

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 - Търговско наименование на лекарствения продукт:

**Konveril Plus / Конверил Плюс**

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 11-15980/22.02.08

2 - Количествен и качествен състав:

709 / 19.12.08 Мерц

Активно вещество	Количество лекарствено вещество в дозова единица
Enalapril Maleate	20 mg
Hydrochlorothiazide	12.5 mg

Пълен списък на помощните вещества, вж. т. 6.1.

3 - Лекарствена форма:

Таблетки за орално приложение.

4 - Клинични данни:

4.1. Терапевтични показания:

**Konveril Plus** е комбиниран лекарствен продукт, състоящ се от инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим (ACE) и диуретик, който е показан за лечение на пациенти с артериална хипертония (високо кръвно налягане), за които е подходяща комбинирана терапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение:

**Konveril Plus** се приема през устата. Може да се приема преди или след хранене.

Ако не е предписано от лекар, трябва да се спазват следните указания за дозата:

**Пациенти с нормална бъбречна функция:** Една таблетка **Konveril Plus** веднъж дневно.

**Пациенти с нарушена бъбречна функция:** При пациенти с креатининов клирънс от 30 до 80 ml/min, началната доза обикновено е половин таблетка **Konveril Plus** веднъж дневно. Ако креатининовият клирънс е под 30 ml/min, **Konveril Plus** не се прилага.

4.3. Противопоказания:

**Konveril Plus** е противопоказан при:

- Пациенти, които са свръхчувствителни към enalapril maleate, hydrochlorothiazide или производни на сулфонамидите;
- Пациенти с анамнеза за ангиоедема, свързана с предишно лечение с ACE (Ангиотензин-конвертиращ ензим) инхибитори;
- Пациенти с анурия;
- Пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min);
- Пациенти с тежко чернодробно увреждане;
- Второ и трето тримесечие на бременността (виж 4.6 Бременост и кърмене).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

**Enalapril maleate:**

**Хипотония:** При неусложнени хипертоници рядко се среща ексцесивна хипотония. Все пак, хипотонията е възможно усложнение на терапията с Enalapril при пациенти с тежък дефицит на сол и течности, които получават мощна диуретична терапия и такива на хемодиализа. При пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност със или



без нарушение на бъбречната функция, може да се получи ексцесивна хипотония заедно с олигурия, прогресивна азотемия и рядко, остра бъбречна недостатъчност и смърт. Такива пациенти трябва стриктно да се мониторира през първите 2 седмици на лечението и по време на увеличаване на дозата на Enalapril и/или диуретиците.

Същите мерки се вземат по отношение на пациенти с исхемична болест на сърцето и цереброваскуларна болест, защото рязкото спадане на кръвното налягане може да доведе до развитието на инфаркт на миокарда и мозъчен инсулт.

Ако се появи хипотония, пациентът се поставя в легнало положение по гръб и, ако е необходимо, се прилага интравенозна инфузия на солеви разтвори. Временните понижения на кръвното налягане не налагат спиране на медикамента.

**Ангионевротичен оток:** При пациенти, които се лекуват с АСЕ инхибитори, включително Enalapril, е наблюдаван ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, гълтача и/или ларинкса. В такива случаи медикаментът се спира веднага и се започва съответна терапия и наблюдение. Случаите когато отоците е ограничен до лицето и устните, преминават без лечение. Но ангионевротичният оток засягащ ларинкса може да се окаже фатален. Ако са въввлечени езика, гълтача и ларинкса, се предприема съответна терапия с разтвор на епинефрин 1:1000 (0.3–0.5ml), дихателните пътища трябва да се освободят, тъй като въввлечането им може да доведе до тяхната обструкция.

**Аортна стеноза / Хипертрофична кардиомиопатия:** АСЕ инхибиторите трябва да бъдат давани с повишено внимание при пациенти с обструкция на кръвния поток на левокамерния изход и да бъдат избягвани в случаи на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

**Бъбречно-съдова хипертония:** Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с билатерална бъбречна артериална стеноза или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек са лекувани с АСЕ инхибитори. Загуба на бъбречна функция може да се получи само с леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

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

**Неутропения/Агранулоцитоза:** При пациенти на АСЕ инхибитори се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. Enalapril трябва да се прилага внимателно при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с allopurinol или procainamide, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предварително съществуваща увредена бъбречна функция. При тези пациенти се препоръчва периодично да се контролират нивата на белите кръвни клетки и пациентите трябва да бъдат уведомени, че следва да съобщават за всяка проява на инфекция.

