

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЪДЪРЖАНИЕ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Изискване за допълнителна информация на продукта - Приложение 1	
Ном. Рев. №	20010011
Запитване №	35851
Датата на издаване	
22.12.2016	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Енап-Н 10 mg/25 mg таблетки
Enap-H 10 mg/25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Енап-Н 10 mg/25 mg съдържа 10 mg еналаприлов малеат (*enalapril maleate*), който е еквивалентен на 7,64 mg еналаприл (*enalapril*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:

	Енап-Н 10 mg/25 mg
лактоза	114,02 mg
натрий	1,4 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Енап-Н 10 mg/25 mg таблетки: жълти, кръгли, гладки, с делителна черта от едната страна.
Делителната черта не е предназначена за счупване 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-Н 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 4.3, 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-Н, 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 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (3 mg/ 100 ml) може да се приложи обичайната доза на Енап-Н.

Препоръчителната начална доза на еналаприл малеат, когато се използва самостоятелно, при по-лека форма на бъбречна недостатъчност е от 5 до 10 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 погълнат 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 изчакат следващия по време прием и да вземат таблетката за този прием. Дозата никога не трябва да се удвои.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към еналаприлов малеат, хидрохлоротиазид или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към производни на сулфонамида лекарства.
- Анамнеза за ангионевротичен едем свързан с предишно лечение с ACE-инхибитори.
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малко от 0,5 ml/s или серумен креатинин над 265 $\mu\text{mol}/\text{l}$ ($\leq 30 \text{ ml/min}$)).
- Анурия.
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Втори и трети триместри на бременността (виж точки 4.4 и 4.6).
- Стеноза на бъбречните артерии.
- Едновременната употреба на Енап-Н с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Еналаприлов малеат-Хидрохлоротиазид



Хипотония и електролитен дисбаланс

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при неусложнени пациенти с хипертония. При пациенти с хипертония, получаващи Енап-Н 10 mg/25 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-Н 10 mg/25 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 појви хипотония пациентът трябва да бъде поставен да легне по гръб на ниска възглавница и плазменият обем, ако е необходимо, да бъде коригиран с инфузия с физиологичен разтвор. Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След корекция на кръвното налягане и плазмения обем пациентите обикновено понасят добре 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-Н 10 mg/25 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-Н 10 mg/25 mg.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (PAAC)

Има данни, че едновременната употреба на ACE 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 препоръча двойно блокиране на PAAC чрез комбинираната употреба на ACE 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.

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

Увреждане на бъбречната функция

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-Н 10 mg/25 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). Някой хипертензивни пациенти без предшестващо бъбречно заболяване са развили повишаване на кръвната урея и креатинин, когато еналаприл е приложен едновременно с диуретик. (вж. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприл малеат, Нарушена Бъбречна Функция:

Хидрохлортиазид, Нарушена Бъбречна Функция в точка 4.4). В такъв случай терапията с Енап-Н 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, Еналаприл 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, ACE инхибиторите трябва да се прилагат с повищено 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 ACE-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 трансплантиация

Няма опит с приложението на еналаприл при пациенти с насъкло извършена бъбречна трансплантиация. 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 ACE инхибитор. При тези пациенти е необходимо да се използва друг клас мембрана или друг клас антихипертензивен продукт.

Чернодробна недостатъчност

Макар и рядко, ACE 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 ACE инхибитори, които развият жълтеница или получат повишаване на чернодробните ензими трябва да прекратят приема на ACE 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 имуносупресори, 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

Повишаване на серумния калий се наблюдава при някои пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително еналаприл. 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, еplerенон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта, или при пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин). Използването на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или съдържащи калий заместители на солта, особено при пациенти с нарушенa бъбречна функция, може да доведе до значително повишение на серумния калий.

Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални, аритмии. Ако едновременното прилагане на еналаприл и някое от гореспоменатите средства се счита за целесъобразно, те трябва да се използват с повищено внимание и при често мониториране на серумния калий (вж. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат-хидрохлоротиазид, хиперкалиемия; хидрохлоротиазид, метаболизъм и ендокринни ефекти в раздел 4.4 и 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").

Свръхчувствителност / 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-Н 10 mg/25 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 кортикоステроиди може да не е достатъчно.

Много рядко са докладвани смъртни случаи поради ангиоедем, свързан с оток на ларинкса 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 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и / или да се предприемат мерки за осигуряване на дихателните пътища.

