

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КО-РЕНІТЕК®
(CO-RENITEC®)

Загальна характеристика:

основні фізико-хімічні властивості: жовта, кругла, рифлена таблетка, з одного боку напис “MSD 718”, з другого – насічка;

склад: 1 таблетка містить 20 мг еналаприлу малеату і 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини: лактоза, магнію стеарат, крохмаль прежелатинізований, натрію бікарбонат, крохмаль кукурудзяний, заліза оксид жовтий (E172).

Форма випуску. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту і діуретиків. Код АТС C09B A02.

Фармакологічні властивості.

КО-РЕНІТЕК® є комбінацією інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту (еналаприлу малеат) і діуретика (гідрохлоротіазид).

КО-РЕНІТЕК® має антигіпертензивну та діуретичну дію. Гіпотензивні ефекти двох компонентів доповнюють один одного і зберігаються протягом 24 годин. Більший відсоток пацієнтів з гіпертензією краще реагує на лікування КО-РЕНІТЕК®ом, ніж при призначенні кожного з його компонентів окремо. Наявність компонента еналаприлу малеату дозволяє зменшити втрату калію, яка асоційована з прийомом гідрохлоротіазиду.

Механізм дії

Еналаприлу малеат

Ангіотензин-перетворюючий фермент – пептидилова дипептидаза, яка каталізує конверсію ангіотензину I у пресорну субстанцію ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ призводить до зменшення рівня в плазмі ангіотензину II, що веде до збільшення активності реніну плазми (через пригнічення негативного зворотного зв'язку між активністю ангіотензину II і вивільненням реніну) і зменшення секреції альдостерону.

АПФ ідентичний кініназі II. Еналаприл може також блокувати розпад брадикініну, який є потужним вазодепресорним пептидом. Механізм, через який еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка відіграє велику роль в регуляції артеріального тиску, еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

Еналаприлу малеат - гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид – діуретичний та антигіпертензивний засіб, який збільшує активність реніну плазми. Хоча еналаприл має антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією, супутнє призначення гідрохлоротіазиду призводить до більшого зниження артеріального тиску у цих пацієнтів.

Фармакодинамічні властивості

Еналаприлу малеат

Призначення еналаприлу пацієнтам з гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску в горизонтальному і вертикальному положеннях без істотного збільшення частоти серцевого ритму.

Симптомна постуральна гіпотензія виникає нечасто. У деяких пацієнтів для досягнення оптимального зниження артеріального тиску може вимагати кількох тижнів терапії. Раптова відміна еналаприлу малеату не призводила до швидкого підвищення рівня артеріального тиску.

Ефективне пригнічення активності АПФ звичайно досягається через 2 - 4 години після перорального

призначення індивідуальної дози еналаприлу. Початок антигіпертензивної активності звичайно реєструється через одну годину, а пікове зниження артеріального тиску досягається через 4 - 6 годин після призначення препарату. Тривалість збереження ефекту залежить від дози. Втім, у рекомендованих дозах антигіпертензивні та гемодинамічні ефекти зберігалися принаймні протягом 24 годин.

У гемодинамічних дослідженнях у пацієнтів з есенціальною гіпертензією зниження артеріального тиску звичайно супроводжувалося зменшенням периферичного опору артерій із деяким збільшенням серцевого викиду і незначними змінами серцевого ритму або без таких змін. Після призначення еналаприлу малеату звичайно збільшувався нирковий кровотік; швидкість гломерулярної фільтрації звичайно не змінювалася. Проте, у пацієнтів з низькою швидкістю гломерулярної фільтрації до початку лікування вона звичайно збільшувалася.

Антигіпертензивна терапія еналаприлом веде до істотного регресу гіпертрофії лівого шлуночка із збереженням систолічної функції останнього.

Лікування еналаприлом асоціювалося із сприятливими ефектами на фракції ліпопротеїнів у плазмі і сприятливим впливом на загальний рівень холестерину або без такого впливу.

Еналаприлу малеат - гідрохлоротіазид

У клінічних дослідженнях ступінь зниження артеріального тиску, яке спостерігалось при поєднанні еналаприлу малеату і гідрохлоротіазиду, перевищував такий при окремому застосуванні індивідуальних компонентів. Крім того, антигіпертензивний ефект КО-РЕНІТЕК®у зберігався принаймні протягом 24 годин.

Фармакокінетика.

Еналаприлу малеат

Після перорального прийому еналаприл підлягає швидкій абсорбції, і пікові концентрації еналаприлу досягаються протягом однієї години. На підставі даних щодо виділення з сечею ступінь абсорбції еналаприлу становить приблизно 60 %.

