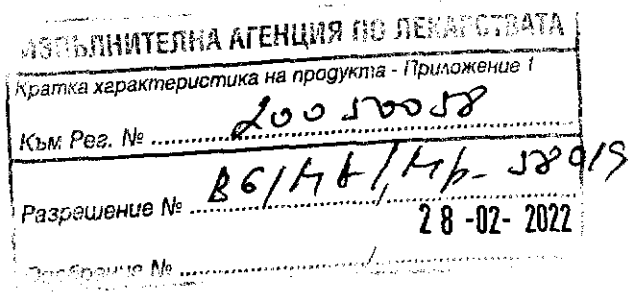


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблетки
Enap-HL 20 mg/12.5 mg tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблетка съдържа 20 mg еналаприлов малеат (*enalapril maleate*), което се равнява на 15,29 mg еналаприл (*enalapril*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:

	Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблетки
лактоза	116,05 mg
натрий	2,79 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблетки са бели, кръгли, плоски, с делителна черга от едната страна. Делителната черга е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на артериална хипертония при пациенти, при които е показано 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

Преди всичко трябва да се определят подходящите дози от отделните компоненти. Дозировката винаги трябва да бъде определена индивидуално за всеки отделен пациент.

Обичайната доза е една до две таблетки еднократно дневно.

Ако не бъде получен задоволителен отговор, препоръчва се добавянето на трето лекарство или промяна на лечението (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Предхождащо лечение с диуретици

Може да се развие симптоматична хипотония след първоначално приемане на Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблетки. Това е по-вероятно да се случи при пациенти, които са с намален водно-солеви обем в резултат на предварително лечение с диуретици.



При пациенти на лечение с диуретици се препоръчва приема на диуретика да бъде прекратен два до три дни преди започване на лечението с таблетките Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg, с цел да се предотврати внезапна хипотензия. Преди започване на лечението трябва да се провери бъбречната функция.

Продължителността на лечението е неограничена.

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). При пациенти с креатининов клирънс > 30 и < 80 ml/min, Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg, таблетки трябва да се използва само след титриране на индивидуалните компоненти.

Препоръчителната начална доза на еналаприлов 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.

Пациентът трябва да приема таблетката цяла, по време на хранене или след хранене с течност. Той трябва да си изработи навик да взема лекарството редовно, за предпочитане сутрин и по едно и също време на деня. В случай че пациентът пропусне да вземе лекарството в определеното време, той трябва да го направи колкото е възможно по-бързо, но не и ако са останали само няколко часа до следващия редовен прием. Дозата никога не трябва да се дублира.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към еналаприлов малеат, хидрохлоротиазид или някое от помощните вещества на това лекарство, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към производни на сулфонамида лекарства.
- Анамнеза за ангионевротичен едем, свързан с предишно лечение с АСЕ-инхибитори.
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.
- Тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс по-малко от ≤ 30 ml/min).
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Анурия.
- Втори и трети триместри на бременността (виж точка 4.4 и 4.6).
- Стеноза на бъбречните артерии.
- Едновременната употреба на Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg 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).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Еналаприлов малеат - Хидрохлоротиазид



Хипотония и водно-електролитен дисбаланс

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при неусложнени пациенти с хипертония. При пациенти с хипертония, получаващи Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg, симптоматична хипотония е по-вероятно да възникне, ако пациентът е с намален обем на течности, например, от диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане (вж. точки 4.5 и 4.8). При такива пациенти трябва да се извършва редовно определяне на серумните електролити на подходящи интервали от време. Специално внимание трябва да се обърне, когато лечението се прилага при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, тъй като прекомерното спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент. Наблюдавана е симптоматична хипертония при пациенти с хипертония със сърдечна недостатъчност, с или без придружаваща бъбречна недостатъчност. Това е по-вероятно да се появи при пациенти с по-тежки степени на сърдечна недостатъчност, както е отразено при използването на високи дози бримкови диуретици, при хипонатриемия или нарушена бъбречна функция. При тези пациенти лечението трябва да започне под лекарско наблюдение и пациентите трябва да се проследяват внимателно, когато дозата на Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg и/или диуретик се адаптира. Подобни съображения могат да се прилагат при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение, на ниска възглавница като обема на плазмата трябва да се коригира, ако е необходимо, с инфузия на физиологичен разтвор. Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След корекция на кръвното налягане и плазменния обем пациентите обикновено понасят следващите дози на лекарството добре.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, е възможно да се наблюдава допълнително понижаване на системното кръвно налягане по време на лечение с Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg. Този ефект се очаква и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да е необходимо намаляване на дозата и/или спиране на диуретика и/или на Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg.

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

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

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

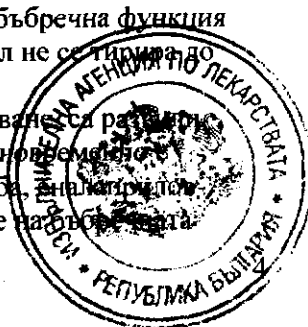
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

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-НЛ 20 mg/12,5 mg не трябва да се използва при пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <80 ml/min и >30 ml/min) докато дозата на еналаприл не се титрира до преди да им се даде тази комбинация. (виж точка 4.2).

Някои пациенти с хипертония, без видимо предшестващо бъбречно заболяване, са развили повишение на кръвната урея и креатинин, когато еналаприл е бил даван едновременно с диуретик (виж Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба на еналаприл с малеат, Увреждане на бъбречната функция; Хидрохлортиазид, Увреждане на бъбречната



функция в точка 4.4). Ако това се случи, лечението с Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg трябва да се преустанови. По вероятно е това да се случи при стеноза на бъбречната артерия (виж Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, еналаприлов малеат, реноваскуларна хипертония в точка 4.4).

Хиперкалиемия

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

Литий

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

Приложение при пациенти в старческа възраст

При клиничните проучвания, ефикасността и поносимостта на еналаприлов малеат и хидрохлоротиазид, при едновременно приложение, са сходни в старческа възраст и при млади.

Педиатрична популация

Ефективността и безопасността при деца не са установени.

Еналаприлов малеат

Аортна стеноза/хипертрофична кардиомиопатия

Както и при останалите вазодилататори, АСЕ-инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с обструкция в изходния тракт на лявата камера и да се избягват в случаи на кардиогенен шок и значителна хемодинамична обструкция.

Увреждане на бъбречната функция

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

Реноваскуларна хипертония

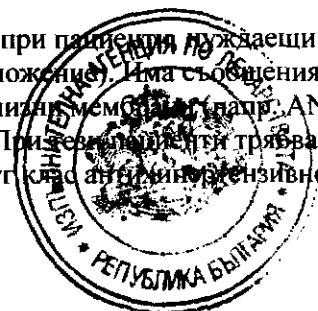
Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек при лечение с АСЕ-инхибитори. Загуба на бъбречна функция може да настъпи дори при леки промени в серумния креатинин. При тези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

Бъбречна трансплантация

До момента няма опит с употребата на еналаприл при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Поради тази причина, лечението с еналаприл не се препоръчва.

Пациенти на хемодиализа

Използването на Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблетки не е показано при пациенти, получаещи се от диализа поради бъбречна недостатъчност (виж Дозировка и приложение). Има съобщения за анафилактични реакции при пациенти на диализа с високо-диализна мембрана (плаце. AN 69 регистрирани ТМ) и лекувани едновременно с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да се обмисли използване на различен вид диализна мембрана или друг вид анти-диализен ензимно лекарство.



Чернодробна недостатъчност

Макар и рядко, АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до остра чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, получаващи АСЕ инхибитори, които развият жълтеница или получат повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ инхибитора и да бъдат проведени подходящи медицински изследвания (вж. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Хидрохлоротиазид, Чернодробно заболяване в точка 4.4).

Неутропения/агранулоцитоза

Има съобщения при пациенти на лечение с АСЕ инхибитори за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други усложняващи фактори, неутропения се развива рядко. Еналаприл трябва да се използва с особено внимание при пациенти със съдова колагеноза, на имunosупресивна терапия, на лечение с алопуринол или прокаинамид или при комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предшествашо увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в някои случаи не отговарят на интензивно лечение с антибиотици. Ако еналаприл се прилага при тези пациенти се препоръчва периодично да се наблюдават нивата на белите кръвни клетки (левкоцити), а пациентите трябва да бъдат предупредени, че трябва да съобщават за всяка поява на признаци на инфекция.

Хиперкалиемия

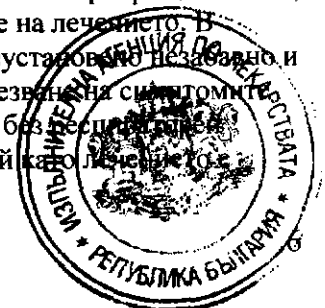
АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Рискните фактори за развитие на хиперкалиемия са: бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, години (> 70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

Хипогликемия

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

Реакции на свръхчувствителност/ангионевротичен оток

Ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса рядко е било наблюдавано при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, включително еналаприлов малеат. Това може да се случи по всяко време на лечението. В такива случаи, приемането на Енап HL 20mg/12,5 mg трябва да бъде преустановено незабавно и съответният мониторинг трябва да се започне за да се осигури пълно изчезване на симптомите при пациента. Дори и в тези случаи, когато има само подуване на езика, без затруднения за дишане, дистрес, може да се наложи продължително наблюдение на пациента тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да бъде недостатъчно.



Много рядко, има съобщения за смъртни случаи поради ангиоедем, свързан с оток на ларинкса или оток на езика. Пациентите, при които са засегнати езика, глотиса или ларинкса, са склонни да развият запушване на дихателните пътища, особено тези с историята за хирургична интервенция на дихателните пътища. Когато има засягане на езика, глотиса или ларинкса, което да причини запушване на дихателните пътища, трябва да се приложи незабавно подходяща терапия, която може да включва епинефрин подкожно като разтвор 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или да се предприемат мерки за осигуряване на дихателните пътища.

Има съобщения, че при чернокожите пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, има по-висока честота на ангиоедем в сравнение с другите. Въпреки това, като цяло изглежда, че чернокожата раса са с повишен риск за ангиоедем.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, несвързан с лечение с АСЕ инхибитор, могат да бъдат изложени на повишен риск за ангиоедем при получаване на АСЕ-инхибитори (вж. също 4.3).

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

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

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация към отрова на оси

Рядко, при пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение към отрова на оси са развили живото-застрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции са били избегнати чрез временно спиране на лечението с АСЕ инхибитор преди всяка десенсибилизация.

Анафилактични реакции по време на LDL афереза

Рядко, при пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори по време на нископлътностна липопротеин (LDL)-афереза с декстранов сулфат са развили живото-застрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции са били избегнати чрез временно спиране на лечението с АСЕ инхибитор преди всяка афереза.

Кашлица

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

Хирургия/анестезия

При пациенти след голяма хирургична интервенция и такива, които получават предизвикващи хипотензия средства по време на анестезия, еналаприлът може да блокира образуването на ангиотензин II вследствие на компенсаторно освобождаване на ренин. Хипотензията, дължаща се според лекаря на този механизъм, може да се коригира с увеличаване на циркулаторния обем (вж. точка 4.5).

Бременност

АСЕ-инхибиторите не трябва да се назначават по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитор не се смята за жизнено важно, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение.



установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е подходящо, трябва да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Етнически различия

Както и другите АСЕ инхибитори, еналаприл е по-малко ефективен за понижаване на кръвното налягане при пациенти от черната раса в сравнение с други пациенти и това най-вероятно се дължи на широкото разпространение на ниско ниво на ренин при чернокожите пациенти с хипертония.

Хидрохлоротиазид

Увреждане на бъбречната функция

Тиазидите не са подходящи диуретици за приложение при пациенти с бъбречно увреждане и са неефективни при стойности на креатининовия клирънс от 30 ml/min или по-нисък (т.е. умерена или тежка бъбречна недостатъчност) (вж. точка 4.2 и Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат-Хидрохлоротиазид, Увреждане на бъбречната функция; Еналаприлов малеат, Увреждане на бъбречната функция в точка 4.4).

Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg не трябва да се прилага при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 80 ml/min), докато титрирането на отделните компоненти е показало необходимостта от дозите, присъстващи в комбинираната таблетка.

Чернодробно заболяване

Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс могат да доведат до чернодробна кома (виж 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 изисква корекция на дозата на антидиабетните средства, включително и на инсулин. (вж. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Еналаприлов малеат, пациенти с диабет в точка 4.4).

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

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

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

Тиазидите (в това число хидрохлоротиазид) могат да доведат до воден или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителните симптоми на водно-електролитен дисбаланс са сесеростомия, жажда, слабост, умора, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна слабост, нивото на калий в урината, 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 кортикостероиди или АКТХ (виж 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.

Свръхчувствителност

При пациенти, приемащи тиазиди, реакции на свръхчувствителност могат да се появят с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма. Има съобщения за влошаване или активиране на системен лупус еритематодес при употребата на тиазиди.

Немеланомен рак на кожата

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

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.