**Нарушена бъбречна функция:** При пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция зависи от активността на системата ренин–ангиотензин–алдостерон, по време на лечението с Enalapril може да се появи олигурия, прогресивна азотемия и, рядко, остра бъбречна недостатъчност и смърт. Реналната функция на болни с едностранна или двустранна артериална бъбречна стеноза трябва да се проследява по време на първите няколко седмици от терапията. Серумните нива на урея и креатинин могат да се повишат при комбинирана терапия, специално при пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност. В тези случаи е необходима корекция на дозата. При пациенти с креатининов клирънс от 30 до 80 ml/min, началната доза обикновено е половин таблетка. Konveril Plus не се прилага при креатининов клирънс под 30 ml/min (средна или тежка бъбречна недостатъчност).



**Чернодробна недостатъчност:** Пациентите, получаващи АСЕ инхибитор, които развиват иктер или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението с АСЕ инхибитор и да получат подходящо лекарско проследяване след това.

**Хиперкалиемия:** Въпреки, че рискът от развитие на хиперкалиемия е относително по-малък при едновременно приложение на Enalapril и Hydrochlorothiazide, предписването на терапия с **Konveril Plus** трябва да става внимателно при наличието на бъбречна недостатъчност, захарен диабет, калий задържащи диуретици, калиеви добавки или сол-обогатена с калий, защото има вероятност да причинят хиперкалиемия.

**Кашлица:** По време на лечение с АСЕ инхибитори може да се появи суха и продължителна кашлица. Тя изчезва след прекратяване на терапията.

**Хирургия/Анестезия:** При големи хирургични интервенции или по време на анестезия с медикаменти причиняващи хипотензия, Enalapril може да блокира продукцията на ангиотензин II вследствие на компенсаторно освобождаване на ренин. Ако кръвното налягане спадне, то може да се коригира с увеличение обема на вливанията.

**Лактоза:** **Konveril Plus** съдържа по-малко от 200 mg лактоза в една таблетка.

**Литий:** Не се препоръчва комбинирането на литий с enalapril и диуретични средства.

**Пациенти на хемодиализа:** **Konveril Plus** не е показан при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа.

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

### **Hydrochlorothiazide:**

При пациенти с тежки бъбречни заболявания диуретиците от тиазидната група трябва да се използват внимателно. При тези пациенти те могат да кумулират и да доведат до азотемия. Внимание трябва да се обърне и на болните с нарушена чернодробна функция, тъй като всяка промяна във водния и електролитен баланс може да ускори развитието на хепатална кома.

По време на терапия с тиазидни диуретици може да възникне воден и електролитен дисбаланс с хипонатриемия, хипокалиемия, хипохлоремична алкалоза и хиперкалциемия. Тъй като Enalapril намалява производството на алдостерон, загубата на калий индуцирана от Hydrochlorothiazide, е намалена при комбинираното им приложение.

Може да се наложи корекция на дозата на оралните антидиабетични средства или инсулина, тъй като лечението с диуретици от тиазидната група предизвиква хипергликемия.

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

### **Приложение при деца:**

Няма достатъчни доказателства за ефикасността и безопасността на **Konveril Plus** при деца; приложението му при деца не се препоръчва.

### **Приложение при пациенти в напреднала възраст:**

Клиничните проучвания показват, че приложението при пациенти в напреднала възраст не се различава от това при по-младите пациенти.

## **4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия:**

**Enalapril maleate:** При пациенти на диуретична терапия, в началото на лечението с Enalapril понякога възниква ексцесивно спадане на кръвното налягане. Този ефект може да се намали чрез увеличение на приема на сол или спиране на диуретичната терапия преди започване на лечението с Enalapril. Ако спирането на диуретиците не е възможно, пациентът трябва внимателно да се наблюдава.



Тъй като при едновременното приложение на Enalapril и калий задържащи диуретици или калиеви соли е възможно развитието на хиперкалиемия, нивото на серумния калий трябва често да се следи.

Литиева токсичност може да се появи при пациенти, които получават литиева терапия съвместно с ACE инхибитори, поради това нивото на литий в серума трябва внимателно да се следи.

При използването на Enalapril съвместно с друг антихипертензивен лекарствен продукт може да се появи адитивен ефект. Комбинирането с бета блокери, метил-допа или калциеви антагонисти е показано, че подобрява ефективността на намаляване на кръвното налягане. Ганглиеви блокери или адренергични блокери, комбинирани с Enalapril, следва да се прилагат само при внимателно наблюдаване на пациента.

**Hydrochlorothiazide:** Ортостатичната хипотония се засилва при съвместна употреба с алкохол, барбитурати и наркотични аналгетици.

Едновременното приложение с антидиабетични медикаменти (орални средства или инсулин) може да наложи корекция на антидиабетичната доза, тъй като този тип диуретик може да предизвика хипергликемия.

Тъй като смолите, неутрализиращи жлъчната киселинност (cholestyramine и colestirol) могат да намалят абсорбцията на Hydrochlorothiazide, съвместният прием не се препоръчва.

