

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ПРОДУКТА  
Приложение I  
20010012  
BG/МММР-96038  
17-06-2019

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg таблетки  
Enap-NL 10 mg/12.5 mg tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg съдържа 10 mg еналаприлов малеат (*enalapril maleate*), който е еквивалентен на 7,64 mg еналаприл (*enalapril*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:

	Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg
лактоза	123,58 mg
натрий	1,4 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка б.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка.  
Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg таблетки: бели, кръгли, гладки, с делителна черта от едната страна. Делителната черта не е предназначена за разчупване на таблетката.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Лечение на артериална хипертония, при която се изисква комбинирано лечение.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

Дозата на лекарството се основава предимно на опита с неговото активно вещество еналаприлов малеат.

Възрастни

*Есенциална хипертония*

Лечението на артериалната хипертония никога не се започва с комбинация от лекарства. Първо, адекватните дози на отделните компоненти трябва да бъдат установени. Дозите трябва винаги да се нагласяват според индивидуалния пациент. Обичайната доза е една до две таблетки еднократно дневно. За повечето пациенти, 20 mg (по изключение 40 mg) от еналаприл или 50 mg хидрохлоротиазид дневно е достатъчно, поради което не се препоръчват повече от две таблетки Енап-НЛ дневно. Ако не е достигнат задоволителен отговор на понижаване на артериалното налягане се препоръчва добавяне на трето лекарство или промяна на терапевтичната схема (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1).

*Предхождащо лечение с диуретици*



При пациенти, които са вече на диуретична терапия, се препоръчва тази терапия да се прекъсне или дозата да се намали поне три дни преди започване на лечението с таблетки Енап-НЛ, за да се избегне внезапна хипотония. Преди започване на лечението трябва да се изследва бъбречната функция. Няма ограничение на времето в продължителността на лечението.

#### *Доза при бъбречна недостатъчност*

Тиазидните диуретици не са подходящи диуретици за употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност и са неефективни при креатининов клирънс от 30 ml/ min или по-малко (т.е. умерена или тежка бъбречна недостатъчност).

На пациенти с креатининов клирънс над 0,5 ml/s или серумен креатинин по-малко от 265  $\mu\text{mol/l}$  (3 mg/ 100 ml) може да се приложи обичайната доза на Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg.

#### *Употреба при пациенти в старческа възраст*

В клинични проучвания ефективността и поносимостта на еналаприлов малеат/хидрохлоротиазид, приложени едновременно, са сходни като при пациенти с хипертония както в старческа възраст, така и при млади пациенти.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността при деца не са установени.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Пациентите трябва да поглъщат таблетките цели, по време или след ядене с течност. Те трябва да си създадат навик да приемат редовно лекарството за предпочитане сутрин в един и същи час. Ако те пропуснат таблетка, трябва да я вземат колкото е възможно по бързо, но да не я взимат, ако остават само няколко часа до следващия прием на лекарството. В този случай те трябва да изчакаат следващия по време прием и да вземат таблетката за този прием. Дозата никога не трябва да се удвоява.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към еналаприлов малеат, хидрохлоротиазид или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към производни на сулфонамида лекарства.
- Анамнеза за ангионевротичен едем свързан с предишно лечение с АСЕ-инхибитори
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.
- Тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс по-малко от  $\leq 30$  ml/min).
- Анурия.
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Стеноза на бъбречните артерии.
- Втори и трети триместри на бременността (виж точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Енап-НЛ 10mg/12,5 mg с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $\text{GFR} < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Енап-НЛ 10mg/12,5 mg не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### **Еналаприлов малеат-Хидрохлоротиазид**

*Хипотония и водно-електролитен дисбаланс*



Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при неусложнени пациенти с хипертония. При пациенти с хипертония, получаващи Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg, симптоматична хипотония е по-вероятно да възникне, ако пациентът е с намален обем на течности, например, от диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане (вж. точки 4.5 и 4.8). При такива пациенти трябва да се извършва редовно определяне на серумните електролити на подходящи интервали от време. Специално внимание следва да се обърне 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. Наблюдавана е симптоматична хипертония при пациенти с хипертония със сърдечна недостатъчност, с или без придружаваща бъбречна недостатъчност.

Това е по-вероятно да се появи при пациенти с по-тежки степени на сърдечна недостатъчност, както е отразено при използването на високи дози бримкови диуретици, при хипонатриемия или нарушена бъбречна функция. При тези пациенти лечението трябва да започне под лекарско наблюдение и пациентите трябва да се проследяват внимателно, когато дозата на Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg и/или диуретик се адаптира. Подобни съображения могат да се прилагат при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

Ако се появи хипотония пациентът трябва да бъде поставен да легне по гръб на ниска възглавница и плазмения обем, ако е необходимо да бъде коригиран с инфузия на физиологичен разтвор. Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След корекция на кръвното налягане и плазмения обем пациентите обикновено понасят следващите дози на лекарството добре.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, е възможно да се наблюдава допълнително понижаване на системното кръвно налягане по време на лечение с Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg. Този ефект се очаква и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да е необходимо намаляване на дозата и/или спиране на диуретика и/или на Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg.

#### *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).

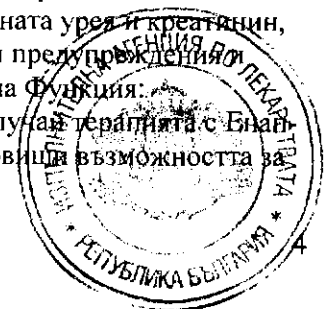
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

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

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Докладвана е бъбречната недостатъчност, свързана с употребата на еналаприл, главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия. Бъбречната недостатъчност, свързана с лечението с еналаприл, обикновено е обратима, ако се установи бързо и се лекува по подходящ начин.

Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg не трябва да се използва при пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <80 ml/min и >30 ml/min) докато дозата на еналаприл не се титрира до 10 mg преди да им се даде тази комбинация. (вж. точка 4.2). Някои хипертензивни пациенти без предшестващо бъбречно заболяване са развили повишаване на кръвната урея и креатинин, когато еналаприл е прилаган едновременно с диуретик (вж. "Специални предупреждения"). Предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, Нарушена Бъбречна Функция: Хидрохлортиазид, Нарушена Бъбречна Функция в точка 4.4). В такъв случай терапията с Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg трябва да бъде прекратена. Тази ситуация може да повиши възможността за



съществуваща стеноза на бъбречната артерия (вж. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, Реноваскуларна хипертония в точка 4.4).

#### *Хиперкалиемия*

Комбинацията на еналаприл и ниска доза диуретик не може да изключи възможността за развитие на хиперкалиемия (вж. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, Хиперкалиемия в точка 4.4).

#### *Литий*

Комбинацията от литий и еналаприл и диуретични средства по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### *Педиатрична популация*

Ефективността и безопасността при деца не са установени.

### **Еналаприлов малеат**

#### *Аортна стеноза/хипертрофична кардиомиопатия*

Както при всички вазодилататори, АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с левокамерна обструкция на кръвния ток на клапната система и да се избягват в случаи на кардиогенен шок и значителна хемодинамична обструкция.

#### *Увреждане на бъбречната функция*

Има съобщения за бъбречната недостатъчност след прием на еналаприл основно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия. Ако се открие веднага и се лекува по подходящ начин, бъбречната недостатъчност, свързана с лечението с еналаприл обикновено е обратима (вж. точка 4.2 и Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат-Хидрохлоротиазид, Увреждане на бъбречната функция; Хидрохлоротиазид, Увреждане на бъбречната функция в точка 4.4).

#### *Реноваскуларна хипертония*

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек при лечение с АСЕ-инхибитори. Загуба на бъбречна функция може да настъпи дори при леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под строг медицински контрол и проследяване на бъбречната функция.

#### *Бъбречна трансплантация*

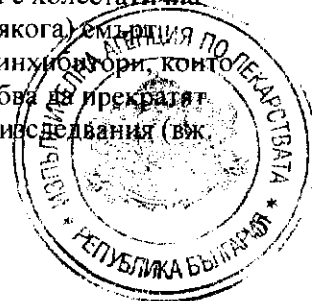
Няма опит с приложението на еналаприл при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация. Затова лечение с еналаприл не се препоръчва.

#### *Пациенти на хемодиализа*

Употребата на еналаприл не е показана при пациенти, нуждаещи се от диализа поради бъбречна недостатъчност. Описани са анафилактоидни реакции при пациенти, диализирани с high-flux мембрани (например AN69) и едновременно лекувани с АСЕ инхибитор. При тези пациенти е необходимо да се използва друг клас мембрана или друг клас антихипертензивен продукт.

#### *Чернодробна недостатъчност*

Макар и рядко, АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до остра чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, получаващи АСЕ инхибитори, които развият жълтеница или получат повишаване на чернодробните ензими трябва да прекратят приема на АСЕ инхибитора и да бъдат проведени подходящи медицински изследвания (вж.



"Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Хидрохлоротиазид, Чернодробно заболяване в точка 4.4).

#### *Неутропения/агранулоцитоза*

Има съобщения за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи, АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения се среща рядко. Еналаприл трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с колагеново съдово заболяване, лечение с имunosупресори, на лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако има вече съществуващо нарушение на бъбречната функция. Някои от тези пациенти са развили сериозни инфекции, които в някои случаи не са се повлияли от интензивна антибиотична терапия. Ако еналаприл се използва при такива пациенти, се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки и пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки признак на инфекция.

#### *Хиперкалиемия*

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Рискови фактори за развитието на хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, влошена бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта, както и едновременното лечение с други лекарства, които могат да доведат до повишаване на серумните нива на калий (напр. хепарин, триметоприм, ко-тримоксазол, познат също като триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишение на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални, аритмии. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

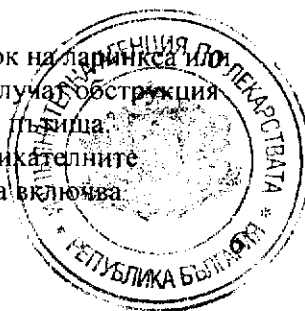
#### *Хипогликемия*

Пациентите с диабет, лекувани с перорални антидиабетни лекарства или инсулин, преди започване на лечение с АСЕ-инхибитори трябва да бъдат предупредени да следят отблизо за хипогликемия, особено през първия месец на комбинираната употреба (вж. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, хидрохлоротиазид, метаболитни и ендокринни ефекти в точка 4.4 и точка 4.5).

