиоедем	



Системо- органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
<b>Хепатобилиарн и нарушения</b>				Чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза (може да бъде фатална), хепатит - или хепатоцелулар ен или холестатичен, жълтеница, холецистит (особено при пациенти с предполагаща холелитиаза)		
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Обрив (exanthema), свръхчувствит елност/ангион евротичен оток: ангионевротич ен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са били съобщени (вж. точка 4.4)	Диафореза, сърбеж, уртикария, алопеция	Еритема мултиформе, синдром на Stevens- Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пурпура, кожен лупус еритематозус, еритродерма, пемфигус		Има съобщение за комплекс от симптоми, който може да включва някои или всички от следните прояви: висока температура, серозит, ваксулит, миалгия/миозит, атралгия/артрит, положителен ANA, ускорено СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Може да се появи обрив, фоточувствител ност или други кожни прояви.
<b>Нарушения на мускулно- скелетната система, съединителнат а тъкан и костни нарушения</b>		Мускулни крампи***	Артралгия**			
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			Бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчно	Олигурия, интерстициале н нефрит		



Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			ст, протеинурия			
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			Импотентност	Гинекомастия		
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Астения	Болка в гърдите, умора	Общо неразположение, висока температура			
<i>Изследвания</i>		Хиперкалиеми я, повишен серумен креатинин	Повишена кръвна урея, хипонатриемия	Повишени стойности на чернодробни ензими, повишени стойности на серумния билирубин		

\* В клиничните изпитвания честотата на тези в групата на плацебо и тези в групата на активна контрола е била сравнима.

\*\* наблюдаван само при дози от 12,5 mg и 25 mg хидрохлоротиазид

\*\*\*Класифицирането на мускулните крампи като чести се отнася за дозите от 12,5 mg и 25 mg хидрохлоротиазид, докато класифицирането им като нечести се отнася за дозата от 6 mg хидрохлоротиазид

#### 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 хидрохлоротиазид и НМРК (вж. 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.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране на Ко-Ренитек. Лечението е симптоматично и поддържащо. Терапията с Ко-Ренитек трябва да бъде спряна, а пациентът наблюдаван отблизо. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане, приемане на активен въглен и лаксатив в случай на скорошно приемане на таблетките, и коригиране на дехидратацията, електролитния дисбаланс и хипотонията по установената процедура.

Еналаприлов малеат



Най-ярките симптоми, предизвикани от предозиране, са изразена хипотония, започваща около 6 часа след прием на таблетките, придружена с блокиране на ренин-ангиотензиновата система и ступор. Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори може да включват циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяване, безпокойство и кашлица. Серумни нива на еналаприла от 100 до 200 пъти над тези при стандартна дозировка, се наблюдават след приложението на 300, респективно 440 mg еналаприлов малеат.

Препоръчаното лечение при предозиране е прилагане на интравенозна инфузия с изотоничен физиологичен разтвор. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение. Ако са налични, инфузия с ангиотензин II и/ или интравенозни катехоламини може да бъдат от полза. Ако приемането на таблетките е станало скоро, вземете мерки насочени към елиминиране на еналаприловия малеат (напр. повръщане, стомашна промивка, приемане на абсорбенти и натриев сулфат). Еналаприлат може да се премахне от кръвообръщението чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Пейсмейкър терапията е показана за лечение на резистентна брадикардия. Жизнено важните признаци, серумните електролити и концентрациите на креатинина трябва да бъдат непрекъснато мониториранни.

### **Хидрохлоротиазид**

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: еналаприл и диуретици.  
АТС код: C09BA02

Ко-Ренитек (еналаприлов малеат и хидрохлоротиазид) е комбинация от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (еналаприлов малеат) и диуретик (хидрохлоротиазид), който е ефективен при лечение на хипертония. Ангиотензин конвертиращият ензим (Angiotensin converting enzyme - ACE) е пептидил дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I до пресорната субстанция ангиотензин II. След абсорбцията, еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE). Инхибирането 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. Хидрохлоротиазид е диуретик и антихипертензивно средство, което увеличава плазмената ренинова активност. Механизмът на антихипертензивният ефект е неизвестен. Хидрохлоротиазид обикновено не повлиява нормалното кръвно налягане.

Ко-Ренитек има антихипертензивна и диуретична активност. Еналаприлов малеат и хидрохлоротиазид са използвани поотделно и в комбинация за лечение на хипертония. Макар че хидрохлоротиазид 6 mg самостоятелно не показва клинично значим антихипертензивен ефект в сравнение с плацебо, когато хидрохлоротиазид 6 mg е комбиниран с еналаприл, е достигнато клинично синергичен ефект по отношение на кръвното налягане. Ефектът от понижаване на кръвното налягане е значително по-голям, отколкото се наблюдава при самостоятелно приложение на еналаприл. В допълнение, антихипертензивния ефект на Ко-Ренитек се запазва поне за 24 часа.



АСЕ е идентичен на кининаза II. Така, еналаприл може също да блокира разграждането на брадикинин, мощен вазодепресорен пептид. Обаче, ролята на този ефект на еналаприл в терапевтично отношение остава да се изясни.

#### Механизъм на действие

Въпреки че се счита, че механизмът, чрез който еналаприл понижава кръвното налягане, е първично потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, еналаприл има антихипертензивен ефект, дори при пациенти с ниско-ренинова 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 еналаприлов малеат не би трябвало да се свързва с рязко увеличаване на кръвното налягане.