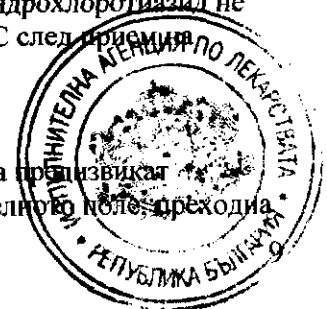
Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спряна приемът на Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблетки и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, 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 в началото остро понижаване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е, да се спре приема на хидрохлоротиазид, колкото е възможно по-скоро. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Специална информация за някои от съставките

Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Еналаприлов малеат-Хидрохлоротиазид

Друга антихипертензивни лекарства

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

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

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин -ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

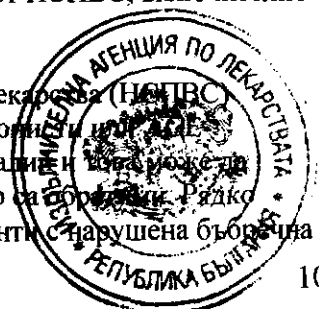
Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени по време на едновременно приложение на литий и АСЕ-инхибитори. Едновременното приложение на Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблетки и литий може да доведе до литиева интоксикация, тъй като еналаприл и хидрохлоротиазид намаляват екскрецията на литий. Ако е възможно, едновременното лечение с Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблетки и литий трябва да се избягва, но ако комбинацията е доказано необходима трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните нива на литий (вж. точка 4.4.).

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), включително и селективни циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитори

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

Едновременното приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (включително COX-2 инхибитори) и ангиотензин II рецепторни антагонисти и АСЕ инхибиторите има адитивен ефект върху увеличението на серумния калий и може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да възникне остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с нарушена бъбречна



функция (като старческа възраст или при пациенти, които са с обемен дефицит, включително и тези на лечение с диуретици). По тази причина комбинацията трябва да се прилага с внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Еналаприлов малеат

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

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

Диуретици (тиазидни и бримкови диуретици)

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

Трициклични антидепресанти антипсихотици/анестетици

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

Сакубитрил/валсартан

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

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

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

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

Антидиабетни средства

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

Алкохол

Алкохолът увеличава хипотензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

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

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

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

Циклоспорин

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

Хепарин

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

Хидрохлоротиазид

Недеполяризираци миорелаксанти

Тиазидите могат да повишат чувствителността към тубокурарин.

Алкохол, барбитурати или опиоидни аналгетици

Може да се получи потенциране на ортостатична хипотония.

Антидиабетни лекарства (перорални лекарства и инсулин)

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

Холестирамин и коlestиполови смоли

Абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли.

Единична доза холестирамин или коlestиполова смола свързва хидрохлоротиазид и редуцира абсорбцията му в стомашно-чревния тракт с до 85% и 43 % съответно.

Антидиабетни лекарства (перорални хипогликемични средства и инсулин)

Използването на антидиабетни лекарства и тиазидни диуретици може да наложи корекция на дозата на антидиабетните лекарства (вж. точка 4.8).

Пресорни амини (напр. норадреналин)

Ефектът на пресорните амини може да бъде отслабен.

Кортикостероиди, АКТХ

Засилва отделянето на електролити, основно хипокалиемия.

Удължаване на QT интервала (напр. хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол)

Повишен риск от Torsades de Pointes.

Дигиталисови гликозиди

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

Калиуретични диуретици (напр. фуросемид), карбеноксолон или злоупотреба с алкохол

Хидрохлоротиазид може да увеличи отделянето на калий и/или магнезий.

Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)



Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитостатичните лекарства и да доведат до засилване на техните миелосупресивни ефекти.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

АСЕ инхибитори

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

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

Известно е експозицията с АСЕ инхибитор по време на втория и третия триместър 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 предшестваш намалена ембрионална бъбречна функция се появява и може да доведе до контрактура на крайниците, черепно-лицеви деформации и хипоплазия на белия дроб.

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

Хидрохлоротиазид

Налице е ограничен опит от приложение на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му по време на втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната перфузия и могат да настъпят и неонатални ефекти като поява на иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбцитопения.

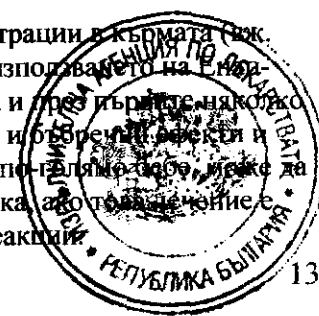
Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намаляване на обема на плазмата и плацентарната хипоперфузия, без да има благоприятно въздействие върху хода на болестта.

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

Кърмене

Еналаприл

Ограничените фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки, че тези концентрации нямат клинично значение, използването на Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg не се препоръчва при кърмене на недоносени бебета и през първите няколко седмици след раждането, поради хипотетичен риск от сърдечносъдови и бъбречни ефекти и поради липсата на достатъчен клиничен опит. В случай на кърмене на по-голямо дете, може да се обмисли използването на Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg от кърмещата майка, ако това е необходимо за майката и детето се наблюдава за всякакви нежелани реакции.



Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в човешкото мляко в малки количества. Тиазидите във високи дози, водещи до интензивна диуреза, може да потиснат млечната секреция. Използването на Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg по време на кърмене не се препоръчва. Ако Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg се използва по време на кърмене, трябва да се приемат най-ниските възможни дози.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появи замаяване или умора. (Виж точка 4.8). При започване на лечението пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват шофирането на моторни превозни средства, работа с машини или извършването на каквито и да било други дейности, изискващи будно внимание, до установяване на ефекта от медикамента.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

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

Нежеланите реакции, докладвани за еналаприл/хидрохлоротиазид, еналаприл самостоятелно или хидрохлоротиазид самостоятелно по време на клиничните проучвания или след пускането им на пазара:

- Много чести (> 1/10),
- Чести (> 1/100, <1/10),
- Нечести (> 1/1 000, <1/100),
- Редки (> 1/10 000, <1/1 000);
- Много редки (<1/10 000),
- С неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи):

- с неизвестна честота: немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)*

Нарушения на кръвта и лимфната система:

- нечести: анемия (включително апластична и хемолитична)
- редки: неутропения, понижаване на хемоглобина, намаляване на хематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоза, потискане на костния мозък, левкопения, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания

Нарушения на ендокринната система:

- с неизвестна честота: синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичния хормон (СНАДС)

Нарушения на метаболизма и храненето:

- чести: хипокалиемия, повишаване на холестерола, увеличаване на триглицеридите, хиперурикемия
- нечести: хипогликемия (вж. точка 4.4), хипомагнезиемия, подагра
- редки: повишаване на кръвната захар
- много редки: хиперкалциемия (виж точка 4.4)



Нарушения на нервната система и психични нарушения:

- чести: главоболие, депресия, синкоп, промяна на вкуса
- нечести: объркване, сънливост, безсъние, нервност, парестезии, виене на свят, понижено либидо**
- редки: абнормни сънища, нарушения на съня, парези (поради хипокалиемия)

Нарушения на очите:

- много чести: замъглено зрение
- с неизвестна честота: хороидален излив

Нарушения на ухото и лабиринта

- нечести: шум в ушите

Сърдечни и съдови нарушения:

- много чести: замаяност
- чести: хипотония (ортостатична хипотония), ритъмни нарушения, ангина пекторис, тахикардия
- нечести: зачервяване на лицето, сърцебиене, миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент*, вероятно вторично в резултат на прекомерна хипотония при пациентите с висок риск (вж. точка 4.4)
- редки: болест на Рейно

Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения:

- много чести: кашлица
- чести: диспнея
- нечести: ринорея, възпалено гърло и дрезгав глас, бронхоспазъм/астма
- редки: белодробни инфилтрати, респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток), ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония
- много редки: остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения:

- много чести: гадене,
- чести: диария, коремна болка
- нечести: илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, запек, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва, флатуленция**
- редки: стоматит/афтозни язви, глосит
- много редки: чревен ангиоедем

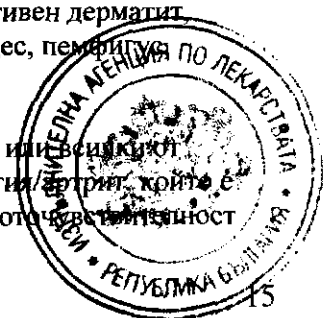
Хепатобилиарни нарушения:

- редки: чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза (която може да бъде фатална), хепатит - хепатоцелуларен или холестатичен хепатит, холестаза (основно при пациенти със съществуваща холестаза), жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

- чести: обрив (екзантема), свръхчувствителност/ангионевротичен оток: има съобщения за ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)
- нечести: обилно изпотяване, пруритус, уртикария, алоpecia
- редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пурпура, кожен лупус еритематодес, пемфигус еритродермия

Има съобщения за комплекс от симптоми, които могат да включват някои или всички от следните: висока температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, който е положителен АНА, повишена СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Обрив, фоточувствителност или други кожни прояви могат да се появят.