#### *Свърхчувствителност/ангионевротичен оток*

Има съобщения 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 във всеки етап на лечението. В такива случаи, приемането на Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg трябва да се спре незабавно и да се започне подходящ мониторинг, за да се осигури пълно изчезване на симптомите преди изписването на пациента. Дори и в тези случаи, когато имат само оток на езика, без респираторен дистрес, пациентите трябва да бъдат подложени на продължително наблюдение, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко са докладвани смъртни случаи поради ангиоедем, свързан с оток на ларинкса и/или оток на езика. Пациентите с оток на езика, глотиса или ларинкса могат да получат обструкция на дихателните пътища, особено тези с анамнеза за операция на дихателните пътища. Засягането на езика, глотиса или ларинкса, може да причини запушване на дихателните пътища, затова трябва да се приложи незабавно подходящо лечение, което да включва



подкожно разтвор на адреналин 1:1 000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или да се предприемат мерки за осигуряване на дихателните пътища.

При чернокожите пациенти, получаващи АСЕ инхибитори са съобщавани по-висока честота на ангиоедем в сравнение с белите. Но като цяло се оказва, че чернокожите са с повишен риск за ангиоедем.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, несвързан с лечение с АСЕ-инхибитори може да имат повишен риск от ангиоедем по време на приемане на АСЕ-инхибитори. (вж. също точка 4.3)

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

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

#### *Анафилактични реакции по време на десенсибилизация към ципокрили*

Рядко при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от ципокрили са имали животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват чрез временно спиране на АСЕ инхибитора преди всяка десенсибилизация.

#### *Анафилактични реакции по време на LDL-афереза*

Рядко при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на ниско плътностна липопротеин (LDL)-афереза с декстранов сулфат са имали животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват чрез временно спиране на АСЕ-инхибитор преди всяка афереза.

#### *Кашлица*

Има съобщения за кашлица при употребата на АСЕ-инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на лечението. Кашлицата, предизвикана от АСЕ инхибитор трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлица.

#### *Хирургия/анестезия*

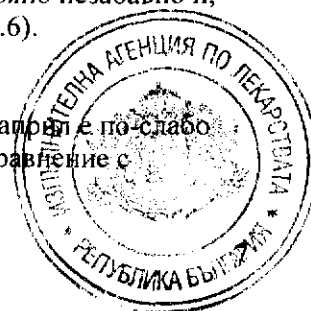
При пациенти преживели големи операции и такива получаващи лекарствени продукти, предизвикващи хипотония по време на анестезия, еналаприл може да блокира образуването на ангиотензин II вторично от компенсаторното освобождаване на ренин. Хипотония, която лекарят определи, че възниква по този механизъм, може да бъде лекувана чрез повишаване на обема на течностите в циркулацията (вж точка 4.5).

#### *Бременност*

АСЕ-инхибиторите не трябва да се назначават по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитор не се смята за жизнено важно, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е подходящо, трябва да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### *Етнически различия*

Както и останалите инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, Еналаприл е по-слабо ефикасен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, в сравнение с



останалите пациенти, най-вероятно поради високата честота на разпространение на състояния с нисък ренин при чернокожите пациенти с хипертония.

## Хидрохлоротиазид

### *Увреждане на бъбречната функция*

Тиазидите не са подходящи диуретици за употреба при пациенти с бъбречно увреждане и са неефективни при стойности на креатининовия клирънс  $\leq 30$  ml/min. (т.е. умерена 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). Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg не трябва да се прилага при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $\leq 80$  ml/min), докато титрирането на отделните компоненти е показало необходимостта от дозите, присъстващи в комбинираната таблетка.

### *Чернодробно заболяване*

Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс могат да доведат до чернодробна кома (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, чернодробна недостатъчност в точка 4.4).

### *Метаболитни и ендокринни ефекти*

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетните лекарства, включително и на инсулин (вж. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, пациенти с диабет в точка 4.4).

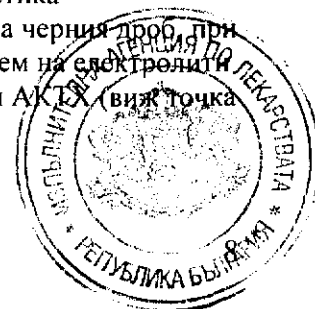
Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидните диуретици, но при доза от 12,5 mg хидрохлоротиазид, се съобщава за минимален ефект или за липса на такъв. В допълнение, в клинични проучвания с 6 mg хидрохлоротиазид няма съобщения за клинично значим ефект върху кръвната захар, холестерола, триглицеридите, натрий, магнезий или калий.

Лечението с тиазиди може да предизвика хиперурикемия и/или подагра при някои пациенти. Този ефект на хиперурикемия изглежда е свързан с дозата и не е клинично значимо при доза 6 mg хидрохлоротиазид. В допълнение, еналаприл може да увеличи пикочната киселина в урината и по този начин да намали хиперурикемичния ефект на хидрохлоротиазид.

Както при всички пациенти на диуретична терапия е необходим периодичен контрол на серумните електролити на подходящи интервали.

Тиазидите (в това число хидрохлоротиазид) могат да доведат до воден или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителните симптоми на водно-електролитен дисбаланс са ксеростомия, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене и повръщане.

Въпреки, че хипокалиемия може да се развие при употреба на тиазидни диуретици, едновременното лечение с еналаприл може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти със засилена диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролитите и при пациентите, получаващи едновременно лечение с кортикостероиди или АКТХ (вж. точка 4.5).





Хипонатриемия може да възникне при пациенти с отоци при горешо време. Хлоридния дефицит е лек и обикновено не се нуждае от лечение.

Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций и да доведат до преходно и леко повишение на серумния калций при липса на установени нарушения в калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемането на тиазидите трябва да се спре преди провеждането на тест за паратиреоидната функция.

Тиазидите могат да предизвикат увеличаване на екскрецията на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

#### *Анти-допинг тест*

Хидрохлоротиазид, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допинг тест.

#### *Свърхчувствителност*

При пациенти, приемащи тиазиди, реакциите на чувствителност могат да се появят с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма. Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематодес при употребата 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 ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

#### *Специална информация за някои от съставките*

Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, например галактоземия или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

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

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

### **Еналаприлов малеат-Хидрохлоротиазид**

#### *Други антихипертензивни лекарства*

Едновременната употреба с тези лекарства може да повиши хипотензивния ефект на еналаприл и хидрохлоротиазид. Едновременното приложение на нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

#### *Двойно 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, действашо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### *Литий*

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени по време на едновременно приложение на литий и АСЕ-инхибитори. Едновременна употреба на Енап-НЛ и литий може да доведе до литиева интоксикация, тъй като еналаприла и хидрохлоротиазида намаляват екскрецията на лития. Серумните концентрации на лития трябва да се проследяват по време на лечението и дозите съответно да се коригират. При възможност едновременното прилагане на Енап-НЛ и литий трябва да се избягва, но ако комбинацията е доказано необходима трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните нива на литий (вж. точка 4.4.).

#### *Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), включително и селективни циклооксигеназа-2 (СОХ-2) инхибитори*

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа-2 (СОХ-2) инхибитори може да редуцират антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите или може да намалят диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на диуретиците. По тази причина антихипертензивният ефект на ангиотензин II рецепторни антагонисти, АСЕ инхибитори или диуретици може да бъде намален от НСПВС, включително селективни СОХ-2 инхибитори.

Едновременното приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (включително СОХ-2 инхибитори) и ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ-инхибиторите има адитивен ефект върху увеличението на серумния калий, и може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да възникне остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция (като напреднала възраст или при пациенти, които са с обемен дефицит, включително и тези на лечение с диуретици). По тази причина комбинацията трябва да се прилага с внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция.

#### **Еналаприлов малеат**

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

Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с еналаприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато еналаприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на еналаприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий. (вж. точка 4.4).

#### *Диуретици (тиазидни и бримкови диуретици)*

Поради лечението с високи дози диуретици може да се развие хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечение с еналаприл (вж. точки 4.2 и 4.4). Хипотензивните ефекти могат да бъдат намалени от спиране на диуретика или чрез увеличаване на обемните приеми на сол.

#### *Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици*



Едновременната употреба на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

#### *Сакубитрил/валсартан*

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

#### *mTOR (таргети на рапамицин при бозайници) инхибитори (напр., сиролимус, еверолимус, темсиролимус)*

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

#### *Симпатикомиметици*

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

#### *Антидиабетни средства*

Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да предизвика понижаване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Това състояние е по-вероятно да настъпи през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

#### *Алкохол*

Алкохолът увеличава хипотензивния ефект на АСЕ-инхибитори.

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

Еналаприл може безопасно да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици и  $\beta$ -блокери.

#### *Злато*

За нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) се съобщават рядко при пациенти на лечение с инжектиране на злато (натриев аурутиомалат) и съпътстваща терапия с АСЕ-инхибитори, включително еналаприл.

#### *Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)*

Пациенти, получаващи съпътстващо ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

#### *Циклоспорин*

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

#### *Хепарин*

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

#### **Хидрохлоротиазид**

##### *Недеполяризиращи миорелаксанти*

Тиазидите могат да повишат чувствителността към тубокурарин.

##### *Алкохол, барбитурати или опиоидни аналгетици*

Може да се получи потенциране на ортостатична хипотония.



*Антидиабетни лекарства (перорални лекарства и инсулин)*

Може да се наложи корекция на дозата на противодиабетните лекарства (вж. точки 4.4 и 4.8).

*Холестирамин и коlestиполови смоли*

Абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. Единична доза холестирамин или коlestиполова смола свързва хидрохлоротиазид и редуцира абсорбцията му в стомашно-чревния тракт с до 85% и 43 % съответно.

*Увеличаване на QT интервала (напр. хиинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол)*

Повишен риск от Torsades de Pointes.

*Дигиталисови гликозиди*

Изисква се повишено внимание при едновременното приложение с дигиталис. Възможната индуцирана от хидрохлоротиазид хиповолемия, хипокалиемия и хипомагниемия може да повиши токсичността на дигиталис.

Хипокалиемията може да изостри или засили реакцията на сърцето към токсичните ефекти на дигиталиса (например, повишена камерна чувствителност).

*Кортикостероиди, АКТХ*

Засилва отделянето на електролити, основно хипокалиемия.

*Калийуретични диуретици (напр. фуроземид), карбеноксолон или злоупотреба със слабителни*  
Хидрохлоротиазид може да увеличи отделянето на калий и/или магнезий.

*Пресорни амини (напр. норадреналин)*

Ефектът на пресорните амини може да бъде отслабен.

*Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)*

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

*Антиациди*

По време на съвместно използване на Енап-НЛ и циметидин, полуживота на еналаприл може да се удължи.

*Педиатрична популация*

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

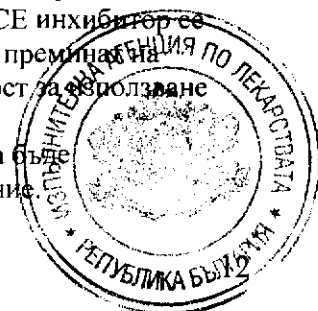
*Бременност*

*АСЕ инхибитори*

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

Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след лечение с АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Слабо увеличение на риска, обаче, не може да се изключи. Освен в случаите, когато непрекъснато лечение с АСЕ инхибитор се счита за крайно необходимо, планиращите бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, с установен профил на безопасност за използване при бременност.

Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.



Известно е експозицията с АСЕ инхибитор по време на втория и третия триместър е индуцира фетотоксичност (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Виж точка 5.3.). Олигохидрамнион при майката, вероятно предшестващ намалена ембрионална бъбречна функция се появява и може да доведе до контрактура на крайниците, черепно-лицеви деформации и хипоплазия на белия дроб.

В случай, че експозицията с АСЕ инхибитор е настъпила през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Хидрохлоротиазид

Налице е ограничен опит от приложение на 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 по време на втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната перфузия и могат да настъпят и неонатални ефекти като поява на иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампися, поради риск от намаляване на обема на плазмата и плацентарната хипоперфузия, без да има благоприятно въздействие върху хода на болестта.

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

#### *Кърмене*

##### Еналаприл

Ограничените фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки, че тези концентрации нямат клинично значение, използването на Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg не се препоръчва при кърмене на недоносени бебета и през първите няколко седмици след раждането, поради хипотетичен риск от сърдечносъдови и бъбречни ефекти и поради липсата на достатъчен клиничен опит. В случай на кърмене на по-голямо бебе, може да се обмисли използването на Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg от кърмещата майка, ако това лечение е необходимо за майката и детето се наблюдава за всякакви неблагоприятни последици.

##### Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира с човешката кърма в малки количества. Тиазидите във високи дози, предизвикващи усилен диуреза, могат да инхибират продукцията на кърма. Употребата на Енап-НЛ по време на периода на кърмене не е препоръчителна. Ако Енап-НЛ се употребява по време на кърмене, дозата трябва да бъде възможно най-ниската.

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

Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg не повлиява или повлиява пренебрежимо 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 умора. (Виж точка 4.8). Когато се започва лечение пациентите трябва да се съветват да избягват шофиране на превозни средства, управление на машини или ангажиране с каквито и да е дейности изискващи пълно умствено внимание докато не се установи техния отговор към лечението.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Обикновено еналаприл/хидрохлоротиазид е с добра поносимост. По време на клиничните проучвания, докладваните нежелани лекарствени реакции са леки и обикновено са преходни и в повечето случаи не е необходимо прекъсване на лечението.



Най-често докладваните нежелани реакции по време на клиничните проучвания с еналаприл/хидрохлоротиазид са били главоболие и кашлица.

Нежелани реакции, докладвани при еналаприл/хидрохлоротиазид, самостоятелно приложение или само на еналаприл или само на хидрохлоротиазид, по време на клиничните проучвания или след като лекарството е било пуснато на пазара включват:

- 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 (не може да бъде оценена от наличните данни)

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)						Немеланомен рак на кожата (базално клетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) ±
Нарушения на кръвта и лимфната система			анемия (включително апластична и хемолитична)	неутропения, хипоглобинемия, понижаване на хематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоза потискане на костния мозък, левкопения, панцитопения лимфаденопатия, автоимунни заболявания		
Ендокринни нарушения						синдром на неаде-



						кватна секретия на антидиуретичен хормон (SIADH)
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		хипокалиемия, хиперхолестеролемиа, хипертриглицеридемия, хиперурикемия	хипогликемия (виж точка 4.4), хипомагнезиемия, подагра	хипергликемия,	хиперкалциемия (виж точка 4.4)	
<i>Нарушения на нервната система</i>		главоболие, депресия, синкоп промяна на вкуса	обърканост, сънливост, безсъние, нервност, периферна невропатия (парестезия, дизестезия), световъртеж понижено либидо**	необичайни сънища, нарушения на съня, пареза (поради хипокалиемия)		
<i>Нарушения на очите</i>	замъглено виждане					
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			тинитус			
<i>Сърдечни нарушения</i>	виене на свят	различни нарушения на сърдечния ритъм, ангина пекторис тахикардия	зачервяване на лицето сърцебиене, инфаркт на миокарда, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при високо рискови пациенти (вж. точка 4.4)			
<i>Съдови нарушения</i>		хипотония, ортостатична хипотония	мозъчно-съдов инцидент*, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при високо рискови пациенти (вж.	феномен на Рейно		



			точка 4.4)			
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	непродуктивна кашлица	диспнея	ринорея, възпалено гърло и дрезгав глас,, бронхоспазъм, астма	ринит, белодробни инфилтрати, респираторен дистрес (включително еозинофилна пневмония и белодробен оток), алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	гадене	диария, коремна болка	илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, запек, анорексия, , сухота в устата, пептична язва, флатуленция**	стоматит/афтозни язви, глосит	интерстициален ангиодем	
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>				чернодробна недостатъчност чернодробна некроза (може да е фатална), хепатит, или хепатоцелуларна или холестатична, жълтеница, холецистит (по-специално при пациенти с предшестваща холелитиаза)		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан **</i>		обрив (екзантем) свръхчувствителност/ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните,	изпотяване, сърбеж, уртикария, алопеция	ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, пурпура,		





		езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4),		кожен лупус еритематодес, еритродермия пемфигус,		
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>		мускулни спазми†	артралгия**			
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>			бъбречна недостатъчност, бъбречна дисфункция протеинурия	олигурия, интерстициален нефрит,		
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			импотентност	гинекомастия		
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	астения	умора, болка в гърдите	неразположение, треска			
<i>Изследвания</i>		хиперкалиемия, повишаване на серумния креатинин	повишаване на кръвната урея, хипонатриемия	повишаване на чернодробните ензими, хипербилирубинемия		

\*Нивото на инцидентите е сравнимо с това на плацебо групите и контролните групи в клиничните проучвания.

