

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

20060177  
B6/MK/MP-51591  
17-09-2020

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Еналаприл-Чайкафарма 20 mg/12,5 mg таблетки  
Co-Enalapril-Tchaikapharma 20 mg/12,5 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощни вещества виж т.б.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

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

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка веднъж дневно.

#### *Предхождащо лечение с диуретици:*

Може да се появи симптоматична хипотония след първоначалната доза Ко-Еналаприл - Чайкафарма. Това е по-вероятно при пациенти с обемен или солеви дефицит, в резултат от предхождаща диуретична терапия. Предхождащото лечение с диуретици трябва да бъде преустановено 2 - 3 дни преди започването на лечение с Ко-Еналаприл - Чайкафарма (вж.точка 4.5).

#### *Дозировка при бъбречна недостатъчност*

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

#### *Педиатрична популация*

Ефективността и безопасността на комбинацията Еналаприл/Хидрохлоротиазид при деца на възраст под 18 години не е установена.

#### Начин на приложение

Перорален прием. Таблетките се приемат с вода.

### 4.3. Противопоказания



- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества изброени в т.6.1;
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min);
- Анурия;
- Анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предхождащо лечение с АСЕ-инхибитори;
- Идиопатичен или наследствен ангиоедем;
- Свръхчувствителност към лекарства производни на сулфонамидите;
- По време на втория и третия триместър на бременността (вж.т. 4.4 и 4.6.);
- Тежко чернодробно увреждане;
- едновременната употреба на Еналаприл/Хидрохлоротиазид с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- Комбинация със сакубитрил/валсартан, поради повишен риск от ангиоедем. Не прилагайте Еналаприл/Хидрохлоротиазид в рамките на 36 часа от преминаването към или от сакубитрил/валсартан продукт, съдържащ неприлизинов инхибитор (вж. точки 4.4 и 4.5).

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

##### Еналаприлов малеат/ Хидрохлоротиазид

###### Хипотония и водно-електролитен дисбаланс

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с хипертония без усложнения. При пациенти с хипертония, приемащи Еналаприл/Хидрохлоротиазид, е възможно да се появи симптоматична хипотония, ако пациентът е с хиповолемия, например при терапия с диуретици, диета с ограничена консумация на сол, повръщане или диария (вж. т.4.5. и 4.8.). При такива пациенти трябва периодично да се изследват серумните електролити, през подходящ интервал. Особено внимание трябва да се обръща на пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да предизвика инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент. Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти с хипертония със сърдечна недостатъчност, със или без свързана бъбречна недостатъчност.

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

###### Увреждане на бъбречната функция

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

След прием на еналаприл в комбинация с диуретик, някои пациенти с хипертония, без данни за предшестващо бъбречно заболяване развиват повишение на уреята и креатинина в кръвта (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат. Увреждане на бъбречната функция; Хидрохлоротиазид. Увреждане на бъбречната функция). Ако това се случи, терапията с Еналаприл/Хидрохлоротиазид трябва да бъде прекратена. При това състояние трябва да се обсъди възможността за подлежаща стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, Реноваскуларна хипертония).

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



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

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

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

#### Хиперкалиемия

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

#### Литий

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

#### Лактоза

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

#### Еналаприлов малеат

##### Аортна стеноза/Хипертрофична кардиомиопатия

Както всички вазодилататори, АСЕ-инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с обструкция на левокамерния изходен тракт и трябва да се избягват в случаи на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

##### Увреждане на бъбречната функция

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

##### Реноваскуларна хипертония

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек са лекувани с АСЕ-инхибитори. Може да се появи нарушение на бъбречната функция с леки изменения в серумния креатинин. При такива пациенти трябва да се започне терапия с ниски дози под стриктно лекарско наблюдение, внимателно титриране и мониториране на бъбречната функция.

##### Бъбречна трансплантация

Няма опит от приложението на еналаприл при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Затова лечението с еналаприл не се препоръчва.

##### Пациенти на хемодиализа



Употребата на еналаприл не е показана при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа при бъбречна недостатъчност. Има съобщения за анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа с високо-пропускливи мембрани (като напр. AN 69®) и лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. При тези пациенти трябва да се прецени дали е по-добре да преминат към друг тип диализна мембрана или към друг клас антихипертензивни лекарствени средства.

#### Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ-инхибиторите са свързани със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, които приемат АСЕ-инхибитори и развият жълтеница или получат повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ-инхибитора, да бъдат наблюдавани и да получат подходящи медицински грижи (вж. т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Хидрохлоротиазид, Чернодробно заболяване).

#### Неутропения/Агранулоцитоза

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, са докладвани неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложнения неутропения се наблюдава рядко. Еналаприл трябва да се прилага с много голямо внимание при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено когато има предшестваща увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако еналаприл се прилага при такива пациенти, препоръчва се периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитите), и пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки признак на инфекция.

#### Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително еналаприл, са наблюдавани повишения в серумните нива на калий. Риск фактори за развитието на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, съпътстващи събития, особено дехидратация, 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; или такива пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишение в серумните нива на калия (напр. хепарин, продукти съдържащи триметоприм като ко-тримоксазол). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта, или на други лекарства, които могат да повишат серумния калий, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, може да доведе до значително повишение в серумните нива на калия. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако се налага едновременното приложение на еналаприл с някое от изброените по-горе средства, то те трябва да се прилагат с внимание и строго проследяване на серумния калий (вж. т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприл малеат-Хидрохлоротиазид, Хиперкалиемия; Хидрохлоротиазид, Метаболитни и ендокринни ефекти и т.4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

#### Хипогликемия

Пациенти с диабет, които приемат перорални антидиабетни лекарствени средства или инсулин започват терапия с АСЕ-инхибитор, трябва да бъдат предупредени стриктно да следят за възникване на хипогликемия, особено по време на първия месец от комбинираното лечение (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Хидрохлоротиазид, Метаболитни и електролитни ефекти в точки 4.4 и 4.5).

#### Свръхчувствителност/ Ангионевротичен оток

Ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са били наблюдавани при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително и еналаприлов малеат. Това може да се случи по всяко време на лечението. В такива случаи приемът на



Еналаприл/Хидрохлоротиазид трябва да се преустанови незабавно, а пациентът да бъде подложен на наблюдение до пълно изчезване на симптомите, преди изписването. Дори в случаите, когато отокът обхваща само езика, без респираторен дистрес, може да се наложи по-продължително проследяване на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко е било съобщавано за смъртни случаи в резултат на ангионевротичен оток, засягащ областта на ларинкса или езика. Пациентите, при които е обхванат езика, глотиса или ларинкса, е възможно да получат обструкция на дихателните пътища, особено онези, които имат анамнеза за оперативна интервенция в областта на дихателните пътища. В такива случаи трябва незабавно да се предприемат подходящи мерки, като например подкожно инжектиране на адреналин 1:1000 (0,3ml до 0,5ml) и/или незабавно да се приложат мерки за осигуряване на нормална проходимост на дихателните пътища.

Честотата на съобщени случаи на ангиоедем при чернокожи пациенти, приемащи АСЕ инхибитори е по-голяма, в сравнение с пациенти от бялата раса. Пациентите от тъмнокожата раса имат повишен риск от появата на ангиоедем.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с лечението с АСЕ-инхибитори, може да са с повишен риск от ангиоедем докато приемат АСЕ инхибитори. (виж също т.4.3).

Пациенти, получаващи едновременно АСЕ инхибитор и лечение с инхибитор на mTOR (ензим, таргетен за рамиприл при бозайници) (напр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус) може да са с повишен риск от ангиоедем.

Пациенти, получаващи съпътстваща терапия с АСЕ инхибитор и неприлизинов инхибитор (напр. сакубитрил, рацекадотрил) може да са с повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.5). Комбинацията от еналаприл и сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза от терапията с еналаприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, терапията с еналаприл не трябва да започва до 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### Анафилактични реакции при десенсибилизация с Hymenoptera

Рядко са наблюдавани живото застрашаващи анафилактични реакции при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от hymenoptera. Тези реакции са били предотвратени чрез временно преустановяване на лечението с АСЕ инхибитор, преди десенсибилизацията.

#### Анафилактични реакции по време на LDL афереза

В редки случаи, пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на LDL (Low Density Lipoproteins – липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат са имали живото застрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции са били предотвратени чрез временно преустановяване на лечението с АСЕ-инхибитор, преди всяка афереза.

#### Кашлица

При употребата на АСЕ-инхибитори може да се появи кашлица. Тя обикновено е непродуктивна, персистираща и изчезва след преустановяване на лечението. Предизвиканата от лечение с АСЕ инхибитори кашлица е различна и следва да се категоризира като кашлица, вследствие употребата на АСЕ-инхибитори.

#### Хирургическа интервенция/Анестезия

При пациенти, подложени на голяма хирургическа интервенция или анестезия със средства, предизвикващи хипотония, еналаприл блокира образуването на ангиотензин II и намалява способността за компенсаторното освобождаване на ренин. Хипотонията, която се появява в





резултата на този механизъм може да бъде коригирана чрез увеличаване на обема на циркулиращата кръв (вж. точка 4.5).

#### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори. Освен когато продължаването на лечението с АСЕ инхибитор се смята за наложително, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на друго алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се преустанови незабавно и да се започне алтернативна терапия, ако е подходящо (вж. т.4.3 и т.4.6).

#### Етнически различия

Както и останалите АСЕ инхибитори, еналаприл е по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, в сравнение с останалите пациенти, най-вероятно поради високата честота на разпространение на състояния с нисък ренин при чернокожите пациенти с хипертония.

#### Хидрохлоротиазид

##### Увреждане на бъбречната функция

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

##### Чернодробна заболяване

Тиазидните диуретици трябва да се назначават с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като и малки отклонения във водно-електролитния баланс може да провокират чернодробна кома (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, Чернодробна недостатъчност).

##### Метаболитни и ендокринни ефекти

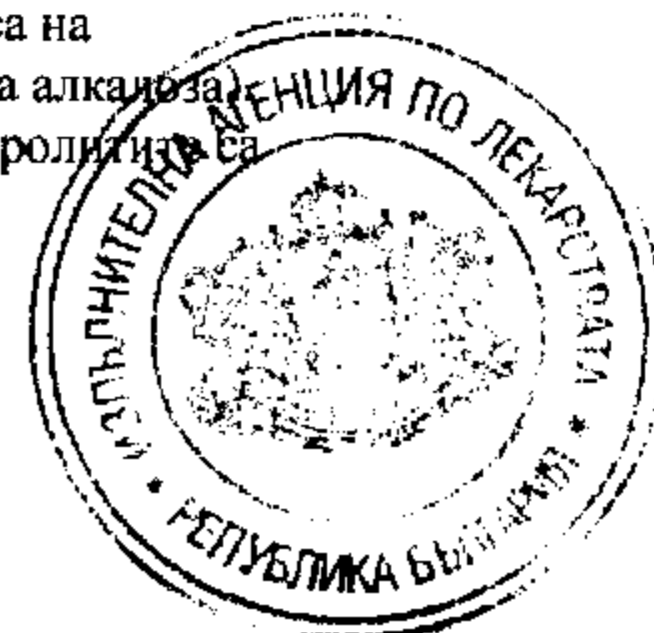
Тиазидните диуретици могат да понижат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетните средства, включително и на инсулина (вж.т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, Пациенти с диабет).

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

При някои пациенти лечението с тиазидни диуретици може да доведе до поява на хиперурикемия и/или подагра. Хиперурикемичният ефект е дозозависим и не е клинично значим при доза от 6 mg хидрохлоротиазид, съдържащ се в Еналаприл/Хидрохлоротиазид. Еналаприл може да повиши отделянето на пикочна киселина в урината и така да намали хиперурикемичен ефект на хидрохлоротиазида.

Както при всички пациенти на диуретично лечение, периодичното проследяване на серумните електролити трябва да се провежда на подходящи времеви интервали.