При чернокожите пациенти, получаващи ACE 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 ACE-инхибитори може да имат повишен риск от ангиоедем по време на приемане на ACE-инхибитори. (Вижте също точка 4.3). Рискът от ангиоедем може да бъде повишен при пациенти, приемащи едновременно ACE инхибитори и mTOR (таргети на рапамицин при бозайници) инхибитори (напр. таクロимус, еверолимус, сиролимус).

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация към ципокрили

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

Анафилактични реакции по време на LDL-афереза

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

Кашлица

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

Хирургия / анестезия

При пациенти преживяли 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

ACE-инхибиторите не трябва да се назначават по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с ACE 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 ACE 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 конвертираща 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 бъбрената функция

Тиазидите не са подходящи диуретици за употреба при пациенти с бъбречно увреждане и са неефективни при стойности на креатининовия клирънс $\leq 30 \text{ ml/min}$. (т.е. умерена или тежка бъбречна недостатъчност) (вж. точка 4.2 и Специални предупреждения и предпазни мерки при



употреба, Еналаприлов малеат-Хидрохлоротиазид, Увреждане на бъбрената функция; Еналаприлов малеат, Увреждане на бъбрената функция в точка 4.4). Енап-Н 10 mg/25 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 увреждане

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").

Повишението 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, беспокойство, 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 електролити и при пациентите, получаващи едновременно лечение с кортикоステроиди или АКТХ (вж точка 4.5).

Хипонатриемия може да възникне при пациенти с отоци при горещо време. Хлоридният 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.

Серъччувствителност

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 еритематозус при употребата на тиазиди.

Специална информация за някои от съставките

Енап-Н 10 mg/25 mg съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Еналаприлов малеат-Хидрохлоротиазид

Други антитензивни 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 ACE 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).

Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени по време на едновременно приложение на литий и ACE-инхибитори. Едновременна употреба на Енап-Н 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-Н 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 селективни циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитори

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитори може да редуцират антитензивния ефект на ACE инхибиторите или може да намалят диуретичния, натриуретичния и антитензивен ефект на диуретиците. По тази причина антитензивният ефект на ангиотензин II рецепторни антагонисти, ACE инхибитори или диуретици може да бъде намален от НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори.

Едновременното приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (включително COX-2 инхибитори) и ангиотензин II рецепторни антагонисти или ACE-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 или калиеви добавки

ACE инхибиторите намаляват загубата на калий предизвикана от диуретика. Калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или калий-съдържащи заместители на солта могат да доведат до значително повишение на серумния калий. Ако едновременното приложение е показано поради доказана хипокалиемия те трябва да се използват с повишено внимание и при често мониториране 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 обема или приема на сол.

Трициклични антидепресанти / антипсихотици / анестетици

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

mTOR (таргети на рапамицин при бозайници) инхибитори

Пациентите, които приемат едновременно mTOR инхибитор (например, темсиролимус, сиролимус, еверолимус), може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на ACE-инхибиторите.

Антидиабетни средства

Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на ACE-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 ACE-инхибитори.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици и β-блокери

Еналаприл може безопасно да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици и β-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 ауротиомалат) и съпътстваща терапия с ACE-инхибитори, включително еналаприл.

Хидрохлоротиазид



Недеполяризиращи миорелаксанти

Тиазидите могат да повишат чувствителността към тубокуарин.

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 колеститолови смоли

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

Увеличаване на QT интервала (напр. хинидин, прокаинамид, амиодарон, сotalол)

Повишен риск от Torsades dePointes.

Дигиталисови гликозиди

Хипокалиемията може да изостри или засили реакцията на сърцето към токсичните ефекти на дигиталиса (например, повищена 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-Н 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

ACE инхибитори

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

Епидемиологичните доказателства за рисък от тератогенност след лечение с ACE 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 ACE 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 ACE инхибитор трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение. Известно е експозицията с ACE 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 ACE инхибитор е настъпила през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали ACE инхибитори трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлортиазид

Налице е ограничен опит от приложение на хидрохлортиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлортиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлортиазид употребата му по време на втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната перфузия и могат да настъпят и неонатални ефекти като появя на иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

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

Хидрохлортиазид 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

Ограниченните фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки, че тези концентрации нямат клинично значение, използването на Енал-Н 10 mg/25 mg не се препоръчва при кърмене на недоносени бебета и през първите няколко седмици след раждането, поради хипотетичен риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради липсата на достатъчен клиничен опит. В случай на кърмене на по-голямо бебе, може да се обмисли използването на Енал-Н 10 mg/25 mg от кърмещата майка, ако това лечение е необходимо за майката и детето се наблюдава за всякакви неблагоприятни последици.