Тиазидните диуретици водят до литиева токсичност чрез намаляване на бъбречния клирънс за литий.

Когато се употребяват в комбинация с кортикостероиди и адренорекотропен хормон, могат да се появят електролитни нарушения, по-специално хипокалиемия.

При някои пациенти лекувани с нестероидни противовъзпалителни средства, антихипертензивният ефект на тиазидните диуретици може да отслабне.

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективните циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), могат да намалят ефекта на диуретиците и други антихипертензивни лекарства.

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

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

Симпатикомиметици: Те могат да намалят антихипертензивния ефект на ACE инхибиторите.

Недеполяризираци миорелаксанти: Тиазидите могат да повишат чувствителността към тубокурарина.

Барбитурати: Може да настъпи потенциране на ортостатичната хипертония. Hydrochlorothiazide може да повиши загубата на калий и/или магнезий.

Кортикостероиди: Усилено отделяне на електролити, в частност хипокалиемия.

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

#### 4.6. Бременност и кърмене:

**Konveril Plus** не се прилага при бременни, тъй като ACE инхибиторите могат да предизвикат фетална и неонатална заболяемост и смъртност, особено когато се приемат във втория и третия триместър на бременността.

Enalapril, enalaprilat и тиазидните диуретици се секретират в майчиното мляко. Поради това, че Hydrochlorothiazide причинява сериозни реакции при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или медикамента.



#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Няма данни **Konveril Plus** да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Понякога може да се появи замаяване или обща отпадналост.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Обикновено **Konveril Plus** се понася добре. При повечето пациенти страничните ефекти са леки и бързопреходни и не налагат спиране на терапията.

Най-често наблюдаваните странични явления са замаяване, главоболие, лесна уморямост и кашлица.

Нежеланите лекарствени реакции, класифицирани по-честота на проява:

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

##### **Нарушения на кръвна и лимфна система:**

не чести: анемия (включително апластична и хемолитична)

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

##### **Нарушения на метаболизъм и хранене:**

чести: хипокалиемия, повишен холестерол, повишени триглицериди, хиперурикемия

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

редки: повишена кръвна захар

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

##### **Нарушения на нервна система и психични увреждания:**

чести: главоболие, депресия, синкоп, променен вкус

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

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

##### **Очни нарушения:**

много чести: замъглено виждане

##### **Нарушения на слуха и лабиринта:**

не чести: шум в ушите

##### **Сърдечни и съдови смущения:**

много чести: замаяване

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

не чести: зачервяване на лицето, палпитации, ортостатична хипотония

редки: феномен на Raynaud

##### **Дихателни, торакални и медиастинални нарушения:**

много чести: гадене

не чести: назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм/астма

редки: белодробни инфилтрати, респираторен дистрес (включително пневмотит и белодробен оток), ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония

##### **Стомашно-чревни смущения:**

много чести: гадене

чести: диария, коремна болка, променен вкус

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

редки: стоматит/афтозни улцерации (язви), глосит

много редки: интестинален ангиоедем

##### **Чернодробни и жлъчни нарушения:**



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

#### **Нарушения на кожа и подкожна тъкан:**

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

не чести: диафореза, сърбеж, уртикария, алоpecia

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

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

#### **Костно-мускулни, съединително-тъканни и костни нарушения:**

Не чести: мускулни крампи

#### **Бъбречни и уринарни нарушения:**

не чести: бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия

редки: олигурия, интестинален нефрит

#### **Нарушения на репродуктивните органи и млечната жлеза:**

не чести: импотентност

редки: гинекомастия

#### **Общи смущения и такива, свързани с мястото на прилагане:**

много чести: астения

чести: умора

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

#### **Лабораторни:**

чести: хиперкалиемия, повишен серумен креатинин

не чести: повишена кръвна урея, хипонатриемия

редки: повишени стойности на чернодробни ензими, повишени стойности на серумния билирубин

#### **4.9. Предозиране:**

При предозиране на **Konveril Plus**, медикаментът се спира, пациентът се поставя под стриктно наблюдение и се предприема симптоматична и поддържаща терапия. Предизвиква се повръщане и се прави стомашна промивка; предложените терапевтични мерки включват корекция на хипотонията, електролитния дисбаланс и дехидратацията. Enalapril може да се извлече от общото кръвообращение чрез хемодиализа.

#### **5 - Фармакологични данни:**

АТС код: C09BA02 – АСЕ инхибитор в комбинация с диуретик.

##### **5.1. Фармакодинамични свойства:**

**Konveril Plus** таблетки представлява комбинация от Enalapril maleate - АСЕ инхибитор, и Hydrochlorothiazide - диуретик от групата на тиазидите. Когато се употребяват съвместно, Enalapril maleate и Hydrochlorothiazide имат адитивен антихипертензивен ефект.

