

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

Енар[®]-НЛ 20 таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една Енар-НЛ 20 таблетка съдържа 20 mg еналаприл малеат и 12.5 mg хидрохлоротиазид.

За помощните вещества, виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Лечение на артериална хипертония при пациенти, при които е показано комбинирано лечение.

4.2. Дозировка и начин на приложение

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 таблетка на ден и само по изключение могат да се препоръчат по две таблетки дневно. 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.

Ако не се постигне задоволителен отговор, се препоръчва добавянето на друго лекарство или смяна на терапията.

При пациенти на лечение с диуретици се препоръчва приема на диуретика да бъде прекратен или дозата на диуретиците да бъде намалена най-малко три дни преди започване на лечението с таблетките Енар-НЛ 20 с цел да се предотврати внезапна хипотензия. Преди започване на лечението трябва да се провери бъбречната функция. Продължителността на лечението е неограничена.

Дозировка при бъбречна недостатъчност

При пациенти с креатининов клирънс над 0.5 ml/s или серумен креатинин под 265 $\mu\text{mol/l}$ (3 mg/100 ml) може да се дава обичайната доза Енар-НЛ 20.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-30311/04.02.05	
667/18-01-05	<i>Милев</i>



4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарството или към сулфонамиди, анамнеза за ангиоедем (ангиоедем след предхождащ прием на други инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, наследствен ангиоедем или ангиоедем по други, неустановени причини), тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс под 0.5 ml/s или серумен креатинин над 265 $\mu\text{mol/l}$ (3 mg/100 ml), след бъбречна трансплантация, тежко нарушение на чернодробната функция, първичен хипералдостеронизъм, бременност и кърмене.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Хипотензия с всички клинични последици може да настъпи след първата таблетка Енар-НЛ 20 при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност и хипонатриемия, тежка бъбречна недостатъчност, хипертония или левокамерна дисфункция и особено при пациенти в състояние на хиповолемия поради лечение с диуретици, безсолна диета, диария, повръщане или хемодиализа. Хипотензията след първата доза и по-тежките последици от нея са редки и преходни. Могат да бъдат избегнати, ако бъде прекъсната терапията с диуретици преди започване на лечението с Енар-НЛ 20.

В случай на хипотензия пациентът трябва да се постави в легнало положение, на ниска възглавница и при необходимост трябва да се коригира плазменият му обем с инфузия от физиологичен разтвор. Преходната хипотензия не е противопоказание за продължаване на лечението. След коригиране на артериалното налягане и плазмения обем пациентите обикновено понасят добре следващите дози.

Особено внимание е необходимо при пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс от 0.5 до 1.3 ml/s). Пациентите, които приемат хидрохлоротиазид, може да развият азотемия. Ефект на акумулиране на лекарството може да настъпи при някои пациенти с нарушена бъбречна функция. Поради това бъбречната функция трябва винаги да се мониторира преди и по време на лечението. При необходимост комбинираната терапия с еналаприл и хидрохлоротиазид трябва да бъде преустановена.

Лечението с Енар-НЛ 20 трябва да се избягва при пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или с артериална стеноза на единия бъбрек, тъй като това може да доведе до прекомерно влошаване на бъбречната функция и дори до бъбречна недостатъчност (ефект на еналаприла). Поради това бъбречната функция винаги трябва да бъде мониторирана преди и по време на лечението. Бъбречносъдовата хипертония трябва да се лекува само от опитни специалисти.

Особено внимание се изисква също при пациенти с тежка исхемична болест на сърцето, тежка мозъчносъдова болест, тежка аортна стеноза

или стеноза на съдовете, излизащи от лявата камера, генерализирана артеросклероза и при пациенти в напреднала възраст поради риска от хипотензия и влошено кръвоснабдяване на сърцето, мозъка и бъбреците.

Нивото на електролитите в серума трябва редовно да се мониторира по време на лечението за своевременното откриване на възможен електролитен дисбаланс и прилагането на подходящи мерки. Определянето на нивото на електролитите в серума е задължително при пациенти с продължителна тежка диария, продължително повръщане и при пациенти на инфузия.

Пациентите на лечение с Епар-НЛ 20 трябва да се наблюдават за клинични признаци на електролитен дисбаланс, като сухота в устата, жажда, слабост, сънливост, обърканост, летаргия, ажитация, мускулни болки и крампи (особено в прасеца), хипотония, тахикардия, олигурия и стомашно-чревни смущения (гадене, повръщане).