Хидрохлортиазид

Хидрохлортиазид се екскретира с човешката кърма в малки количества. Тиазидите във високи дози, предизвикващи усилена диуреза, могат да инхибират продукцията на кърма. Употребата на Енал-Н по време на периода на кърмене не е препоръчително. Ако Енал-Н се употребява по време на кърмене, дозата трябва да бъде възможно най-ниската.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Енал-Н 10 mg/25 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 замайване 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 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 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)

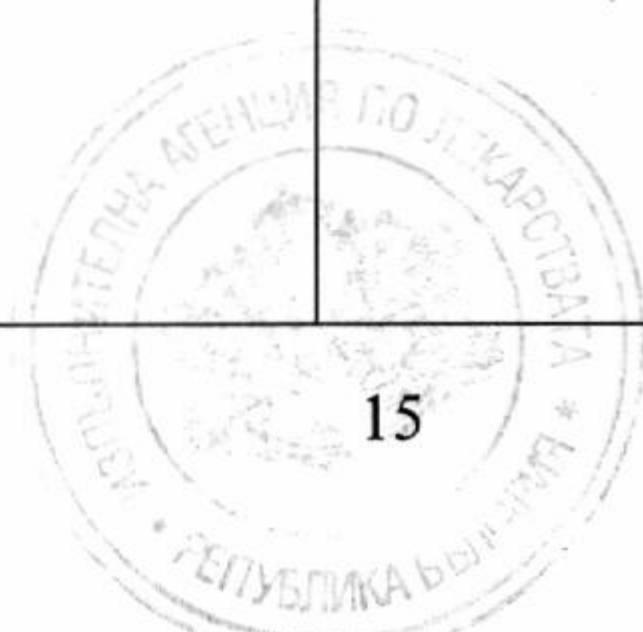
Табличен списък на нежеланите реакции:

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>			анемия (включи- телно апластична и хемолитич- на)	неутропения, хипоглобинемия, понижаване на хематокрита, тромб оцитопения, агранулоцитоза, потискане на костния мозък, левкопения, панцитопения лимфаденопатия, автоимунни заболявания		
<i>Ендокринни нарушения</i>						синдром на неаде- кватна секреция на антидиу- ретичен хормон (SIADH)
<i>Нарушения на метабо- лизма и храненето</i>		хипокалие- мия, хиперхоле- стеролемия, хипертри- глицеридемия, хиперурик- емия	хипоглике- мия (виж точка 4.4), хипомагне- зиемия, подагра	хипергликемия, *	хипер- калциемия (виж точка 4.4)	
<i>Нарушения</i>		главоболие,	обърканост,	необичайни		

<i>на нервната система</i>		депресия, синкоп промяна на вкуса	сънливост, безсъние, нервност, периферна невропатия (парестезия, дизестезия), световъртеж, понижено либидо**	сънища, нарушения на съня, пареза (поради хипокалиемия)		
<i>Нарушения на очите</i>	замъглено видждане					
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			тинитус			
<i>Сърдечни нарушения</i>	вие 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. точка 4.4)	феномен на Рейно		
<i>Респираторни, гръден и медиастинални нарушения</i>	не-продуктивна кашлица	диспнея	ринорея, възпалено гърло и дрезгав глас, бронхоспазъм, астма	ринит, белодробни инфильтрати, респираторен дистрес (включително еозинофилна пневмония и белодробен оток), алергичен алвеолит/еозинофи		



				лна пневмония		
<i>Стомаино-чревни нарушения</i>	гадене	диария, коремна болка	илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, запек, анорексия, коремни спазми, сухота в устата, пептична язва, флатуленция **	стоматит / афтозни язви, глосит	интерстициален ангиоедем	
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>				чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза (може да е фатална), хепатит, или хепатоцелуларна, или холестатична, жълтеница, холецистит (поспециално при пациенти с предшестваща холелитиаза)		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан *</i>		обрив (екзантем) свръхчувствителност / ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотика и / или ларинкса (вж. точка 4.4),	изпотяване, сърбеж, уртикария, алопеция	ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, пурпурна, кожен лупус еритематодес, еритродермия пемфигус,		
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>		мускулни спазми†	артралгия**			
<i>Нарушения на бъбреците и никочните 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, хипербилирубиния		

*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

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/рисък 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.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Лечение

Няма специална информация за лечение на предозиране с Енал-Н 10 mg/25 mg.