##### **Enalapril maleate**

Enalapril е мощен дългодействащ медикамент, който инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) и се използва за лечение на хипертония и конгестивна сърдечна недостатъчност. Механизмът му на действие се базира на инхибирането на



ангиотензин конвертиращия ензим, който катализира превръщането на неактивния ангиотензин I в ангиотензин II – мощен вазоконстриктор и стимулант на алдостероновата секреция.

Инхибирането на АСЕ намалява плазменото ниво на ангиотензин II, в резултат на което се намалява вазопресорната активност и секрецията на алдостерон. Въпреки, че намалението на секрецията на алдостерон е незначително, то малко увеличава серумната концентрация на калий. При пациенти, които получават Enalapril и тиазидни диуретици, серумните нива на калий остават непроменени. Инхибирането на ангиотензин II увеличава плазмената ренинова активност чрез отрицателна обратна връзка. Enalapril е ефективен при пациенти както с ниски, така и с високи ренинови нива.

При някои пациенти получаващи монотерапия с препоръчаните дози Enalapril, антихипертензивният ефект може да намалее в края на дозовия интервал; това се случва по-рядко при комбинация Enalapril maleate и Hydrochlorothiazide.

### **Hydrochlorothiazide**

Hydrochlorothiazide е тиазиден диуретик предназначен за лечение на хипертония и отоци. Неговият механизъм на действие се дължи на влиянието му върху дисталните бъбречни тубули, където той намалява реабсорбцията на натриеви и хлорни йони и съответно, на вода. Това може да бъде съпроводено от екскреция на калий, бикарбонати и магнезий.

В същото време, диуретиците от тиазидната група имат хипотензивен ефект, свързан с предизвиканото от тях частично намаление на периферното съпротивление. Диуретиците от този клас могат да потенцират действието на други антихипертензивни медикаменти.

## **5.2. Фармакокинетични свойства:**

### **Enalapril maleate**

След прием през устата, приблизително 60%-70% от Enalapril maleate се абсорбират в гастроинтестиналния тракт. След абсорбцията, в черния дроб той се превръща в enalaprilat, който е по-мощен АСЕ инхибитор. Върхови серумни концентрации на enalaprilat се постигат за 3–4 часа след прием на единична доза Enalapril maleate. Enalaprilat се свързва с плазмените белтъци в 50%-60%. Времето на полуживот на Enalapril е 11 часа. 61% от медикамента се екскретира чрез урината, 33% чрез изпражненията под формата на enalapril и enalaprilat.

### **Hydrochlorothiazide**

След прием през устата Hydrochlorothiazide се абсорбира много бързо в стомашночревния тракт. Установено е, че бионаличността е около 65%-70%. Времето на полуживот е в границите на 5.6–14.8 часа. Диуретичното действие започва до 2 часа след оралния прием, достига върхови стойности за около 4 часа и продължава 6 до 12 часа. Hydrochlorothiazide не се метаболизира. Поне 61% от приетата доза се елиминира чрез урината в непроменено състояние за 24 часа.

## **5.3. Предклинични данни за безопасност**

### **Enalapril maleate**

Токсичността на enalapril е изследвана при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Това вещество има ниска остра токсичност. Оралната LD50 при мишки и плъхове е приблизително 2000 mg/kg. Подчертано потенциране на токсичността е наблюдавано при плъхове, приемащи 90 mg/kg enalapril дневно и които са подложени на диета без достатъчен прием на натрий. Няма доказателства за тератогенен ефект при плъхове и зайци, както и за неблагоприятни ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове. Няма данни за канцерогенен ефект.

### **Hydrochlorothiazide**



Изследванията на острата и хронична токсичност показват, че Hydrochlorothiazide е сравнително ниско токсичен, не показва ефекти върху фертилността, не е генотоксичен и не притежава канцерогенен потенциал.

## 6 - Фармацевтични данни:

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества:

Наименование на помощните вещества	Количество лекарствено вещество в дозова единица
Sodium bicarbonate	10.24 mg
Lactose monohydrate	141.30 mg
Maize starch	24.70 mg
Magnesium stearate	1.26 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости: няма.

6.3. Срок на годност: 2 години

### 6.4. Специални условия на съхранение:

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### 6.5. Данни за опаковката:

Al/Al блистер; x 20; x 4 таблетки

### 6.6. Препоръки за употреба:

По лекарско предписание.

### 7- Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

НОБЕЛ ФАРМА ООД

Бул. Симеоновско шосе № 24

София 1700, България

### 8 – Име и адрес на производителя:

NOBELFARMA İLAC SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.

Sancaklar Koyu Duzce, Turkey

### 9- Регистрационен номер на лекарствения продукт:

