

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № <i>V-13223/29.05.06</i>	
<i>697/22.05.06</i>	<i>[Signature]</i>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
Енар НЛ (Енап – НЛ) таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 Енар НЛ таблетки съдържа 10 mg enalapril maleate и 12,5 mg hydrochlorothiazide.

За помощните вещества виж 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Таблетки

Енар – НЛ таблетки: бели, кръгли, гладки, с резка от едната страна.

4. КЛИНИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозирание и начин на приложение

Лечението на артериалната хипертония никога не се започва с комбинация от лекарства. Първо трябва да бъдат установени адекватните дози на отделните компоненти. Дозите трябва винаги да се нагласяват според индивидуалния пациент.

Обичайната доза е една до две таблетки един път дневно. Пациентите трябва да поглъщат таблетките цели, по време или след хранене, с малко течност. Те трябва да си създадат навик да приемат редовно лекарствения продукт, за предпочитане сутрин, в един и същи час. Ако пропуснат таблетка, те 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 трябва да изчакат следващия по време прием и да вземат таблетката за този прием на лекарството. Дозата никога не трябва да се удвоява.

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 Енар-НЛ дневно. Ако не е достигнат задоволителен отговор на понижаване на артериалното налягане се препоръчва добавяне на трети медикамент или промяна на терапевтичната схема.

При пациенти, които са вече на диуретична терапия, се препоръчва тази терапия да се прекъсне или дозата да се намали поне 3 дни преди започване на лечението с таблетки Енар-НЛ, за да се избегне внезапна хипотония. Преди започване на лечението трябва да се изследва бъбречната функция.

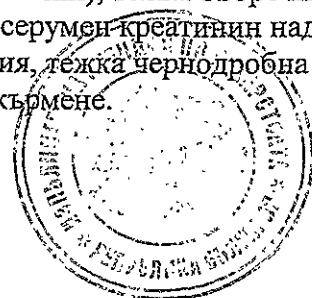
Няма ограничение на времето в продължителността на лечението.

Дози при нарушена бъбречна функция

При пациенти с креатининов клирънс над 0.5 ml/s или серумен креатинин по-малко от 265 $\mu\text{mol/l}$ (3 mg/ 100 ml) може да се приложи обичайната доза на Енар-Н.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към която и да е от съставките на този лекарствен продукт или към сулфонамиди, анамнеза за ангиоедем (ангиоедем последвал приложението на други инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим (АКЕ), наследствен ангиоедем или ангиоедем поради други не идентифицирани причини), тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-малко от 0.5 ml/s или серумен креатинин над 265 $\mu\text{mol/l}$ (3 mg/ 100 ml), състояние след бъбречна трансплантация, тежка чернодробна недостатъчност, първичен хипералдостеронизъм, бременност и кърмене.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Може да се появи хипотония с всичките ѝ последици, след първия прием на таблетка Епар-НЛ, при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност и хипонатриемия, тежка бъбречна недостатъчност, хипертония или дисфункция на лявата камера и особено при пациенти в състояние на хиповолемия поради диуретична терапия, безсолна диета, диария, повръщане или хемодиализа. Хипотонията след първата доза и нейните по-тежки последици са редки и преходни. Те могат да бъдат избегнати чрез прекъсване на диуретичната терапия, ако е възможно, преди започване лечението с Епар-НЛ.

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

Внимателно трябва да се прилага при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс от 0.5 до 1.3 ml/s). Пациенти, приемащи хидрохлоротиазид могат да развият азотемия. Ефекти на натрупване на лекарството може да се появят при някои пациенти с бъбречна недостатъчност. Затова бъбречната функция трябва винаги да се проследява преди и по време на лечението. Ако е необходимо лечението трябва да се промени или комбинираната терапия с еналаприл и хидрохлоротиазид трябва да бъде спряна.

Лечение с Епар-НЛ трябва да се избягва при пациенти, със стенози на артериите на двата бъбрека или при стеноза на артерията на единствен бъбрек, защото може да доведе до значително влошаване на бъбречната функция или дори до остра бъбречна недостатъчност (ефект от еналаприла). Поради тази причина бъбречната функция винаги трябва да се проследява преди и по време на лечението.

Бъбречно-съдовата хипертония трябва да се лекува само от опитни специалисти.