Ефективно инхибиране на АСЕ активността обикновено настъпва 2 до 4 часа след перорален прием на единична доза еналаприл. Началото на антихипертензивната активност е наблюдавано обикновено на първия час, с пиково намаляване на кръвното налягане, постигнато 4 до 6 часа след приема. Продължителността на ефекта зависи от дозата. Обаче, при препоръчителните дози, антихипертензивният и хемодинамичен ефект се поддържат най-малко 24 часа.

В хемодинамични проучвания на пациенти с есенциална хипертония, намаляването на кръвното налягане е придружено от намаляване на периферната артериална резистентност с увеличаване на сърдечния ударен обем и малка или липсваща промяна в сърдечната честота. Вследствие приема на еналаприлов малеат, има увеличаване на бъбречния кръвоток; нивото на гломерулната филтрация е непроменено. Няма доказателства за задръжка на натрий или вода. Обаче, при пациенти с ниско ниво на гломерулната филтрация преди лечението, това ниво обикновено се увеличава.

Антихипертензивното лечение с еналаприл води до значителна регресия на левокамерната хипертрофия със запазване на систолния обем на лявата камера.

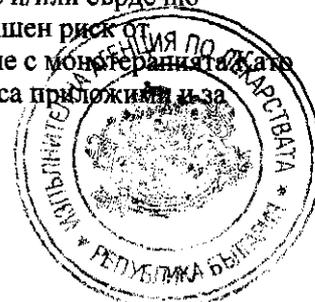
Ефектът на фиксираната дозова комбинация еналаприл и хидрохлоротиазид не е проучван върху заболяемостта и смъртността.

#### Двойна блокада

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 АСЕ 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 АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.



АСЕ 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 АСЕ 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 хидрохлоротиазид 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 хидрохлоротиазид (кумулятивно  $\geq 50\,000\text{ mg}$ ) 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 експозицията 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 ( $\sim 25\,000\text{ mg}$ ) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ( $\sim 100\,000\text{ mg}$ ) (вж. също точка 4.4).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Пероралният еналаприл се абсорбира бързо, с пикови серумни концентрации на еналаприл, настъпващи в рамките на първия час. На базата на откриването в урината, степента на абсорбция на еналаприл от таблетките е приблизително 60 %. Абсорбцията на пероралния еналаприл не се влияе от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт.

След абсорбцията, пероралният еналаприл се хидролизира бързо и екстензивно до еналаприлат, мощен инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни пикови серумни концентрации на еналаприлат настъпват около 3-4 часа след перорална доза еналаприлов малеат. Основните компоненти в урината са еналаприлат, изчисляващ се около 40 % от дозата, и интактен еналаприл. С изключение на конверсията в еналаприлат, липсват доказателства за значителен метаболизъм на еналаприл. Профилът на серумната концентрация на еналаприлат показва удължена терминална фаза, вероятно поради свързване с АСЕ. При индивиди с нормална бъбречна функция, серумните концентрации на еналаприлат при стационарно състояние са достигнати след 4 дни на лечение. Степента на абсорбция и хидролиза на еналаприлат са сходни за различните дози в препоръчителния терапевтичен обхват.

### Разпределение

Свързването на еналаприлат с човешката плазма над нивата на концентрациите, които са с терапевтична значимост не надвишава 60 %.

### Биотрансформация

С изключение на конверсията в еналаприлат, липсват доказателства за значителен метаболизъм на еналаприл. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а се елиминира бързо от бъбреците.



### Елиминиране

Отделянето на еналаприлат е главно през бъбреците. Основните компоненти в урината са еналаприлат, изчисляващ се около 40 % от дозата, и интактен еналаприл (около 20 %). Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а се елиминира бързо от бъбреците. Най-малко 61 % от пероралната доза се елиминира непроменена за 24 часа.

### 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  $\leq 30$  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 62 ml/min.

### Кърмене

След еднократна перорална доза от 20 mg при пет жени по време на следродилния период, средното пиково ниво на еналаприл в кърмата е било 1,7  $\mu\text{g/l}$  (диапазон от 0,54 до 5,9  $\mu\text{g/l}$ ) в рамките на 4 до 6 часа след приема на дозата. Средното пиково ниво на еналаприлат е било 1,7  $\mu\text{g/l}$  (диапазон от 1,2 до 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); пиковите са настъпили по различно време през 24 часовия период. Използвайки данните от пиковите нива в кърмата, изчисленият максимален прием при едно кърмаче, хранено единствено с кърма, би бил около 0,16 % от коригираната според теглото на майката доза.

Жена, която е приемала перорално 10 mg еналаприл дневно за 11 месеца, е имала пикови нива на еналаприл в кърмата от 2  $\mu\text{g/l}$  4 часа след приема и пикови нива на еналаприлат от 0,75  $\mu\text{g/l}$  около 9 часа след приема. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерено в кърмата по време на 24 часовия период, е било 1,44  $\mu\text{g/l}$  и 0,63  $\mu\text{g/l}$  съответно.

Нивата на еналаприлат в кърмата са били недоловими ( $< 0,2$   $\mu\text{g/l}$ ) 4 часа след прием на еднократна доза от 5 mg еналаприл при една майка и 10 mg при две майки: нивата на еналаприл не са били определени.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата 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 малките 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.

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



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

натриев хидрогенкарбонат  
лактоза монохидрат  
нишесте, прежелатинизирано  
царевично нишесте  
жълт железен оксид (E172)  
магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

Ко-Ренитек се предлага в алуминиеви блистери в опаковки, които съдържат 14 и 28 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен номер: 9600268

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



Дата на първо разрешаване: 25 октомври 1996 г.  
Дата на последно подновяване: 29 май 2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

**ММ/ГГГГ**