Тиазидите (включително хидрохлоротиазид) могат да предизвикат нарушение в баланса на телесните течности или електролити (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителните признаци за нарушение в баланса на телесните течности или електролитите са



ксеростомия, жажда, слабост, летаргия, сомнолентност, безпокойство, мускулна болка или крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения, като гадене и повръщане.

Въпреки, че при прилагането на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременната терапия с еналаприл може да редуцира индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти с увеличена диуреза, при пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и при пациенти, които получават едновременно кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) (вж. точка 4.5).

Хипонатриемия може да се развие при едематозни пациенти в горещо време. Дефицитът на хлориди обикновено е лек и най-често не изисква лечение.

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

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

#### Анти-допинг тест

Съдържащият се в този лекарствен продукт хидрохлортиазид може да доведе до положителен резултат на анти-допингов тест.

#### Свръхчувствителност

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

#### Немеланомен рак на кожата

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

Пациентите, приемащи хидрохлортиазид, трябва да бъдат информирани за риск 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 хидрохлортиазид, може да се наложи и при пациенти, които са имали преходен НМРК (вж. също точка 4.8).

#### Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарства, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват намаляване на зрителната острота или болка в очите, които обикновено настъпват няколко часа или седмици след приема на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първичното лечение включва възможно най-бързо прекратяване приема на лекарството. Ако вътреочното налягане не може да бъде контролирано, може да се наложи спешно





медикаментозно или оперативно лечение. Рисковите фактори за появата на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

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

##### **Еналаприлов малеат / Хидрохлоротиазид**

###### 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, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

###### Други антихипертензивни средства

Едновременната употреба на такива средства може да повиши хипотоничните ефект на еналаприл и хидрохлоротиазид. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или вазодилататори може допълнително да намали кръвното налягане.

###### Литий

При едновременното прилагане на литий с АСЕ инхибитори са съобщени обратими повишения на серумните концентрации на литий и токсичност. Едновременната употреба с тиазидни диуретици може допълнително да повиши нивата на литий и да увеличи риска от литиева токсичност с АСЕ-инхибитори.

Употреба на Еналаприл/Хидрохлоротиазид с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е наложителна, трябва внимателно да се мониторира нивата на серумния литий (вж.т.4.4.).

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

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), вкл. селективните инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2), могат да понижат ефекта на диуретиците и други антихипертензивни средства. По тази причина антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторни антагонисти, АСЕ инхибитори или диуретици може да бъде намален от НСПВС, вкл. селективните инхибитори на циклооксигеназа 2 (COX-2).

Едновременното приложение на НСПВС (вкл. COX-2 инхибитори) и ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ-инхибитори проявяват адитивен ефект върху повишаването на серумния калий и може да доведе до влошаване на бъбречната функция.

Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да се появи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с увредена бъбречна функция (като например пациенти в старческа възраст или пациенти с обем дефицит, вкл. тези на диуретична терапия). По тази причина комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с увредена бъбречна функция.

##### **Еналаприлов малеат**

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

АСЕ инхибиторите отслабват индуцираната от диуретиците загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), добавките, съдържащи калий, заместителите на солта, съдържащи калий, или други лекарства, които могат да повишат серумния калий (напр. хеларин, продукти, съдържащи триметоприм като ко-тримоксазол), може да доведат до значително повишаване на серумния калий. Ако съпътстващата употреба на еналаприл с тези средства се счита за подходяща, то те трябва да бъдат използвани с повишено внимание и при често мониториране на серумния калий (вж.т.4.4.).



#### Диуретици (тиазидни или бримкови)

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до обемен дефицит и риск от хипотония, при започване на терапия с еналаприл (вж.т.4.2 и т.4.4). Хипотоничните ефекти може да бъдат намалени чрез преустановяване на лечението с диуретика или чрез увеличаване на обема на телесните течности или прием на сол.

#### Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици

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

#### Симпатикомиметици

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

#### Антидиабетни

Епидемиологични проучвания предполагат, че съвместното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални антидиабетни средства) може да предизвика засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Този феномен по-често се проявява през първите седмици от комбинирано лечение и при пациенти с бъбречно увреждане (вж.точки 4.4 и 4.8).