\*\*Наблюдавани са само при дози на хидрохлоротиазид от 12,5 mg и 25 mg.

† Честотата на мускулни крампи като цяло се отнася при доза на хидрохлоротиазид 12,5 mg и 25 mg, като се има предвид, че честотата на събитието е необичайно при прием на дози от 6 mg хидрохлоротиазид.

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg



#### 4.9 Предозиране

### Лечение

Няма специална информация за лечение на предизиране с Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg. Ако поглъщането е станало наскоро се препоръчват и корекция на дехидратацията, електролитния баланс и хипотонията чрез установените процедури. Лечението е симптоматично и поддържащо. Лечението с Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg трябва да се спре и пациентът да се наблюдава внимателно.

### **Еналаприлов малеат**

#### Симптоми

Най-важните характеристики на предозирането, съобщени до момента са изразена хипотония, започваща около шест часа след поглъщането на таблетки, едновременно с блокада на ренин-ангиотензиновата система, и ступор. Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори могат да включват циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, тревожност и кашлица. Докладвани са серумни нива на еналаприлат нива 100 - и 200 пъти по-високи, отколкото обикновено се наблюдава след терапевтични дози след прием на 300 mg и 440 mg еналаприлов малеат, съответно.

#### Лечение

Препоръчителната лечение на предозирането е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. При поява на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение. Ако е възможно, лечението с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно катехоламини може също така да се имат предвид. Ако поглъщането е станало наскоро, трябва да се предприемат мерки, насочени към отстраняване на еналаприловия малеат (напр. повръщане, стомашна промивка, приложение на абсорбенти и натриев сулфат). Еналаприлат може да бъде отстранен от общото кръвообращение чрез хемодиализа. (Виж точка 4.4). Поставянето на пейсмейкър е показано при брадикардия, резистентна на лечение. Жизнените показатели, серумните електролити и креатинина трябва да се следят непрекъснато.

### **Хидрохлоротиазид**

#### Симптоми

Най-честите признаци и симптоми са тези причинени от намаляване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат от прекомерна диуреза. Ако с него е приложен и дигиталис, хипокалиемията може да изостри някои сърдечни аритмии.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

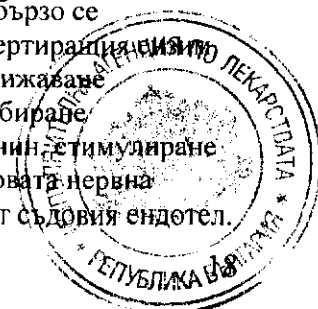
### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и диуретици, АТС код: C09BA02.

#### Механизъм на действие

##### **Еналаприлов малеат**

Еналаприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. В тялото той бързо се метаболизира в еналаприлат, който е мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Главните ефекти на инхибицията на ангиотензин-конвертиращия ензим са: понижаване концентрацията на ангиотензин II и алдостерон в кръвната циркуляция, инхибиране активността на тъкънния ангиотензин II, повишаване освобождаването на ренин, стимулиране на вазодепресорната каликреин-кининова система, потискане на симпатиковата нервна система и повишаване отделянето на простагландини и релаксиращ фактор от съдовия ендотел.



Антихипертензивните и хемодинамични ефекти на еналаприла включват: дилатация на резистивните кръвоносни съдове и понижаване на общото периферно съпротивление, което постепенно понижава кръвното налягане. Сърдечната честота и ударния обем обикновено остават непроменени. Еналаприл понижава преднатоварването и следнатоварването, което отбременява камерата, намалява камерната хипертрофия, експанзията на колагена и предпазва от увреждане миокардните клетки. В резултат на понижаване на сърдечната дейност и отбременяването на сърцето (при застойна сърдечна недостатъчност) се подобрява коронарната хемодинамика и кислородна консумация от миокардните клетки се понижава. По такъв начин чувствителността на сърцето към исхемия се понижава, а също се понижава честотата на опасни камерни аритмии.

Пиковият ефект на еналаприл се явява след 6 до 8 часа. Ефектът обикновено продължава до 24 часа, което позволява дозирането му на един или два приема дневно.

### **Еналаприлов малеат - хидрохлоротиазид**

Хидрохлоротиазид е диуретик. Тиазидните диуретици потискат особено дилативната способност на бъбреците в дисталните тубули, като по такъв начин потискат реабсорбцията на натрий и хлор в тази част на нефрона. Така те повишават екскрецията на натрий, калий, хлор и вода.

В началото на лечението с хидрохлоротиазид обемът течност в кръвоносните съдове е понижен поради повишена екскреция на вода и сол, което води до понижаване на кръвното налягане и намаляване на ударния обем. В отговор на понижаването на кръвното налягане и намаления ударен обем течността се премества от интерстициалното пространство към вътресъдовото, поради което обема течност в съдовете и ударния обем се нормализират за 3 до 4 месеца. При продължително прилагане периферно-съдовото съпротивление се понижава и достига нива по-ниски от тези преди лечението. Механизмът на този феномен не е напълно изяснен.

Пациенти с по-лека хипертония и нормална бъбречна функция отговарят на лечение с тиазиди, а също така и на лечение с бързодействащи диуретици, а дори и по-добре. Хипотензивният отговор обикновено се явява постепенно и е независим от серумните концентрации на лекарството. Началото на диурезата обикновено се явява 2 часа след прилагането на хидрохлоротиазид, като неговия пик е след 3 до 4 часа. Ефектът продължава 6 до 12 часа.