След погълдане на по-голямо количество таблетки се препоръчва стомашен лаваж, прилагане на активен въглен и слабителни средства, ако погълдането е станало насърко се препоръчват и корекция на дехидратацията, електролитния баланс и хипотонията чрез установените процедури. Лечението е симптоматично и поддържащо. Лечението с Енал-Н 10 mg/25 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 погълдането на таблетки, едновременно с блокада на ренин-ангиотензиновата система, и ступор. Симптомите, свързани с предозиране на ACE 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 еналаприл малеат, съответно.

Лечение

Препоръчителното 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 аngiotenzin 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. (вж. 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 признания 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: ACE инхибитори и диуретици, ATC код: C09BA02.

Механизъм на действие

Еналаприлов малеат

Еналаприл е инхибитор на аngiotenzin-конвертирация ензим. В тялото той бързо се метаболизира в еналаприлат, който е мощен инхибитор на аngiotenzin-конвертирация ензим. Главните ефекти на инхибиция на аngiotenzin-конвертирация ензим са: понижаване концентрацията на аngiotenzin II и алдостерон в кръвната циркулация, инхибиране активността на тъкънния аngiotenzin II, повишаване освобождаването на ренин, стимулиране на вазодепресорната каликреин-кининова система, потискане на симпатикусовата 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.

Пиковия 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 нефроната. Така те повишават екскрецията на натрий, калий, хлор и вода.

В началото на лечението с хидрохлоротиазид обемът течност в кръвоносните съдове е понижен, поради повищена 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 повищено 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 хипотензивният 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 неутраллизират 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 до 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 простагландиновото освобождаване. Затова той често има вътрешни диуретични ефекти, които могат да подобрат ефекта на хидрохлоротиазид. Еналаприл понижава пред- и следнатоварването, 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 сърдечно-съдови заболявания. Предпазва гломерулния мезангий 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 ACE 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 този 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 ACE 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 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 бъбречите 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 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.

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 ACE. При пациенти с нормална бъбречна функция, стационарните 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 stomашно-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 кръвоовръщане чрез хемодиализа.

Кърмене:

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

Средният пик на еналаприлат е 1,7 μ g / L (интервал 1,2 до 2,3 μ g / L); пиковете 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 μ g / L 4 часа след дозата и пикови нива на еналаприлат 0,75 μ g/L около 9 часа след приложението. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерени в кърмата по време на период от 24 часа е 1,44 μ g / L и съответно 0,63 μ g / L. Нивата на еналаприлат в кърмата са неоткривани (<0,2 μ g / L) 4 часа след единична доза еналаприл 5 mg при една майка и при две майки приемли 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 пълхове показват по-ниска остра токсичност на еналаприл и хидрохлоротиазид в комбинация, отколкото еналаприл самостоятелно.

Стойностите на оралната LD₅₀ на комбинацията в съотношение 1:2,5 превишава 5 g/kg, както при мишки така и при пълхове. Продължителното прилагане на споменатата комбинация

предизвиква промени в бъбрената 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 мутагеност 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

лактозаmonoхидрат
оцветител хинолиново жълто (Е104)
царевично нишесте
прежелатинизирано нишесте
талк
натриев хидрогенкарбонат
магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 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 (Alu, Alu/полиамид/PVC фолио): 20 Енап-Н таблетки
Блистерна опаковка (Alu, Alu/ полиамид /PVC фолио): 30 Енапр-Н таблетки
Блистерна опаковка (Alu, Alu/ полиамид /PVC фолио): 60 Енап-Н таблетки
Блистерна опаковка (Alu, Alu/ полиамид /PVC фолио): 90 Енап-Н таблетки

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания при изхвърляне

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

20010011

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

Дата на първо разрешаване: 01.01.2001 г

Дата на последно подновяване: 18.08.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