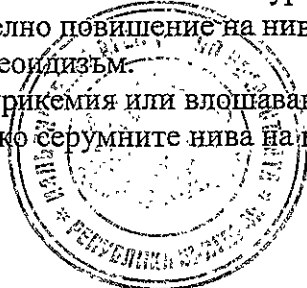
Внимание се изисква при пациенти с тежка исхемична болест на сърцето, тежко мозъчно-съдово заболяване, тежка аортна стеноза или каквато и да е стеноза на изхода на лявата камера, генерализирана атеросклероза и при възрастни пациенти поради риск от хипотония и влошаване на кръвоснабдяването на сърцето, мозъка и бъбреците.

Нивата на серумните електролити трябва да бъдат проследявани редовно по време на лечението, за да може евентуално електролитно нарушение да бъде открито навреме и да се вземат подходящи мерки за коригирането му. Определянето на нивата на серумните електролити е задължително при пациенти с продължителна и тежка диария, продължително повръщане и такива, които получават вливания.

Пациентите, лекувани с Епар-НЛ, трябва да бъдат наблюдавани за клинични белези на електролитно нарушение, такива като сухота в устата, жажда, слабост, сънливост, обърканост, летаргия, възбуденост, мускулни болки и схващания (особено на прасците), хипотония, тахикардия, олигурия и гастроинтестинални нарушения (гадене, повръщане). Епар-НЛ трябва да бъдат използвани с внимание при пациенти с чернодробно увреждане или прогресиращо чернодробно заболяване, защото хидрохлоротиазидата може да предизвика чернодробна кома дори при минимални промени на електролитното равновесие.

По време на лечение с Епар-НЛ може да се появи хипомагнезиемия и хиперкалциемия като резултат на повишена уринна екскреция на магнезий и намалена уринна екскреция на калций, причинена от хидрохлоротиазидата. Значително повишение на нивата на серумния калций може да бъде белег на скрит хиперпаратиреоидизъм.

При някои пациенти може да се наблюдава хиперурикемия или влошаване на подаграта, като резултат от лечението с хидрохлоротиазид. Ако серумните нива на пикочната



киселина са повишени, лечението се прекъсва. Може да се обсъди отново започване на терапията след нормализиране на нивата и те трябва да се проследяват с подходящи лабораторни тестове.

Внимание е необходимо при пациенти лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, защото хидрохлоротиазида може да намали, а еналаприла да повиши тяхното действие. Поради тази причина диабетиците трябва по-често да бъдат изследвани и при необходимост дозите на антидиабетните лекарства да бъдат коригирани.

При поява на ангиоедем на лицето и шията по време на лечението, обикновено е достатъчно да се спре лечението и се даде на пациента антихистамин. При по-тежките случаи на ангиоедем (оток на езика, глотиса и ларинкса) той се лекува с адреналин и се поддържат отворени въздухоностните пътища (чрез интубация или ларинготомия).

Антихипертензивния ефект на Енар-НЛ могат да се потенцира след симпатектомия.

Поради повишен риск от анафилактична реакция Енар-НЛ не трябва да се прилага при пациенти на хемодиализа с полиакрилонитрилни мембрани, при онези, на които ще се провежда афереза с декстран сулфат и непосредствено преди десенсибилизация срещу отрова от оса или пчела.

По време на лечение с Енар-НЛ може да се появят реакции на свръхчувствителност при пациенти с или без анамнеза за алергия или астма. Докладвани са случаи за влошаване на системен лупус еритематодес.

По време на лечение с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим са докладвани няколко случая на остро чернодробно увреждане с холестатична жълтеница, фулминантна чернодробна некроза и (рядко) фатален край. Причината на този синдром не е напълно изяснена. В случай на поява на жълтеница и повишена чернодробна ензимна активност по време на лечението, то трябва да бъде спряно незабавно и пациентът да бъде проследяван внимателно и при необходимост лекуван.

Внимание е необходимо също и при пациенти, взимащи сулфонамиди или перорални антидиабетни лекарства от групата на сулфанилурейните средства (възможна е кръстосана свръхчувствителност).

Съществуват данни в литературата на случаи на тежка неутропения и агранулоцитоза, при които не може да се изключи причинно-следствена връзка с еналаприла. Периодично проследяване на броя на левкоцитите е необходимо по време на лечението, особено при пациенти със болест на съединителната тъкан или бъбречно заболяване.