Епар-НЛ 20 трябва да се използва с особено внимание при пациенти с чернодробно увреждане или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като хидрохлоротиазидът може да преципитира чернодробна кома дори и при най-малкото нарушение на електролитния баланс.

По време на лечението с Епар-НЛ 20 може да настъпят хипомагнезиемия и интермитентна лека хиперкалциемия в резултат от повишеното излъчване на магнезий и намаленото излъчване на калций през урината, причинено от хидрохлоротиазида. Изразеното повишаване на серумното ниво на калция може да бъде признак за скрит хиперпаратиреоидизъм.

При някои пациенти може да настъпи хиперурикемия или влошаване на подаграта поради ефекта от хидрохлоротиазида. Ако серумните нива на пикочната киселина са повишени, лечението трябва да се прекрати. То може да бъде възобновено след нормализиране на нивата и трябва да се мониторира с подходящи лабораторни изследвания.

Особено внимание е необходимо при всички пациенти на лечение с перорални противодиабетни средства или на инсулин, тъй като хидрохлоротиазидът може да отслаби, а еналаприлът да усилва тяхното действие. Поради това пациентите диабетици трябва да бъдат преглеждани по-често и може да се наложи да се коригират някои дозировки на противодиабетните средства.

Ако по време на лечението настъпи ангиоедем на лицето или врата, обикновено е достатъчно лечението да се преустанови и на пациента да се даде антихистаминов медикамент. При по-тежки случаи (едем на езика, глотиса и ларинкса) ангиоедемът се лекува с адреналин и поддържане на свободен дихателен път (чрез интубация или ларинготомия).

Антихипертензивният ефект на Епар-НЛ 20 може да се усилва след симпатектомия..



Поради повишен риск от анафилактични реакции Епар-НЛ 20 не трябва да се прилага при пациенти на хемодиализа с полиакрилонитрилни мембрани, на пациенти на лечение за афереза с декстран сулфат и непосредствено преди десензибилизация спрямо отрова на оси и пчели.

По време на лечението с Епар-НЛ 20 може да настъпят реакции на свръхчувствителност при пациенти със или без предхождаща алергия или астма. Докладвано е влошаване на системния лупус еритематозус.

По време на лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим са докладвани малко на брой случаи на остро чернодробно увреждане с холестатична жълтеница, фулминантна чернодробна некроза и (рядко) фатален изход. Причината за този синдром не е напълно изяснена. Ако по време на лечението се наблюдава жълтеница и повишена активност на чернодробните ензими, то трябва веднага да бъде прекратено, състоянието на пациента внимателно мониторирано и при необходимост пациентът да бъде лекуван.

Особено внимание е необходимо при пациенти, които приемат сулфонамиди или перорални противодиабетни средства от групата на сулфанилурейните деривати (възможна е кръстосана свръхчувствителност). В литературата има докладвани случаи на тежка неутропения и агранулоцитоза, при които не е изключена причинната връзка с еналаприла. По време на лечението се изисква периодично мониториране на броя на левкоцитите, особено при пациенти със съединителнотъканни и бъбречни заболявания.

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.

По време на лечението периодично трябва да се контролират серумните концентрации на електролитите, глюкозата, уреята и креатинина, трансaminaзната активност и нивото на протеините в урината.

Епар-НЛ 20 не е използван при деца.

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействие

Едновременното прилагане на други антихипертензивни средства, на барбитурати, трициклични антидепресанти, фенотиазини и наркотични средства, както и консумацията на алкохол усилват антихипертензивното действие на Епар-НЛ 20.

Аналгетиците и нестероидните противовъзпалителни средства, повишената консумация на сол или едновременното лечение с холестирамин и холестипол намаляват ефекта от Епар-НЛ 20.



Едновременната употреба на Енар-НЛ 20 и на литий може да доведе до литиева интоксикация, тъй като еналаприлът и хидрохлортиазидът намаляват екскрецията на лития. Серумната концентрация на лития трябва да бъде мониторирана по време на лечението и дозите да бъдат съответно коригирани. При възможност едновременното лечение с Енар-НЛ 20 и литий трябва да се избягва.

Едновременната употреба на Енар-НЛ 20 и на нестероидни противовъзпалителни средства и аналгетици (поради потискане на простагландиновия синтез) може да намали ефикасността на еналаприла и да повиши риска от влошаване на бъбречната функция и/или от сърдечна недостатъчност. При някои пациенти диуретичният и антихипертензивният ефект на хидрохлортиазида може също да бъде намален при съпътстващо лечение, поради което пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани. Комбинираното лечение с калий-съхраняващи средства (спиронолактон, амилорид, триамтерен) или добавянето на калий може да причини хиперкалиемия.