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

- **чести:** мускулни спазми †
- **нечести:** артралгия **

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

- **нечести:** бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия
- **редки:** олигурия, чревен нефрит

Нарушения на репродуктивната система и гърдата:

- **нечести:** импотентност
- **редки:** гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

- **много чести:** астения
- **чести:** болка в гърдите, умора
- **нечести:** неразположение, треска

Изследвания:

- **чести:** хиперкалиемия, повишение на серумния креатинин
- **нечести:** повишение на кръвната урея, хипонатриемия
- **редки:** повишение на чернодробните ензими, повишаване на серумния билирубин

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

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

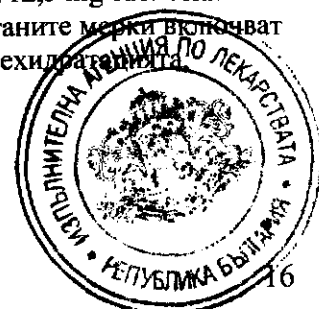
4.9. Предозиране

Лечение

Няма специфична информация за лечение при предозиране с Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблетки. Лечението е симптоматично и поддържащо. Лечението с Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблетки трябва да се прекрати и пациентът да се наблюдава внимателно. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка, и корекция на дехидратацията, електролитния дисбаланс и хипотонията с установени процедури.

Еналаприлов малеат

Симптоми



Най-често срещаният признак на предозиране е хипотония, която може се залочне около шест часа след поглъщането на таблетки, едновременно с блокирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, и ступор. Стойности на серумния еналаприлат 100 пъти и 200 пъти по-високи, отколкото обикновено се наблюдават след терапевтичните дози са наблюдавани след прием на 300 mg и 440 mg еналаприлов малеат съответно.

Лечение

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

Хидрохлоротиазид

Симптоми

Най-честите признаци и симптоми са тези, предизвикани от недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на прекомерната диуреза. Ако се приложи дигиталис, хипокалиемията може да засили сърдечните аритмии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Еналаприлов малеат

Еналаприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE). В тялото той бързо се метаболизира в еналаприлат, който е мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Основните ефекти от инхибирането на ангиотензин-конвертиращия ензим са: намаляване концентрациите на ангиотензин II и алдостерон в кръвообращението, потискане активността на тъканния ангиотензин II, увеличено освобождаване на ренин, стимулиране на вазодепресорната система каликреин-кинин, потискане на симпатиковата нервна система, повишено освобождаване на простагландини и отпускателни съдови ендотел фактори.

Антихипертензивният и хемодинамичният ефект от еналаприла включва: дилатация на резистентните кръвоносни съдове и намаляване на периферното артериално съпротивление, което води до постепенно понижаване на артериалното налягане. Сърдечният ритъм и сърдечният дебит обикновено остават непроменени. Еналаприл намалява пред- и следнатоварването, което облекчава сърдечната камера, намалява камерната хипертрофия, увеличаването на колагена и предотвратява увреждането на миокардните клетки. В резултат от намаляването на сърдечната честота и облекчаването на сърдечната дейност (при конгестивна сърдечна недостатъчност) се подобрява коронарната хемодинамика, а кислородната консумация в миокардните клетки намалява. Поради това намалява податливостта на исхемични увреждане, както и честотата на опасните камерни аритмии. Пиковият ефект от еналаприла настъпва след 6 до 8 часа. Ефектът обикновено продължава до 24 часа, което позволява еднократно до двукратно дневно дозиране.

Еналаприлов малеат - хидрохлоротиазид



Хидрохлоротиазид е диуретик. Тиазидните диуретици потискат най-вече дилуционната способност на бъбреците, като така възпрепятстват реабсорбцията на натриевите и хлорните йони в дисталните тубули. Така те повишават екскрецията на натрия, калия, хлора и водата. При започване на лечението с хидрохлоротиазид, обемът на течностите в кръвоносните съдове намалява, поради увеличената екскреция на вода и сол, което води до понижаване на кръвното налягане и намаление на сърдечния дебит. В отговор на понижението на кръвното налягане и на намалението на сърдечния дебит се прехвърля течност от интерстициалното пространство към интраваскуларното, поради което течностният обем в кръвоносните съдове и сърдечният дебит се нормализират за 3 до 4 месеца. При продължително прилагане намалява периферното съдово съпротивление и достига по-ниско ниво отпреди лечението. Механизмът на това явление не е напълно изяснен.