Після абсорбції еналаприл швидко і значною мірою гідролізується до еналаприлату – потужного інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту. Пікові концентрації в сироватці еналаприлату реєструються через 3 - 4 години після прийому пероральної дози еналаприлу малеату. Екскреція еналаприлу переважно ниркова. Основними компонентами в сечі є еналаприлат, на який припадає приблизно 40 % дози, та незмінений еналаприл. За винятком конверсії до еналаприлату, немає ознак істотного метаболізму еналаприлу. Профіль концентрації у сироватці еналаприлату характеризується пролонгованою термінальною фазою, яка очевидно асоціюється із зв'язуванням АПФ. В осіб з нормальною функцією нирок постійні концентрації еналаприлату досягалися до четвертого дня призначення еналаприлу малеату один раз на день. Ефективний половинний час для накопичення еналаприлату після прийому множинних пероральних доз еналаприлу становить 11 годин. На абсорбцію еналаприлу не впливає присутність їжі у шлунково-кишковому тракті. Ступінь абсорбції та гідролізу еналаприлу подібний для різних доз у рекомендованому терапевтичному діапазоні.

Гідрохлоротіазид

Коли рівні в плазмі оцінювали принаймні протягом 24 годин, час напівжиття в плазмі коливався у межах від 5,6 до 14,8 години. Гідрохлоротіазид не метаболізується, але швидко виводиться через нирки. Принаймні 61 % дози при пероральному застосуванні видаляється у незмінному стані протягом 24 годин. Гідрохлоротіазид проходить через плацентарний, але не проходить через гематоенцефалічний бар'єр.

Еналаприлу малеат - гідрохлоротіазид

Одночасне призначення множинних доз еналаприлу малеату і гідрохлоротіазиду має незначний або не має впливу на біодоступність цих препаратів. Комбінована таблетка біоеквівалентна окремому призначенню її компонентів.

Показання для застосування.

Лікування гіпертензії у пацієнтів, в яких комбінована терапія вважається більш доцільною.

Спосіб застосування та дози.

Гіпертензія

Звичайна доза для дорослих становить одну таблетку один раз на день. За необхідності доза може бути збільшена до двох таблеток один раз на день.

Попереднє лікування діуретиками

Симптоматична гіпотензія може виникнути на початку терапії КО-РЕНІТЕК®ом; вона частіше спостерігається у пацієнтів, в яких попередня терапія діуретиками викликала порушення водно-електролітного балансу. Терапія діуретиками повинна бути припинена за 2 - 3 дні до початку терапії КО-РЕНІТЕК®ом.

Дозування при нирковій недостатності

Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними діуретиками для пацієнтів з порушенням функції нирок і неефективні при рівні кліренсу креатиніну 30 мл/хв. і нижче (тобто помірній або вираженій нирковій недостатності).

У пацієнтів з кліренсом у діапазоні від > 30 до < 80 мл/хв. КО-РЕНІТЕК® повинен застосовуватися лише після попереднього добору дози кожного з компонентів.

Рекомендована доза еналаприлу малеату, який приймається окремо, при помірній нирковій недостатності становить від 5 до 10 мг.

Побічна дія.

КО-РЕНІТЕК®, як правило, добре переноситься. Найчастішими побічними ефектами були запаморочення і підвищена втома, які звичайно зникали при зниженні дози і зрідка вимагали відміни препарату.

Іншими побічними ефектами (1 - 2%) були: м'язові судоми, нудота, астенія, ортостатичні ефекти, включаючи гіпотензію, головний біль, кашель та імпотенція.

Рідко зустрічалися такі побічні ефекти:

Серцево-судинні:

- знепритомлення;
- неортостатична гіпотензія;
- сильне серцебиття;
- тахікардія;
- біль у грудях.

Шлунково-кишкові:

- панкреатит;
- діарея;
- блювання;
- диспепсія;
- біль в животі;
- метеоризм;
- запор.

Нервова система / психіка:

- безсоння;
- сонливість;
- парестезії;
- запаморочення;
- нервозність.

Система дихання:

- задишка.

Шкірні прояви:

- синдром Стівенса-Джонсона;
- висип;
- свербіж;

– значне потовиділення.

Інші:

- ниркова дисфункція;
- ниркова недостатність;
- зниження лібідо;
- сухість у роті;
- подагра;
- шум у вухах;
- артралгія.

Описано комплекс симптомів, який може включати гарячку, серозит, васкуліт, міалгію, міозит, артралгію / артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла (ANA), прискорення ШОЕ, еозинофілію і лейкоцитоз. Можуть виникнути висип, фотосенсибілізація та інші дерматологічні прояви.

Гіперчутливість / ангіоневротичний набряк

Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини і/або гортані зустрічалися зрідка (див. розділ “Особливості застосування”).

Лабораторні дані

При призначенні КО-РЕНІТЕК®у клінічно вагомі зміни стандартних лабораторних показників спостерігалися рідко. Зрідка відзначалися гіперглікемія, гіперурикемія і гіпокаліємія. Спостерігалось також підвищення рівня сечовини крові, сироваткового креатиніну, збільшення вмісту печінкових ферментів і/або сироваткового білірубину. Ці показники звичайно нормалізувалися після припинення терапії КО-РЕНІТЕК®ом.

Повідомлялося також про гіперкаліємію, а також про зниження показників гемоглобіну та гематокриту.

Протипоказання.

КО-РЕНІТЕК протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до будь-якого з його компонентів і пацієнтам, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, пов'язаний з призначенням раніше інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ).

Препарат також протипоказаний при підвищеній чутливості до інших похідних сульфонаміду.

Передозування.

Лікування передозування КО-РЕНІТЕК®ом симптоматичне і підтримуюче. Пацієнт повинен перебувати під ретельним лікарським спостереженням, терапія КО-РЕНІТЕК®ом повинна бути припинена.

Симптоми передозування: артеріальна гіпотензія, нудота, слабкість, запаморочення на фоні порушень електролітного балансу. У разі випадкового передозування необхідно зробити промивання шлунка, якщо препарат приймався нещодавно, а також корекція дегідратації, порушень електролітного балансу і гіпотензії за допомогою загальноприйнятих заходів.

Еналаприлу малеат

Найбільш вираженими ознаками передозування еналаприлу, згідно з існуючими даними, є виражена гіпотензія внаслідок блокади системи ренін-ангіотензин, яка починається приблизно через 6 годин після прийому препарату, і ступор. Рівні еналаприлату в плазмі крові, які перевищують у 100 і 200 разів максимальні рівні, що досягаються при призначенні терапевтичних доз, за повідомленнями, реєструвалися після прийому відповідно 300 мг і 440 мг еналаприлу малеату.

Для лікування передозування рекомендують внутрішньовенне вливання фізіологічного розчину. При наявності ангіотензину II його введення може виявитися корисним. Еналаприлат може бути видалений із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу.

Гідрохлоротіазид

Найчастіше спостерігається симптоматика, викликана втратою електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією, гіпонатріємією) і дегідратацією через надмірний діурез. Якщо раніше призначалися препарати дигіталісу, гіпокаліємія може посилити прояви аритмій.

Особливості застосування.

Гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу

Як і при застосуванні інших засобів антигіпертензивної терапії, у деяких пацієнтів можливий розвиток симптоматичної гіпотензії. Пацієнти повинні бути обстежені з метою виявлення клінічних ознак порушення водно-електролітного балансу, тобто нестачі рідини, гіпонатріємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії або гіпокаліємії, які можуть виникнути внаслідок епізодів діареї або блювання. У таких пацієнтів потрібно періодично визначати сироваткові електроліти через відповідні проміжки часу.

Особливо уважним повинен бути підхід до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При розвитку гіпотензії слід покласти пацієнта у постіль і за необхідності використовувати внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. Минуща гіпотензія при призначенні препарату не є протипоказанням для подальшого його застосування. Після нормалізації артеріального тиску та об'єму циркулюючої рідини терапія може бути відновлена або у дещо зменшених дозах, або з використанням кожного компонента препарату окремо.

Аортальний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і всі інші вазодилататори, інгібітори АПФ повинні застосовуватись з обережністю у пацієнтів з обструкцією шляхів відтоку з лівого шлуночка.

Ниркова недостатність

Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними діуретиками для лікування пацієнтів з порушенням функції нирок, а також, коли рівень кліренсу креатиніну 30 мл/хв. і нижче (тобто при помірній чи вираженій нирковій недостатності).

КО-РЕНІТЕК® не повинен призначатися пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 80 мл/хв.), доки добір окремих компонентів препарату не вкаже на те, що необхідні дози для даного пацієнта присутні у цій лікарській формі.

У деяких пацієнтів без будь-яких ознак захворювання нирок до початку лікування при терапії еналаприлом у поєднанні з діуретиком виникало звичайно незначне та минуще підвищення вмісту сечовини в крові і креатиніну в сироватці. У таких випадках лікування КО-РЕНІТЕК®ом потрібно припинити. Надалі можливе відновлення терапії у зменшених дозах або призначення кожного компонента препарату окремо.

У деяких пацієнтів з білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки при лікуванні інгібіторами АПФ спостерігали підвищення вмісту сечовини в крові і креатиніну в сироватці. Ці зміни були оборотні: як правило, показники поверталися до норми після припинення лікування.

Захворювання печінки

Тіазиди повинні з обережністю застосовуватися у пацієнтів з порушенням функції печінки або з прогресуючим захворюванням печінки, оскільки навіть незначні зміни водно-електролітного балансу можуть викликати печінкову кому.

Хірургія / анестезія

Під час великих хірургічних втручань або під час анестезії із застосуванням засобів, які викликають гіпотензію, еналаприлат блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного вивільнення реніну. Якщо при цьому розвивається гіпотензія, яка пояснюється подібним механізмом, її можна коригувати збільшенням об'єму рідини.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Тіазиди здатні змінювати толерантність до глюкози. Може бути потрібною корекція доз антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін.

Тіазиди можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею, що призводить до незначного та минулого зростання рівня кальцію в сироватці. Виражена гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Прийом тіазидів повинен бути припинений перед проведенням дослідження функцій паращитовидних залоз.

Підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів також може бути пов'язане з терапією діуретиками тіазидового ряду, але при дозі 12,5 мг, яка міститься у таблетці КО-РЕНІТЕК®у, подібні ефекти або взагалі не спостерігалися, або були за своїм характером незначні.

Терапія тіазидами може призвести до гіперурикемії і/або подагри у деяких пацієнтів. Але еналаприл може збільшувати вміст у сечі сечової кислоти і тим самим послаблювати гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду.

Гіперчутливість / ангіоневротичний набряк

При лікуванні інгібіторами АПФ, включаючи еналаприлу малеат, були описані окремі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини і/або гортані. Це може виникнути в будь-який момент при проведенні терапії.

У таких випадках необхідно негайно припинити лікування препаратом і встановити ретельне спостереження за станом пацієнта з метою контролю клінічних симптомів. Лише після їх зникнення медичний нагляд можна припинити. Коли набряк поширюється на ділянку обличчя і губ, терапія антигістамінними засобами у цих випадках забезпечує сприятливий ефект.

Ангіоневротичний набряк, який протікає з набряком гортані, може призвести до летального кінця. У тих випадках, коли набряк локалізується у ділянці язика, голосової щілини або гортані, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, слід негайно ввести підшкірно розчин адреналіну 1:1000 (0,3-0,5 мл) та здійснити інші відповідні лікувальні заходи.

У пацієнтів африканської раси, які приймали інгібітори АПФ, ангіоневротичний набряк спостерігався частіше, ніж в інших пацієнтів. Пацієнти, у яких раніше виникав ангіонабряк, не пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть бути більшою мірою схильні до виникнення ангіонабряку на фоні терапії інгібіторами АПФ (див. також розділ "Протипоказання").

У пацієнтів, які отримують тіазиди, алергічні реакції можуть виникати незалежно від наявності в анамнезі алергічних станів або бронхіальної астми. Повідомляли про рецидиви або погіршення перебігу системного червоного вовчака у пацієнтів, які отримували тіазиди.

Анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилик

Зрідка у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, розвивалися тяжкі анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилик. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку проведення гіпосенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ.

Пацієнти на гемодіалізі

Анафілактоїдні реакції спостерігалися у пацієнтів, які перебували на діалізі з використанням мембран з високою пропускну здатністю (таких як AN 69®) і отримували одночасно лікування інгібіторами АПФ. У цих пацієнтів необхідно використовувати діалізні мембрани іншого типу або гіпотензивні препарати інших класів.

Кашель

Спостерігались випадки кашлю на фоні терапії інгібіторами АПФ. Звичайно кашель носить непродуктивний, постійний характер і припиняється після відміни препарату. Можливість кашлю у зв'язку з лікуванням інгібітором АПФ повинна розглядатися як частина диференціальної діагностики кашлю.

Застосування під час вагітності

При встановленні вагітності прийом КО-РЕНІТЕК®у повинен бути негайно припинений, за винятком випадків, коли його призначення вважається життєво необхідним для матері.