При пациенти, преживели големи операции и такива, получаващи агенти, предизвикващи хипотония по време на анестезия, еналаприл може да блокира образуването на ангиотензин II вторично, от компенсаторното освобождаване на ренин. Хипотония, поради този механизъм може да бъде лекувана чрез повишаване на количеството на течността в циркулацията.

По време на лечение трябва да се провеждат периодични проверки на нивата на серумните електролити, глюкозата, урея и креатинин, на трансминазната активност и количеството на протеини в урината.

Енар-НЛ не се прилага за лечение при деца.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното прилагане на други антихипертензивни средства, барбитурати, трициклични антидепресанти, фенотиазини и наркотици, също така и алкохолна консумация потенцират антихипертензивното действие на Енар-НЛ.



Аналгетици и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти или голямо количество сол в диетата и конкурентно лечение с холестирамин или колестипол намалява ефекта на Епар-НЛ.

Едновременна употреба на Епар-НЛ и литий може да доведе до литиева интоксикация, тъй като еналаприла и хидрохлоротиазида намаляват екскрецията на лития. Серумните концентрации на лития трябва да се проследяват по време на лечението и дозите съответно да се коригират. При възможност, едновременното прилагане на Епар-НЛ и литий трябва да се избягва.

Съвместната употреба на Епар-НЛ с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти и аналгетици (поради инхибиция на синтеза на простагландините) може да намали ефикасността на еналаприла и да повиши риска от влошаване на бъбречната функция и/или сърдечната недостатъчност. При някои пациенти диуретичния и антихипертензивен ефект на хидрохлоротиазид може също да бъде намален по време на съпътстващо лечение, затова пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани. Комбинирано лечение с калий-съхраняващи лекарства (спиронолактон, амилорид, триамтерен) или добавка на калий може да предизвика хиперкалиемия.

Съвместно прилагане на алопуринол, цитостатици, имунодепресанти или системни кортикостероиди може да предизвикат левкопения, анемия или панцитопения, затова са необходими периодични контролни хемограми.

Остра бъбречна недостатъчност след бъбречна трансплантация е докладвана при двама пациенти, които са получавали едновременно еналаприл и циклоспорин. Предполага се, че острата бъбречна недостатъчност е резултат от намаления кръвен ток в бъбреците, причинен от циклоспорина и от намалената гломерулна филтрация, причинена от еналаприла. Поради тази причина се препоръчва внимание при съвместна употреба на еналаприл и циклоспорин.

Съвместно прилагане на сулфонамиди или перорални антидиабетни средства от сулфанилурейната група могат да причинят реакция на свръхчувствителност (възможна кръстосана свръхчувствителност).

Внимание е необходимо при едновременно прилагане с дигиталис. Възможната хиповолемия, хипокалиемия и хипомагниезия, причинена от хидрохлоротиазид, може да повиши токсичността на дигиталиса.

Съвместното приложение с кортикостероиди повишава риска от хипокалиемия.

По време на съвместно използване на Епар-НЛ и теофилин, еналаприл може да намали полуживота на теофилина.

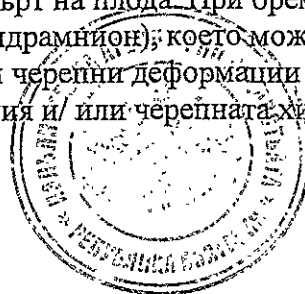
По време на съвместно използване на Епар-НЛ и симетидин, полуживота на еналаприл може да се удължи. Рискът от хипотония е повишен по време на обща анестезия или при прилагането на недеполяризиращи мускулни релаксанти (тубокурарин).

Лечението с Епар-НЛ трябва да бъде спряно преди провеждане на тестове за паратиреоидна функция.

4.6. Бременност и кърмене

Епар-НЛ е противопоказан по време на бременност (особено през втория и третия триместър) и при кърмене.

Използването на инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим по време на бременност може да предизвика увреждане и дори смърт на плода. При бременна жена е наблюдаван дефицит на амниотична течност (олигохидрамнион); което може да предизвика увреждане на крайниците (контрактури) и черепни деформации на плода. Хипотония, бъбречната недостатъчност, хиперкалиемия и/или черепната хипоплазия са



били наблюдавани при новородени бебета, чиито майки са приемали инхибитори на АКЕ по време на втория и третия триместър на бремеността. Затова жени, които планират да забременеят, се съветват да не използват Епар-НЛ. Жени, които забременяват по време на лечението, се съветват да се консултират с техния лекар, колкото е възможно по бързо относно бъдещото лечение, защото хипертонията по време на бремеността е опасна, както за майката така и за плода. Използването на инхибитори на АКЕ не изисква прекъсване на ранна и желана бременост, защото тези лекарства не са тератогенни в ранната органогенеза.

Еналаприл, еналаприлат и хидрохлоротиазид се екскретират с човешкото мляко, затова кърмещите майки се съветват да не кърмят по време на лечението. Ако кърменето не може да бъде прекъснато, кръвното налягане, нивата на серумните електролити и бъбречната функция на бебето трябва да се проследяват внимателно.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Като правило, Епар-НЛ не променя способността за шофиране или управление на машини. При индивидуални пациенти, обаче, лекарственият продукт може да причини хипотония и замаяност, особено в началото на лечението и по такъв начин индиректно и преходно да увреди способността за шофиране на моторно превозно средство или управление на машини. 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 умствена концентрация докато не се установи техния отговор към лечението.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са обикновено леки и преходни и само рядко изискват прекъсване на лечението. Може да се появят следните нежелани реакции: непродуктивна кашлица, катарални белези, замаяност, световъртеж, главоболие, умора, слабост и мускулни крампи, по-рядко хипотония, ортостатична хипотония, повръщане, диария, кожен сърбеж и фоточувствителност и рядко ангиоедем, анемия, тромбоцитопения, левкопения и агранулоцитоза, чернодробна, панкреасна и бъбречна дисфункция, влошаване на подагра.

Лист на нежеланите реакции категоризирани по органи и системи:

- Общи – слабост, анафилактични и хиперсензитивни реакции (ангиоедем, пурпура, фоточувствителност, уртикария, некротизиращ ангийт, треска, респираторен дистрес, включващ пневмония и белодробен оток, анафилактична реакция).
- Сърдечно-съдови – палпитации, различни нарушения на ритъма, хипотония, ортостатична хипотония, сърдечен арест, миокарден инфаркт, мозъчно-съдов инсулт, ангина пекторис, Рейно синдром.
- Гастроинтестинални - сухота в устата, глосит, стоматит, възпаление на слюнчените жлези, анорексия, гадене, повръщане, диария, запек, болка в епигастриума, абдоминални крампи, илеус, панкреатит, чернодробно увреждане, хепатит, жълтеница, мелена.
- Респираторни – ринит, синусит, фарингит, дрезгавост, бронхоспазъм, астма, пневмония, белодробни инфилтрати, еозинофилен пневмонит, белодробен емболизъм, белодробен инфаркт, белодробен оток.
- Урогенитални – олигурия, болка в хълбока, гинекомастия, импотентност, бъбречна недостатъчност, бъбречна дисфункция, интерстициален нефрит.



- Кожа – уртикария, сърбеж, зачервяване, изпотяване, пемфигус, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, Стивън-Джонсън синдром, херпес зостер, алоpecia, фоточувствителност.
- Сетивност – замъглено виждане, промени във вкуса, нарушено обоняние, глухота, конюнктивити, суха конюктива, сълзотечение, ксантопсия.
- Невропсихични – депресия, объркване, атаксия, сомнолентност, инсомния, безпокойство, нервност, периферна невропатия (парастезия, дисестезия)
- Лабораторни – хипокалиемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипергликемия, глюкозурия, хиперурикемия, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, повишаване на чернодробните ензими, хипербилирубинемия, левкоцитоза, езинофилия, левкопения, агранулоцитоза, анемия, хипоглобинемия, панцитопения.
- Други – синдром подобен на системен десимилиран лупус е докладван в литературата (повишена телесна температура, миалгия и артралгия, серозит, васкулит, ускорена утайка, левкоцитоза и езинофилия, фоточувствителност, кожен обрив, позитивни АНА).

4.9. Предозиране

Най-честите белези на предозирането е хипотонията. Обикновено е достатъчно да се постави пациента в легнало положение по гръб, на ниска възглавница; при по-тежките случаи трябва да бъде приложена също и една инфузия физиологичен солеви разтвор. Най-честите белези на интоксикация включват: повишена диуреза, тежка хипотония с брадикардия или други нарушения на сърдечния ритъм, конвулсии, парези, паралитичен илеус, нарушения в съзнанието (също кома), бъбречна недостатъчност, намаляване на серумните нива на електролитите и нарушения в алкално-киселинното равновесие. След поглъщане на по-голямо количество таблетки се препоръчва стомашен лаваж, прилагане на активен въглен и слабителни средства. Лечението е симптоматично. Хипотонията се лекува с инфузии на физиологичен солеви разтвор. Проследяват се кръвното налягане, пулс, дишане, серумните концентрации на урея, креатинин, електролити и диурезата на пациента. При по-тежките случаи токсичното количество от еналаприл и/или енаприлат трябва да бъдат премахнати от циркулацията чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

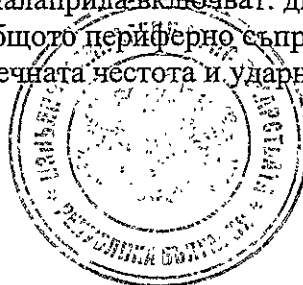
Според класификацията на АТС, Епар-НЛ се класифицира в групата инхибитори на АКЕ, комбинация (C09BA02).

5.1. Фармакодинамика

Еналаприл е инхибитор на АКЕ. В тялото той бързо се метаболизира в еналаприлат, който е мощен инхибитор на АКЕ.

Главните ефекти на инхибиция на АКЕ са: понижаване концентрацията на ангиотензин II и алдостерон в кръвната циркулация, инхибиране активността на тъкъния ангиотензин II, повишаване освобождаването на ренин, стимулиране на вазодепресорната каликреин-кининова система, потискане на симпатиковата нервна система и повишаване отделянето на простагландини и релаксиращ фактор от съдовия ендотел.

Антихипертензивните и хемодинамични ефекти на еналаприла включват: дилатация на резистентните 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 отбремента камерата, намалява камерната хипертрофия, експанзията на колагена и предпазва от увреждане миокардните клетки. В резултат на понижаване на сърдечната дейност и отбрементаването 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. Хидрохлоротиазид е диуретик. Тиазидните диуретици потискат особено разреждащата способност на бъбреците в дисталните тубули, като по такъв начин потискат реабсорбцията на натрий и хлор в тази част на нефрона. Така те повишават екскрецията на натрий, калий, хлор и вода.

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

Пациенти с по-лека хипертония и нормална бъбречна функция отговарят на лечение с тиазиди, а също така и на лечение с бързодействащи диуретици, а дори и по-добре. Хипотензивният отговор обикновено се явява постепенно и е независим от серумните концентрации на лекарството. Началото на диурезата обикновено се явява 2 часа след прилагането на хидрохлоротиазид, като неговия пик е след 3 до 4 часа. Ефектът продължава 6 до 12 часа. Хипотензивният ефект се явява след 3 до 4 дни от началото на терапията и достига своя връх в рамките на 3 до 4 седмици. Антихипертензивният ефект продължава до 7 дни след спиране на лечението. Умереното ограничаване на солта подобрява ефикасността на диуретиците и намалява риска от хипокалиемия. Честотата на нежелани реакции по време на лечението с тиазидни диуретици е дозо-зависима, затова леката и умерена артериална хипертония днес се лекува с ниски дози тиазидни диуретици за разлика от миналото.

Ефекти на комбинацията

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

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

Резултатите от активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система са метаболитни ефекти върху плазмените елетролити, пикочна киселина, глюкоза и липиди, които също частично неутрализират ефекта на антихипертензивното лечение. Въпреки, че са ефективни при понижаване на кръвното налягане, тиазидите не намаляват структурните промени в сърцето и съдовата система. Въпреки, че лечението с тиазиди намалява



честотата на мозъчно-съдовия инсулт, тиазидите не профилактират развитието на левокамерна хипертрофия и коронарна сърдечна болест. Според някои проучвания, тиазидните диуретици могат дори да влошат диастолната камерна функция и миокардната исхемия и 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 простагландиново освобождаване. Затова той често има вътрешни диуретични ефекти, които могат да подобрят ефекта на хидрохлоротиазид. Еналаприл понижава пред и след натоварването, което отбремнява камерата, намалява камерната хипертрофия, експанзията на колагена и предпазва миокардните клетки от увреждане. В резултат на понижаване на сърдечната дейност и отбремняването 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 мезангиум от увреждане и развитие на гломерулосклероза, поддържа и подобрява бъбречната функция и забавя развитието на хроничните прогресивни бъбречни заболявания също и при пациенти, които все още не са развили хипертония. Известно е, че антихипертензивните ефекти на инхибиторите на АКЕ са по-силни при пациенти с хипонатриемия, хиповолемия и повишени нива на серумния ренин, докато ефекта на диуретиците е независим от серумните нива на ренин при пациентите. По такъв начин едновременното прилагане на еналаприл и хидрохлоротиазид имат 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.

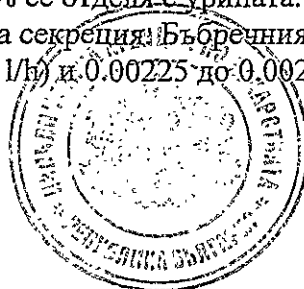
Ето защо съвместното прилагане на един инхибитор на АКЕ и хидрохлоротиазид е уместно, когато всяко лекарство поотделно е недостатъчно ефективно. Това съвместно приложение прави възможен един по-добър терапевтичен ефект при по-ниски дози на еналаприл и хидрохлоротиазид и по-малко нежелани реакции.

Антихипертензивният ефект на комбинацията обикновено продължава до 24 часа.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Еналаприл се резорбира бързо в гастроинтестиналния тракт. Степента на абсорбция е 60%. Резорбцията на еналаприл не се променя от храната. Пиковите серумни концентрации се явяват в рамките на 1 час, след 4 часа концентрацията спада бързо. Той се метаболизира до активната съставка еналаприлат в черния дроб. Той се екскретира с урината (60%) и чрез фекалиите (33%) главно като еналаприлат.

Еналаприлат се разпределя в голяма част в телесните тъкани, главно в белите дробове, бъбреците и кръвоносните съдове, но няма доказателства, че в терапевтични дози прониква в мозъка. Полуживота му е 4 часа. Той се свързва с плазмените протеини в 50% до 60%. При концентрации по-ниски от 8 ng/ml той се свързва на място с голям афинитет и малък капацитет (вероятно за АКЕ в циркулацията.), докато в големи концентрации той се свързва по места с малък капацитет и голям афинитет (вероятно за АКЕ в тъкните). Еналаприлат не се метаболизира понататък и в 100% се отделя с урината. Екскрецията му е комбинация от гломерулна филтрация и тубуларна секреция. Бъбречният клирънс на еналаприл и еналаприлат съответно е 0.005 ml/s (18 l/h) и 0.00225 до 0.00264 ml/s (8.1 до



9.5 l/h). Екскрецията преминава през няколко стадия. Дългият терминален елиминационен полуживот показва силната връзка между еналаприлат и серумния АКЕ. Метаболитният полуживот на еналаприлат след многократни дози с еналаприл е 11 часа.

Елиминационният полуживот на еналаприлат е 35 часа.

Еналаприл и еналаприлат преминават плацентарната бариера и се екскретират в човешкото мляко.

Еналаприлат може да бъде премахнат от циркулацията чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

Хемодиализният клирънс на еналаприлат е 0.63 до 1.03 ml/s (38 of 62 ml/min), серумните концентрации на еналаприлат след 4 часова хемодиализа се намаляват с 45% до 57%.

При пациенти с бъбречна недостатъчност абсорбцията и метаболизма на еналаприл са забавени и обема на разпределение е намален. Елиминацията на еналаприл може да бъде забавена при пациенти с вероятно бъбречно увреждане.

Фармакокинетиката на еналаприл може да бъде променена също при възрастни хора, повече поради придружаващи заболявания, отколкото поради възрастта.

Хидрохлоротиазид се абсорбира главно в дуоденума и по-горния йеюлум. Степента на абсорбция е 70% и се повишава с 10% , ако хидрохлоротиазид е погълнат с храната.

Максималните серумни нива се достигат в рамките на 1.5 до 5 часа. Обемът на разпределение е около 3 l/kg. Той се свързва с плазмените протеини в около 40%. Той също акумулира в еритроцитите по неизвестен механизъм. Той остава главно

неметаболизиран като повече от 95% от неметаболизирания хидрохлоротиазид се елиминира чрез бъбреците. Отделянето му е резултат от тубулна екскреция. Бъбречният клирънс на хидрохлоротиазид, при здрави лица и пациенти с хипертония, е приблизително 5.58 ml/s (335 ml/min). Тубулната екскреция на хидрохлоротиазид може да бъде конкурентно забавена от ендогенни кисели метаболити (обекновено формирани при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане) и екзогенни слаби киселини (т.н. пробенецид, салицилати и пеницилин). Хидрохлоротиазид има би-фазен профил на елиминация. Плазменният полуживот е около 2.5 часа, елиминационният полуживот е от 5.6 до 14.8 часа.

Хидрохлоротиазид ефикасно преминава плацентарната бариера и се натрупва в амниотичната течност. Нивата на серумният хидрохлоротиазид в умбиликалната вена са приблизително такива, каквито са в майчиния серум. Концентрациите в амниотичната течност превишават тези в серума на умбиликалната вена (дори до 19 пъти). Нивата на хидрохлоротиазид в човешка кърма са много ниски. Не е намерено съдържание на хидрохлоротиазид в серума на бебета, чиито майка са приемали хидрохлоротиазид по време на кърмене.

При възрастни пациенти хидрохлоротиазид не променя фармакокинетиката на еналаприл, но концентрациите на серумния еналаприлат са по-високи. Предполага се, че това е резултат от намалена гломерулна филтрация поради ефект от хидрохлоротиазид или поради преплитане на тубуларната секреция на еналаприл и хидрохлоротиазид.

Установено е, че когато хидрохлоротиазид се дава на пациенти със сърдечна недостатъчност абсорбцията му се понижава пропорционално на тежестта на заболяването с 20% до 70%. Елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид е удължен до към 28.9 часа; бъбречният клирънс варира между 0.17 и 3.12 ml/s (10 и 187 ml/min) (средна стойност 1.28 ml/s (77 ml/min)).

При пациенти с шънтова операция на червата по повод затлъстяване, абсорбцията на хидрохлоротиазид е по-малка с 30% и серумните концентрации с 50% в сравнение със здрави доброволци.



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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсикологични проучвания при мишки и плъхове показват по-ниска остра токсичност на еналаприл и хидрохлоротиазид в комбинация, отколкото еналаприл самостоятелно. Стойностите на оралната LD₅₀ на комбинацията в съотношение 1:2.5 превишава 5 g/kg, както при мишки, така и при плъхове. Продължителното прилагане на споменатата комбинация предизвиква промени в бъбречната функция и морфологични увреждания в гастроинтестиналния тракт. Няма налични класически проучвания за 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 на двете лекарства. В светлината на тези данни очевидно е, че комбинацията еналаприл и хидрохлоротиазид е абсолютно контраиндицирана за лечение на хипертония по време на бременност. Не е установена мутагенност на комбинацията еналаприл и хидрохлоротиазид. Тъй като еналаприл и хидрохлоротиазид поотделно не са канцерогенни, същото може да се очаква и за комбинацията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1. Списък на помощните вещества

Помощни вещества на Енар – НЛ таблетки: lactose monohydrate, maize starch, calcium hydrogen phosphate anhydrous, talc, sodium hydrogen carbonate, magnesium stearate.

6.2. Несъвместимост

Не е известна.

6.3. Срок на годност

Енар – НЛ: 2 години.

6.4. Специални предпазни мерки при употреба

Да се пази от влага. Да се съхранява под 25° С.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (А1/ фолио, А1/ полиамид/ PVC фолио): 20 Енар -НЛ таблетки

Блистерна опаковка (А1/ фолио, А1/ полиамид/ PVC фолио): 30 Енар -НЛ таблетки

Блистерна опаковка (А1/ фолио, А1/ полиамид/ PVC фолио): 60 Енар -НЛ таблетки

6.6. Инструкция за приготвяне/ употреба

Не се изискват инструкции.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d. Novo mesto, Smarjaska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.



8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

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

10 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА КХП

5 Декември 2003 г.