#### Алкохол

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

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

Едновременното прилагане на еналаприл с ацетилсалицилова киселина (ниски дози за кардиологична терапия), тромболитици и  $\beta$ -блокери е безопасно.

#### Злато

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

#### Инхибитори на ензим, таргетен за рапамицин при бозайници (mTOR)

Пациенти, получаващи едновременно лечение с инхибитор на mTOR (напр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус) може да са с повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

#### Неприлизинови инхибитори

Пациентите, получаващи съпътстваща терапия с АСЕ инхибитор и неприлизинов инхибитор (напр. сакубитрил, рацекадотрил) може да са с повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4). Едновременната употреба на еналаприл и сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като едновременното инхибиране от неприлизин и АСЕ може да повиши риска от ангиоедем. Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза от терапията с еналаприл. Терапията с еналаприл не трябва да се започва до 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Хидрохлоротиазид

#### Недеполяризиращи миорелаксанти

Тиазидите могат да повишат чувствителността към тубокуранин.

#### Алкохол, барбитурати или опиоидни аналгетици

Употребата им може да засили ортостатичната хипотония (вж.т.4.5).



Антидиабетни средства (перорални антидиабетни средства и инсулин)

Необходимо е титриране на дозата на антидиабетните лекарства (вж.т.4.4 и 4.8).

Холестеринамин и холестиполови смоли

Абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. Единични дози от холестеринамин или холестиполова смола свързват хидрохлоротиазида и намаляват абсорбцията му в гастро-интестиналния тракт. Процентът на намаление може да достигне 85% и 43% съответно.

Удължен QT-интервал (напр. хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол)

При едновременна употреба съществува повишен риск от torsades de pointes.

Дигиталисови гликозиди

Хипокалиемията може да повиши чувствителността или да засили отговора на сърцето към токсичните ефекти на дигиталиса (напр. повишена вентрикуларна чувствителност).

Кортикостероиди

При едновременното им прилагане с тиазидни диуретици се наблюдава електролитен дефицит, в частност хипокалиемия.

Калийуретични диуретици (напр. фуросемид), карбеноксолон или злоупотреба с лаксативи

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

Пресорни амини (напр. норадреналин)

Ефекта на пресорните амини може да бъде намален (вж.точка 4.5)

Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени средства и да потенцират техния миелосупресивен ефект.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са проведени само при възрастни.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

АСЕ инхибитори:

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

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност, след приложение на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; въпреки това не може да бъде изключено малко повишение на риска. Освен когато продължаване на започнатото лечение с АСЕ инхибитор се смята за наложително, при пациентките, планиращи бременност, е необходимо да се назначи алтернативна антихипертензивна терапия, която има установен профил на безопасност по време на бременност.

Известно е, че лечението с АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж.т.5.3). Олигохидрамнион при майката, вероятно представляващ намалена ембрионална бъбречна функция се появява и може да доведе до контрактура на крайниците, черепно-лицеви деформации и хипоплазия на белия дроб.



В случай на експозиция с ACE инхибитори по време на втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване за проверка на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да бъдат стриктно проследявани за проява на хипотония (вж.т.4.3 и т.4.4).

#### Хидрохлоротиазид

Има малко данни за приложението на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Опитите върху животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава плацентарната бариера. Основавайки се на механизма на действие на хидрохлоротиазид, неговата употреба през втория и третия триместър може да изложи на риск фето-плацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да бъде използван за гестационни отоци, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намаляване плазмения обем и плацентарна хипоперфузия без благотворен ефект върху заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да бъде използван за есенциална хипертония при бременни жени, с изключение на редки случаи, когато никакво друго лечение не може да бъде предприето.