Хипотензивният ефект се явява след 3 до 4 дни от началото на терапията и достига своя връх в рамките на 3 до 4 седмици. Антихипертензивният ефект продължава до 7 дни след спиране на лечението. Умереното ограничаване на солта подобрява ефикасността на диуретиците и намалява риска от хипокалиемия. Честотата на нежелани реакции по време на лечението с тиазидни диуретици е дозо-зависима, затова леката и умерена артериална хипертония днес се лекува с ниски дози тиазидни диуретици за разлика от миналото.

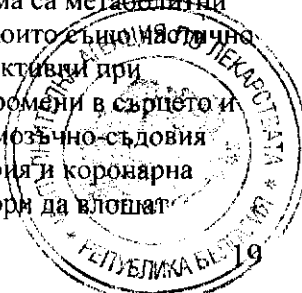
### Фармакодинамични ефекти

#### **Ефекти на комбинацията**

В началото на лечението с хидрохлоротиазид обемът течност в кръвоносните съдове е намален поради повишено отделяне на вода и сол, което води до понижаване на кръвното налягане и намаление на ударния обем.

Поради хипонатриемия и загуба на обем течност от тялото, ренин-ангиотензин-алдостероновата система се активизира. Реактивното повишаване концентрациите на ангиотензин II частично лимитират понижаването на кръвното налягане, което в противен случай би се явило. По време на понататъшната терапия хипотензивния ефект на хидрохлоротиазид се основава на понижаване на периферното съдово съпротивление, което достига нива по-ниски от тези преди лечението.

Резултатите от активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система са метаболитни ефекти на плазмените електролити, пикочна киселина, глюкоза и липиди, които също частично неутрализират ефекта на антихипертензивното лечение. Въпреки, че са ефективни при понижаване на кръвното налягане, тиазидите не намаляват структурните промени в сърцето и съдовата система. Въпреки, че лечението с тиазиди намалява честотата на мозъчно-съдовия инсулт, тиазидите не профилактират развитието на левокамерна хипертрофия и коронарна сърдечна болест. Според някои проучвания тиазидните диуретици могат дори да влошат



диастолната камерна функция и миокардната исхемия и да повишат честотата на внезапната сърдечна смърт.

Еналаприл предизвиква антихипертензивни ефекти – потиска ренин-ангиотензин-алдостероновата система т.е. продукцията на ангиотензин II и неговите ефекти. В допълнение той намалява секрецията на алдостерон и потенцира действието на брадикинина и простагландиново освобождаване. Затова той често има вътрешни диуретични ефекти, които могат да подобрят ефекта на хидрохлоротиазид. Еналаприл понижава пред и след натоварването, което отбременява камерата, намалява камерната хипертрофия, експанзията на колагена и предпазва миокардните клетки от увреждане. В резултат на понижаване на сърдечната дейност и отбременяването на сърцето (при застойна сърдечна недостатъчност) се подобрява коронарната хемодинамика и се понижава кислородна консумация от миокардните клетки. По такъв начин чувствителността на сърцето към исхемия се понижава, а също се понижава честотата на опасните камерни аритмии. Той има благоприятен ефект върху мозъчната циркулация при пациенти с хипертония и хронични сърдечносъдови заболявания. Предпазва гломерулния мезангиум от увреждане и развитие на гломерулосклероза, поддържа и подобрява бъбречната функция и забавя развитието на хроничните прогресивни бъбречни заболявания също и при пациенти, които все още не са развили хипертония. Известно е, че антихипертензивните ефекти на инхибиторите на АСЕ са по-силни при пациенти с хипонатриемия, хиповолемия и повишени нива на серумния ренин, докато ефекта на диуретиците е независим от серумните нива на ренин при пациентите. По такъв начин едновременното прилагане на еналаприл и хидрохлоротиазид има адитивен антихипертензивен ефект. В допълнение, еналаприл предпазва или намалява метаболитните ефекти от диуретичното лечение и има благоприятен ефект върху структурните промени в сърцето и съдовата система.

Ето защо съвместното прилагане на един инхибитор на АСЕ и хидрохлоротиазид е уместно, когато всяко лекарство поотделно е недостатъчно ефективно. Това съвместно приложение прави възможен един по-добър терапевтичен ефект при по-ниски дози на еналаприл и хидрохлоротиазид и по-малко нежелани реакции.

Антихипертензивният ефект на комбинацията обикновено продължава до 24 часа.

#### Двойно блокиране

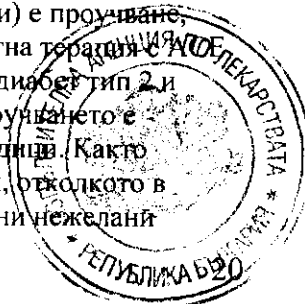
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на 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 сърдечносъдова 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 сърдечносъдовите 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 сърдечносъдови 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, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както и при ONTARGET, резултатите от ALTITUDE показват, че добавянето на алискирен до групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани



събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Немеланомен рак на кожата:

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно  $\geq 50\,000$  mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и 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 (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Еналаприл се абсорбира бързо при перорален прием, като пиковите серумни концентрации на еналаприл настъпват в рамките на един час. Степента на абсорбция е 60% въз основа на наличност в урината. След като се абсорбира, перорално приетият еналаприл бързо и екстензивно се хидролизира до еналаприлат, мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Максималните серумни концентрации на еналаприлат се достигат в рамките на 3 до 4 часа след перорален прием на еналаприлов малеат. Основните компоненти в урината са еналаприлат, което представлява около 40% от дозата и непроменен еналаприл. С изключение на преобразуване до еналаприлат, няма доказателства за значително метаболизиране на еналаприл. Профилът на серумната концентрация на еналаприлат се характеризира с удължена терминална фаза, очевидно поради свързване с АСЕ. При пациенти с нормална бъбречна функция, стационарни серумни концентрации на еналаприлат са постигнати от четвъртия ден на приложение на еналаприлов малеат. Абсорбцията на перорално прилаган еналаприлов малеат не се влияе от присъствието на храна в стомашно-чревния тракт. Степента на абсорбция и хидролиза на еналаприл са подобни за различните дози в препоръчителния терапевтичен интервал.

### Биотрансформация

С изключение на хидролизата до еналаприлат, еналаприл няма значими метаболити. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а се елиминира бързо през бъбреците.

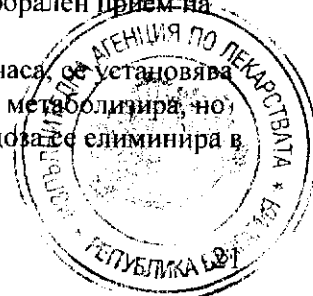
### Разпределение

Проучванията при лабораторни животни - кучета показват, че еналаприл преминава кръвно-мозъчната бариера в незначителна степен или изобщо не преминава. Еналаприл преминава плацентарната бариера. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не и кръвно-мозъчната бариера

### Елиминиране

Отделянето на еналаприл се осъществява основно през бъбреците. Основните компоненти в урината са еналаприлат, който представлява около 40% от дозата, и непроменен еналаприл. Ефективният полуживот за натрупване на еналаприлат след многократен перорален прием на еналаприлов малеат е 11 часа.

Когато плазмените нива на хидрохлоротиазид се проследят най-малко за 24 часа, се установява плазмен полуживот, вариращ между 5,6 и 14,8 часа. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, но бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от перорално приетата доза се елиминира в непроменен вид в рамките на 24 часа.



### Бъбречно увреждане

Еналаприлат може да се елиминира от общото кръвооверъщение чрез хемодиализа.

### *Кърмене:*

След еднократна перорална доза 20 mg приложени при пет жени след раждане, средният пик на еналаприл в кърмата е 1,7µg/L (от 0,54 до 5,9 µg/L) от 4 до 6 часа след приложението.

Средният пик на еналаприлат е 1,7µg/L (интервал 1,2 до 2,3µg/L); пиковите са възникнали по различно време през 24-часов период. Използвайки данните от пиковите нива в кърмата, очакваният максимален прием при кърмаче е 0,16% от дозата на майката. Жените, които са приемали перорално еналаприл 10 mg дневно в продължение на 11 месеца са имали пикови концентрации на еналаприл в кърмата 2 µg/L 4 часа след дозата и пикови нива на еналаприлат 0,75 µg/L около 9 часа след приложението. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерени в кърмата по време на период от 24 часа е 1,44µg/L и съответно 0,63 µg/L. Нивата на еналаприлат в кърмата са неоткриваеми (<0,2µg/L) 4 часа след единична доза еналаприл 5 mg при една майка и при две майки приели 10 mg; нивата на еналаприл не са били определени.

### Фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие

Съвместното приложение на еналаприл и хидрохлоротиазид няма ефект върху бионаличността и фармакокинетиката на отделните лекарства.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсикологични проучвания при мишки и плъхове показват по-ниска остра токсичност на еналаприл и хидрохлоротиазид в комбинация, отколкото еналаприл самостоятелно. Стойностите на оралната LD<sub>50</sub> на комбинацията в съотношение 1:2,5 превишава 5 g/kg, както при мишки така и при плъхове. Продължителното прилагане на споменатата комбинация предизвиква промени в бъбречната функция и морфологични увреждания в гастроинтестиналния тракт. Няма налични проучвания за класическата репродуктивна токсичност на комбинацията еналаприл и хидрохлоротиазид при плъхове и зайци. Проучвания върху токсичната репродуктивност след прилагане на отделни активни субстанции показват фетотоксични ефекти и двете лекарства. В светлината на тези данни очевидно е, че комбинацията еналаприл и хидрохлоротиазид е абсолютно противопоказана за лечение на хипертония по време на бременност.

Не е установена мутагенност на комбинацията еналаприл и хидрохлоротиазид. Тъй като еналаприл и хидрохлоротиазид поотделно не са канцерогенни, същото може да се очаква и за комбинацията.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

лактоза монохидрат  
царевично нишесте  
прежелатинизирано нишесте  
талк  
натриев хидрогенкарбонат  
магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години



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

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистерна опаковка (Al, Al/полиамид/PVC фолио): 20 Енап-НЛ таблетки

Блистерна опаковка (Al, Al/ полиамид /PVC фолио): 30 Енапр-НЛ таблетки

Блистерна опаковка (Al, Al/ полиамид /PVC фолио): 60 Енап-НЛ таблетки

Блистерна опаковка (Al, Al/ полиамид /PVC фолио): 90 Енап-НЛ таблетки

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

Няма специални изисквания.

Всички неизползвани продукти и отпадни материали трябва да бъдат изхвърлени според местното законодателство.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

Рег.№: 20010012

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

Дата на първо разрешаване: 02.01.2001 год.

Дата на последно подновяване: 31.08.2011 год.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