Комбинираната терапия с алопуринол, цитостатици, имуносупресори или системни кортикостероиди може да причини левкопения, анемия или панцитопения, поради което се изисква периодичен контрол на кръвната картина.

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 в резултат от намаления кръвен ток през бъбреците под действието на циклоспорина и от намалената гломерулна филтрация под действието на еналаприла. Поради това се изисква повишено внимание при едновременното прилагане на циклоспорин и еналаприл.

Комбинирана терапия със сулфонамиди или перорални противодиабетни средства от групата на сулфониурените може да доведе до реакция на свръхчувствителност (възможна е кръстосана свръхчувствителност). Особено внимание се изисква при комбинираната терапия с дигиталис. Възможна, индуцирана от хидрохлортиазида, хиповолемия, хипокалиемия и хипомагнезиемия може да повиши токсичността на дигиталиса.

Едновременното прилагане на кортикостероиди увеличава риска от хипокалиемия.

При съпътстващо прилагане на Енар-НЛ 20 и на теофилин еналаприлът може да скъси времето на полуелиминиране на теофилина.

При съпътстващо прилагане на Енар-НЛ 20 и на циметидин полуживотът на еналаприла може да бъде удължен. Рискът от хипотензия е по-висок при обща анестезия или прилагане на недеполяриращи мускулни релаксанти (тубокуранин).



Лечението с Епар-НЛ 20 трябва да бъде преустановено преди изследвания за функцията на щитовидната жлеза.

4.6. Бременност и кърмене

Епар-НЛ 20 е противопоказан по време на бременност (особено през второто и третото тримесечие на бременността) и на кърмене. Употребата на АСЕ-инхибиторите по време на бременност може да доведе до увреждане и дори до умирање на фетуса. При бременни жени е наблюдаван дефицит на амнионната течност (олигохидрамнион), който може да доведе до увреждане на крайниците (контрактури) и краниални деформации на плода. Хипотензия, бъбречна недостатъчност, хиперкалиемия и/или краниална хипоплазия са наблюдавани при новородени от майки, приемали АСЕ-инхибитори по време на второто и третото тримесечие на бременността. На жени, които планират да заченат, не се препоръчва да използват Епар-НЛ 20. На жени, забременели по време на лечението, се препоръчва да се консултират с лекаря си възможно най-бързо относно продължаване на лечението, тъй като хипертонията по време на бременност застрашава и майката, и плода. Употребата на АСЕ-инхибитори не изисква прекратяването на ранната, желана бременност, тъй като тези лекарствени средства не са тератогенни през ранния органогенезис.

Еналаприл, еналаприлат и хидрохлоротиазид се екскретират в майчиното мляко, поради което на майките кърмачки не се препоръчва да кърмят по време на лечението. Ако кърменето не може да бъде преустановено, артериалното налягане, нивото на серумните електролити и бъбречната функция на кърмачето трябва да бъдат внимателно мониториранни.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По правило Епар-НЛ 20 не влияе на способността за шофиране и работа с машини. При отделни пациенти все пак лекарството може да причини хипотензия и замаяност, особено в началото на лечението, и поради това пряко или непряко да наруши способността за шофиране на моторни превозни средства или работа с машини. 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

Нежеланите лекарствени реакции общо взето са леки и с преходен характер и само в редки случаи налагат прекъсване на лечението. Следните нежелани лекарствени реакции може да бъдат: настъпват, световъртеж, непродуктивна кашлица, катарални признаци, замаяност, главоболие, умора, слабост и мускулни крампи, по-рядко хипотония, повръщане, диария, кожен обрив и фоточувствителност и рядко

ангиоедем, анемия, тромбоцитопения, левкопения и агранулоцитоза, нарушение на чернодробната, панкреасната или бъбречната функция и влошаване на подаграта.