Пациенти с по-лека хипертония и нормална бъбречна функция дават също толкова и даже по-добър отговор на лечението с тиазиди, отколкото с бримкови диуретици. Понижението на артериалното налягане обикновено настъпва постепенно и не зависи от серумната концентрация на лекарството. Диурезата започва обикновено 2 часа след прилагането на хидрохлоротиазид, като е най-висока след 3 до 4 часа. Ефектът продължава 6 до 12 часа. Хипотензивният ефект настъпва 3 до 4 дни след започване на лечението, а оптималният ефект - след 3 до 4 седмици. Антихипертензивният ефект персистира до 7 дни след преустановяване на лечението. Умереното ограничаване на готварската сол усилва ефикасността на диуретиците и намалява риска от хипокалиемия. Честотата на нежеланите лекарствени реакции по време на лечение с тиазидни диуретици е дозозависима, поради което леката и умерената артериална хипертония в наши дни се лекува с по-ниски дози тиазидни диуретици, отколкото в миналото.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти на комбинация

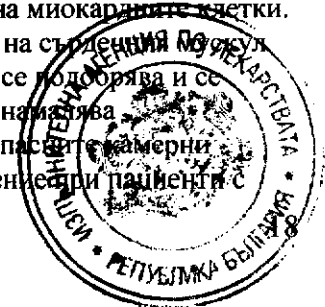
При започване на лечението с хидрохлоротиазид, течностният обем в кръвоносните съдове намалява поради увеличаване екскрецията на вода и натрев хлорид, което води до понижаване на кръвното налягане и намаляване на сърдечния дебит.

Поради хипонатриемията и намаления течностен обем се активира ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Реактивното повишаване на концентрациите на ангиотензин II ограничава частично спадането на кръвното налягане, което би настъпило в противен случай. При продължаване на лечението хипотензивният ефект на хидрохлоротиазид се дължи на намаленото периферно съдово съпротивление, което достига по-ниски стойности от тези преди започването на лечението.

В резултат от активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система настъпва метаболен ефект върху плазмените електролити, пикочната киселина, глюкозата и липидите, което частично неутрализира ефекта от антихипертензивното лечение. Въпреки ефекта им за понижаване на кръвното налягане тиазидите не намаляват промените в сърдечносъдовата система. Макар че лечението с тиазиди намалява честотата на мозъчносъдовите инциденти, те не предотвратяват развитието на левокамерна хипертрофия и коронарна сърдечна болест. Според данни от някои изследвания тиазидните диуретици може даже да влошат диастолната камерна функция и миокардната исхемия и да повишат честотата на внезапната сърдечна смърт.

Еналаприл има антихипертензивен ефект – той потиска ренин-ангиотензин-алдостероновата система, т.е. продукцията на ангиотензин II и ефекта от него. Освен това той намалява секрецията на алдостерон и усилва действието на брадикинина и освобождаването на простагландин. Поради това той има собствен диуретичен ефект, който може да усилва ефекта от хидрохлоротиазид.

Еналаприл намалява пред- и следнатоварването, което облекчава камерата, намалява камерната хипертрофия, увеличаването на колагена и предотвратява увреждането на миокардните клетки. В резултат от намаляване на сърдечната честота и облекчаване работата на сърдечния мускул (при конгестивна сърдечна недостатъчност) коронарната хемодинамика се подобрява и се намалява кислородната консумация в миокардните клетки. Поради това намалява се податливостта на сърцето към исхемични увреди, както и честотата на опасни камерни аритмии. Той има благоприятен ефект върху церебралното кръвообращение при пациенти с



хипертония и хронични сърдечносъдови заболявания. Възпрепятства увреждането на гломерулния мезенхим и развитието на гломерулосклероза, поддържа и подобрява бъбречната функция и забавя протичането на хроничните прогресивни бъбречни заболявания при пациенти, които още не са развили хипертония.

Известно е, че антихипертензивният ефект на ACE-инхибиторите е по-силен при пациенти с хипонатриемия, хиповолемия и повишено серумно ниво на ренина, докато ефектът от диуретиците не зависи от серумното ниво на ренина. Поради това едновременното прилагане на еналаприл и хидрохлоротиазид има допълнителен антихипертензивен ефект. Освен това еналаприл предотвратява или смекчава метаболитния ефект от лечението с диуретици и оказва благоприятно въздействие върху структурните промени в сърдечносъдовата система.

По тези причини едновременното прилагане на ACE-инхибитор и хидрохлоротиазид има смисъл там, където тези лекарства поотделно не са достатъчно ефективни. Това едновременно прилагане създава възможност за постигането на по-добър терапевтичен ефект с по-ниски дози еналаприл и хидрохлоротиазид и за по-малко нежелани лекарствени реакции.

Антихипертензивният ефект на медикаментозната комбинация обикновено има продължителност 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 сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

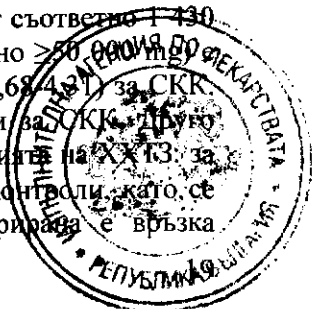
Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други 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 сърдечносъдови 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, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата 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.