#### Кърмене:

##### Еналаприл:

Ограничени фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в майчиното мляко (вж.т.5.2). Въпреки че тези концентрации изглеждат клинично незначими, употребата на Еналаприл/Хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва за преждевременно родените кърмачета и по време на първите няколко седмици след раждането, поради потенциалния риск от кардио-васкуларни или бъбречни ефекти и поради недостатъчен клиничен опит. При по-големи кърмачета употребата на Еналаприл/Хидрохлоротиазид при кърмещи майки може да се обмисли, ако терапията е наложителна за майката и ако детето бъде наблюдавано за появата на странични ефекти.

##### Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата. Тиазидите във високи дози, предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат кърмата. Употребата на Еналаприл/Хидрохлоротиазид не е препоръчителна по време на кърмене. Ако Еналаприл/Хидрохлоротиазид се използва по време на кърмене, дозите трябва да се запазят възможно най-ниски.

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

По време на работа с машини или шофиране могат да се появят различни нежелани реакции, като замаяност и умора (вж.т.4.8.).

#### **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 прекъсването на лечението.

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



Следните нежелани реакции са докладвани при употребата на Еналаприл/ Хидрохлоротиазид, Еналаприл самостоятелно или Хидрохлоротиазид самостоятелно, както по време на клинични проучвания така и от постмаркетинговия опит.

**Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции за Еналаприл/ Хидрохлоротиазид**

Системно-органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ )	Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	С неизвестна честота (не могат да бъдат оценени от наличните данни)
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)						Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия (включително апластична и хемолитична)	Неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопения, агранулоцитоза, костно-мозъчно потискане, левкопения, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания		
Нарушения на Ендокринната система						Синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалиемия, повишен холестерол, повишени триглицериди, хиперурикемия	Хипогликемия (вж.т.4.4), хипомагниеземия, подагра*	Повишена кръвна захар	Хиперкалиемия (вж.т.4.4)	
Нарушения		Главоболие,	Обърква	Необичайни		





на нервна система и психиатрични нарушения		депресия, синкоп, променен вкус	не, сънливост, безсъние, нервност, парестезии, световъртеж, намалено либидо**	сънища, нарушения на съня, пареза (в резултат на хипокалиемията)		
Нарушения на очите	Замъглено виждане					Хороидален излив
Нарушения на ухото и лабиринта			Шум в ушите			
Сърдечни и съдови нарушения	Замаяност	Хипотония, ортостатична хипотония, ритъмни нарушения, стенокардия, тахикардия	Зачервяване на лицето, палпитации, миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент*, възможна вторична до експесивна хипотония при високорискови пациенти (вж.т.4.4)	Синдром на Рейно		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Задух	Назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас,, броноспазъм/астма	Белодробни инфилтрати, респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток), ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Диария, абдоминална болка	Илеус, панкреатит,	Стоматит/афтозни улцерации	Интестинален ангиоедем	



			повръщане, диспепсия, констипация, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва, метеоризъм**	(язви), глосит		
Хепатобилиарни нарушения				Чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза (може да бъде фатална), хепатит – или хепатоцелуларен или холестатичен, жълтеница, холецистит (особено при пациенти с предшестваща холелитиаза)		
Кожни и подкожни тъканни нарушения		Обрив (екзантема), свръхчувствителност/ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. т.4.4)	Диафореза, пруритус, уртикария, алопеция	Еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пурпура, кожен лупус еритематозус, еритродерма, пемфигус		Има съобщение за комплекс от симптоми, който може да включва някои или всички от следните прояви: висока температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положителен (ANA), ускорено



						СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Може да се появи обрив, фоточувствителност или други дерматологични прояви.
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костни нарушения		Мускулни крампи ***	Артралгия**			
Нарушения на бъбреците и пиочните пътища			Бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия	Олигурия, интерстициален нефрит		
Нарушения на репродуктивната система и гърдите			Импотенция	Гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Гръдна болка, умора	Общо неразположение, висока температура			
Изследвания		Хиперкалиемия, повишен серумен креатинин	Повишение на уреята в кръвта, хипонатриемия	Повишение на чернодробните ензими, повишение на серумния билирубин		

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

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

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

Описание на избрани нежелани реакции



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

За случаи на хороидален излив с дефект на зрителното поле се съобщава след употреба на тиазиди и тиазид-подобни диуретици.