Інгібітори АПФ можуть викликати захворювання або загибель плоду чи новонародженого при призначенні їх вагітним жінкам під час другого і третього триместрів. Застосування інгібіторів АПФ під час цього періоду супроводжувалося негативним впливом на плід і новонародженого, включаючи гіпотензію, ниркову недостатність, гіперкаліємію і/або гіпоплазію черепа. Можливий розвиток олігогідрамніона, напевно, внаслідок зниження функції нирок плоду. Це ускладнення може призводити до контрактури кінцівок, деформації черепа, включаючи його лицеву частину, гіпоплазії легень.

Подібні побічні ефекти, як правило, не виникали під час першого триместру вагітності через обмежений внутрішньоматковий вплив інгібіторів АПФ.

Традиційне застосування діуретиків у практично здорових жінок під час вагітності не рекомендується, оскільки при цьому мати і плід знаходяться під непотрібним ризиком ускладнень, включаючи жовтяницю плоду і новонародженого, тромбоцитопенію і, можливо, інших побічних ефектів, які спостерігалися у дорослих пацієнтів.

Якщо КО-РЕНІТЕК® застосовується під час вагітності, пацієнтка повинна бути попереджена щодо потенційного ризику для плоду. У тих рідких випадках, коли призначення препарату під час вагітності вважається необхідним, слід проводити періодичні ультразвукові обстеження для оцінки внутрішньоамніотичного простору. При виявленні олігогідрамніона прийом КО-РЕНІТЕК®у повинен бути припинений, за винятком випадків, коли його призначення вважається життєво необхідним для матері. Але і лікарі, і пацієнти повинні знати про те, що олігогідрамніон може розвинутиися вже після появи у плоду необоротних ушкоджень.

Новонароджені, чий матері приймали КО-РЕНІТЕК®, повинні ретельно обстежуватися на предмет виявлення у них гіпотензії, олігурії і гіперкаліємії. Еналаприл, який має здатність проникати через плаценту, видалявся з кровообігу новонародженого за допомогою перитонеального діалізу з деяким сприятливим клінічним ефектом; теоретично він може бути видалений шляхом обмінного переливання крові. Поки що немає клінічного досвіду видалення гідрохлоротіазиду з кровообігу плоду; цей препарат також проникає через плацентарний бар'єр.

Призначення під час лактації

Як еналаприл, так і тіазиди визначаються у материнському молоці. У випадку, коли застосування препарату необхідне, пацієнтка повинна припинити вигодовування груддю.

Застосування в педіатрії

Безпека та ефективність препарату для лікування дітей не встановлені.

Застосування у літніх пацієнтів

Результати клінічних досліджень ефективності та переносимості еналаприлу малеату і гідрохлоротіазиду, які призначали одночасно, були подібні у літніх та більш молодих пацієнтів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Інші антигіпертензивні засоби

При призначенні еналаприлу малеату у поєднанні з іншими гіпертензивними препаратами може спостерігатися посилення ефекту.

Калій сироватки

Втрата калію під впливом діуретиків тіазидового ряду, як правило, послаблюється під впливом еналаприлу. Рівень калію в сироватці звичайно залишається в межах норми.

Застосування калієвих добавок, діуретиків, які зберігають калій, або солей, які містять калій, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю недоцільне, оскільки може призвести до істотного зростання вмісту калію в сироватці.

Препарати літію

Препарати літію, як правило, не призначаються разом з діуретиками або інгібіторами АПФ. Діуретики та інгібітори АПФ зменшують виведення літію нирками і посилюють ризик розвитку літєвої інтоксикації; сумісне застосування не рекомендується. Необхідно вивчити інструкцію для застосування препаратів літію перед їх призначенням.

Нестероїдні протизапальні препарати

У деяких пацієнтів з порушеною функцією нирок, які лікуються нестероїдними протизапальними препаратами, одночасне застосування інгібіторів АПФ може призвести до подальшого погіршення функції нирок. Ці зміни, як правило, оборотні.

Недеполяризуючі міорелаксанти

Тіазиди можуть підвищувати чутливість до тубокурарину.

Умови та термін зберігання.

Зберігати при температурі 15-30С, в недоступному для дітей місці.

Термін придатності: таблетки у блістерах – 3 роки; таблетки у флаконах – 2 роки.

Не можна застосовувати препарат після закінчення терміну, зазначеного на упаковці.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері з ПВХ-плівки та АЛ-фольги. По два (14 таблеток) або чотири (28 таблеток) блістера з листком-вкладишем у картонній упаковці.

По 56 таблеток у флаконі полімерному з 2 пластиковими пеналами з силікагелем всередині з інструкцією для медичного застосування у картонній упаковці.

Виробник. Merck Sharp & Dohme B.V./ Мерк Шарп і Доум Б.В.

Адреса. Waarderweg 39, P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem, the Netherlands