Немеланомен рак на кожата:

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно ≥ 50 mg/d за БКК и ≥ 50 mg/d за СКК) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка



кумулятивна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Биотрансформация

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

Разпределение

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

Елиминиране

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

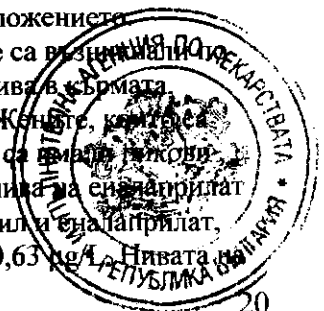
Когато плазмените нива на хидрохлоротиазид се проследят най-малко за 24 часа, се установява плазмен полуживот, вариращ между 5,6 и 14,8 часа. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, но бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от перорално приетата доза се елиминира в непроменен вид в рамките на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

Бъбречно увреждане

Еналаприлат може да се елиминира от общото кръвообращение чрез хемодиализа.

Кърмене:

След еднократна перорална доза 20 mg приложени при пет жени след раждане, средният пик на еналаприл в кърмата е 1,7µg/L (от 0,54 до 5,9 µg/L) от 4 до 6 часа след приложението. Средният пик на еналаприлат е 1,7µg/L (интервал 1,2 до 2,3µg/L); пиковете са възниквали по различно време през 24-часов период. Използвайки данните от пиковите нива в кърмата, очакваният максимален прием при кърмаче е 0,16% от дозата на майката. Жените, които са приемали перорално еналаприл 10 mg дневно в продължение на 11 месеца са имали пикови концентрации на еналаприл в кърмата 2 µg/L 4 часа след дозата и пикови нива на еналаприлат 0,75 µg/L около 9 часа след приложението. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерени в кърмата по време на период от 24 часа е 1,44µg/L и съответно 0,63 µg/L. Нивата на еналаприлат в кърмата са измерени по време на период от 24 часа е 1,44µg/L и съответно 0,63 µg/L.



еналаприлат в кърмата са неоткриваеми ($<0,2\mu\text{g/L}$) 4 часа след единична доза еналаприл 5 mg при една майка и при две майки приели 10 mg; нивата на еналаприл не са били определени.

Фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие

Едновременната употреба на еналаприл и на хидрохлоротиазид не се отразява на бионаличността и на фармакокинетиката на двете лекарства поотделно.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При токсикологични проучвания при мишки и плъхове е установена по-ниска остра токсичност на комбинацията от еналаприл с хидрохлоротиазид, отколкото при самостоятелно приложение на еналаприл. Стойностите на оралната LD_{50} на комбинацията еналаприл/хидрохлоротиазид в съотношение 1:2,5 са били по-високи от 5 g/kg както при мишките, така и при плъховете.

Продължителното приложение на тази комбинация е предизвикало промени в бъбречната функция и морфологични промени в стомашно-чревния тракт.

Не са провеждани класически проучвания за токсичния ефект от комбинацията еналаприл/хидрохлоротиазид върху репродукцията при плъхове и зайци. При проведените изследвания с използваните поотделно при опитни животни медикаменти е бил установен токсичният ефект върху фетуса както на еналаприла, така и на хидрохлоротиазида. Предвид тези данни лечението на хипертонията с комбинацията от еналаприл и хидрохлоротиазид по време на бременност е противопоказано.

Не са били установени мутагенни свойства на комбинацията еналаприл/хидрохлоротиазид. При разделно приложение еналаприл и хидрохлоротиазид нямат канцерогенни свойства, така че подобни резултати може да се очакват и при комбинирано лечение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Натриев хидроген карбонат
Прежелатинизирано нишесте
Талк
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 (Al, Al/полиамид/PVC фолио): 20 таблетки (2 блистерни опаковки по 10 таблетки), в кутия.

Блистерна опаковка (Al, Al/полиамид/PVC фолио): 30 таблетки (3 блистера опаковки по 10 таблетки), в кутия.

Блистерна опаковка (Al, Al/полиамид/PVC фолио): 60 таблетки (6 блистерни опаковки по 10



таблетки), в кутия.

Блистерна опаковка (Al, Al/полиамид/PVC фолио): 90 таблетки (9 блистерни опаковки по 10 таблетки), в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания при изхвърляне.

Всеки неизползван продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20050058

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

Дата на първо разрешаване: 04.02.2005 год.

Дата на последно подновяване: 31.08.2011 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