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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 национална система за съобщаване, на Изпълнителна агенция по лекарствата.

#### **Контакти:**

Изпълнителна агенция по лекарствата.

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9. Предозиране**

Няма специфична информация за лечение при предозиране с еналаприл/хидрохлоротиазид. Лечението е симптоматично и поддържащо. Приемът на продукта трябва да бъде преустановен и пациентът да бъде поставен под лекарско наблюдение. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане, прием на активен въглен и слабители средства, ако таблетките са приети скоро и корекция на дехидратацията, електролитния дисбаланс и хипотонията чрез установени процедури.

#### *Еналаприлов малеат:*

Най-изразените реакции от предозиране, съобщавани досега, са изразена хипотония, започваща около шест часа след поглъщането на таблетките, придружена с блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и ступор. Симптомите, асоциирани с предозиране на ACE инхибитори може да включват циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, безпокойство и кашлица. Серумни нива на еналаприла от 100 до 200 пъти над тези при стандартна дозировка, се наблюдават след приложението на 300 mg, респективно 440 mg еналаприлов малеат.

Препоръчителното лечение при предозиране е прилагане на интравенозна инфузия с изотоничен физиологичен разтвор. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение. Ако са налични, инфузия с ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини може да бъдат от полза.

Ако приемът е бил скоро, може да се вземат мерки, целящи изхвърляне на еналаприловия малеат (напр. повръщане, стомашна промивка, прилагане на абсорбенти и натриев сулфат). Еналаприлат може да бъде премахнат от кръвообращението чрез хемодиализа (вж. т.4.4). Пейсмейкърна терапия се налага за лечение на резистентна брадикардия. Жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина трябва да се следят непрекъснато.

#### *Хидрохлоротиазид:*

Най-често срещаните признаци и симптоми са тези, предизвикани от електролитните нарушения (хипонатриемия, хипохлоремия и хипокалиемия) и дехидратация, вследствие ексцесивна диуреза. Ако са били прилагани и дигиталисови продукти, хипокалиемията може да предизвика сърдена аритмия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**



### 5.1. Фармакодинамични свойства

*Фармакотерапевтична група:* еналаприл и диуретици.  
АТС код: C09BA02

Еналаприл/Хидрохлоротиазид е комбинация от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (енакаприлов малеат) и диуретик (хидрохлоротиазид), който е ефективен при лечение на хипертония. Ангиотензин-конвертиращият ензим (Angiotensin converting enzyme-ACE) е пептидил дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I до пресорната субстанция ангиотензин II. След абсорбцията, еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE). Инхибирането на ACE води до намаляване на плазмения ангиотензин II, което води до увеличаване на плазмената ренинова активност (в резултат на премахване на негативната обратна връзка на рениново освобождаване), и намаляване на алдостероновата секреция. Хидрохлоротиазид е диуретик и антихипертензивно средство, което увеличава плазмената ренинова активност. Механизмът на антихипертензивният ефект е неизвестен. Хидрохлоротиазид обикновено не повлиява нормалното кръвно налягане.

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

ACE е идентичен с киназа II. По този начин, еналаприл може също да блокира разграждането на брадикинин, мощен вазодепресорен пептид. Въпреки това, ролята на този терапевтичен ефект на еналаприл остава недоизяснена.

#### Механизъм на действие

Въпреки че се счита, че механизмът, чрез който еналаприл понижава кръвното налягане, е първично потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, еналаприл има антихипертензивен ефект, дори при пациенти с ниско-ренинова хипертония.

#### Фармакодинамични ефекти

Приема на еналаприл при пациенти с хипертония води до намаляване на кръвното налягане, както в легнало, така и в изправено положение без значително увеличаване на сърдечната честота.

Симптоматичната ортостатична хипотония е рядка. При някои пациенти оптималното понижаване на кръвното налягане може да изисква продължителност на терапията няколко седмици. Внезапното спиране на еналаприлов малеат не би трябвало да се свързва с рязко увеличаване на кръвното налягане.

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

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





пациенти с ниска гломерулна филтрация преди лечението, степента на филтрация обикновено се увеличава.

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

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

#### Двойна блокада

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

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

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

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представящите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между хидрохлоротиазид и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на хидрохлоротиазид (кумулятивно  $\geq 50\ 000\ \text{mg}$ ) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК, 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 употреба ( $\sim 25\ 000\ \text{mg}$ ) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ( $\sim 100\ 000\ \text{mg}$ ) (вж. също точка 4.4).

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция



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

След абсорбция, пероралният еналаприл бързо и пълно се хидролизира до еналаприлат, мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Пиковите серумни концентрации на еналаприлат се достигат около 3 - 4 часа след пероралния прием на еналаприлов малеат. Основните компоненти в урината са еналаприлат (около 40 %) и нетрансформиран еналаприл. С изключение на трансформирането в еналаприлат, няма данни за значителен метаболизъм на еналаприл. Профилът на серумните концентрации на еналаприлат се характеризират с удължена терминална фаза, вероятно поради свързване с АСЕ. При пациенти с нормална бъбречна функция, серумни концентрации на еналаприлат при равновесно състояние са достигнати след 4 дневно лечение. Степента на абсорбция и хидролиза на еналаприлат са сходни за различните дози в препоръчителния терапевтичен интервал.

#### Разпределение

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

#### Биотрансформация

С изключение на хидролизата до еналаприлат, липсват доказателства за значителен метаболизъм на еналаприл. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, но се елиминира бързо чрез бъбреците.

#### Елиминиране

Отделянето на еналаприлат е главно през бъбреците. Основните компоненти в урината са еналаприлат (около 40 %) от дозата, и нетрансформиран еналаприл (около 20%).

Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а се елиминира бързо от бъбреците.

Най-малко 61% от перорално приетата доза се елиминира в непроменен вид за 24 часа.

#### Бъбречно увреждане

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

#### Лактация

След еднократна перорална доза от 20 mg при 5 жени по време на следродилния период, средното пиково ниво на еналаприл в кърмата е било 1,7 $\mu$ g/L (диапазон от 0,54 до 5,9  $\mu$ g/L) в рамките на 4 до 6 часа след приема на дозата. Средното пиково ниво на еналаприлат е било 1,7 $\mu$ g/L (диапазон от 1,2 до 2,3 $\mu$ g/L); пиковите са настъпили по различно време през 24-часовия период. Използвайки данните от пиковите нива в кърмата, изчисленият максимален прием при едно кърмаче, хранено единствено с кърма, би бил около 0,16 % от коригираната според теглото на майката доза. Жена, която е приемала перорално еналаприл 10 mg дневно за период от 11 месеца, е имала пикова концентрация на еналаприл в кърмата 2  $\mu$ g/L 4 часа след приема на дозата и пикова концентрация на еналаприлат от 0,75  $\mu$ g/L около 9 часа след приема на дозата. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерено в кърмата по време на 24-часовия период, е било съответно 1,44 $\mu$ g/L и 0,63  $\mu$ g/L съответно. Нивата на еналаприлат в кърмата са били недоловими (<0,2 $\mu$ g/L) 4 часа след прием на еднократна доза еналаприл 5 mg при една майка и 10 mg при две майки; нивата на еналаприл не са били определени.

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



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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Микрокристална целулоза  
Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Натриев хидроген карбонат  
Натриево нишесте гликолат  
Магнезиев стеарат

### **6.2. Несъвместимости**

Няма.

### **6.3. Срок на годност**

4 години.

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

Да се съхранява при температура под 25 °С.

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

30 таблетки, поставени в 3 блистера Alu /Alu x 10 таблетки.

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

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

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

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
бул. “Г.М.Димитров” № 1  
гр. София 1172, България  
тел.: +359 2 962 54 54  
факс: +359 2 9603 703



e-mail: info@tchaikapharma.com

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

Регистрационен № 20060144

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

Дата на първо разрешаване: 03.04.2006

Дата на последно подновяване: 12.07.2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Август, 2020 г.