Нежелани лекарствени реакции по органи и системи:

- Организмът като цяло: слабост, анафилактична и хиперсензитивна реакция (ангиоедем, пурпура, фоточувствителност, некротизиращ ангиит, треска, респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен едем, анафилактична реакция).
- Сърдечно-съдови: палпитации, различни нарушения на сърдечния ритъм, хипотензия, ортостатична хипотензия, сърдечен арест, миокарден инфаркт, мозъчносъдов инцидент, ангина пекторис, синдром на Raynaud.
- Стомашно-чревни: сухота в устата, глосит, стоматит, възпаление на слюнчените жлези, анорексия, гадене, повръщане, диария, констипация, епигастрална болка, абдоминални крампи, илеус, панкреатит, чернодробна увреда, хепатит, жълтеница, мелена.
- Дихателни: ринит, синусит, фарингит, дрезгав глас, бронхоспазъм, астма, пневмония, белодробни инфилтрати, еозинофилен пневмонит, белодробен емболизъм, белодробен инфаркт, белодробен едем.
- Урогенитални: олигурия, болки в слабините, гинекомастия, импотентност, бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит.
- Кожни: уртикария, прурит, горещи вълни, потене, пемфигус, ексофолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, многоформна еритема, синдром на Stevens-Johnson, херпес зостер, алопеция, фоточувствителност.
- Сетивни: замъглено зрение, влошен вкус, нарушено обоняние, тинитус, конюнктивит, суха конюнктива, сълзене, ксантопсия.
- Невропсихични: депресия, обърканост, атаксия, сънливост, безсъние, безпокойство, нервност, периферна невропатия (парестезия, дизестезия).
- При лабораторни изследвания: хипокалиемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, хипонатриемия, хипохлорна алкалоза, хипергликемия, гликозурия, хиперурикемия, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, увеличени чернодробни ензими, хипербилирубинемия, левкоцитоза, еозинофилия, неутропения, левкопения, агранулоцитоза, анемия, хипоглобинемия, панцитопения.
- Други: лупус еритоматозус-подобен синдром е докладван в литературата (повишена телесна температура, миалгия и артралгия, серозит, васкулит, положителен седимент, левкоцитоза и еозинофилия, фоточувствителност, кожен обрив, положителни АНАТ).

4.9. Предозиране

Най-често срещаната проява на предозиране е хипотензията. Обикновено е достатъчно пациентът да се постави в легнало положение на ниска възглавница; при по-тежки случаи трябва да се направи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор.

Най-честите прояви на интоксикация включват увеличена диуреза, тежка хипотензия с брадикардия или други сърдечни ритъмни нарушения, припадъци, пареза, паралитичен илеус, нарушения на съзнанието (дори кома), бъбречна недостатъчност, електролитни нарушения и нарушения на алкално-киселинния баланс.

След интоксикация се препоръчва стомашен лаваж, прилагане на активен въглен и лаксативни средства. Лечението е симптоматично. Хипотензията се лекува с инфузия с физиологичен разтвор. Артериалното налягане, пулсовата честота, дишането, серумните концентрации на пикочната киселина, креатинина, електролитите и диурезата е необходимо да бъдат мониториранни.

При по-тежки случаи токсичните количества еналаприл и/или енаприлат трябва да бъдат елиминирани от кръвообращението чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Съгласно АТС класификацията Енар-НЛ 20 е класифициран в групата на антагонистите на ангиотензин II, комбинации (C09BA01).

5.1. Фармакодинамични свойства

Еналаприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). 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 сърцето на исхемични увреждания, 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.

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.

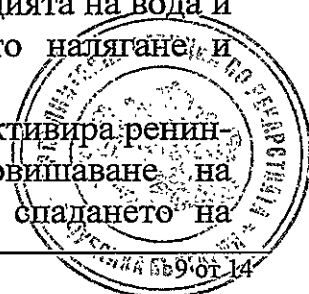
При започване на лечението с хидрохлоротиазид обемът на течностите в кръвоносните съдове намалява поради увеличената екскреция на вода и сол, което води до понижаване на кръвното налягане и намаление на сърдечния дебит. В отговор на понижението на кръвното налягане и на намалението на сърдечния дебит 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 хидрохлоротиазида, 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.

Ефект от медикаментозната 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 хидрохлоротиазида 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 сърдечно-съдовата 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 хидрохлоротиазида.

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 податливостта на сърцето към исхемични увреди, както и честотата на опасните камерни аритмии. Той има благоприятен ефект върху церебралното кръвообращение при пациенти с хипертония и хронични сърдечно-съдови 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 посилен 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 сърдечно-съдовата 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.

5.2. Фармакокинетични свойства

Еналаприл се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт. От медикамента се абсорбират 60%. Храната не оказва влияние върху абсорбцията. Максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 1 час; след 4 часа концентрацията спада бързо. В черния дроб медикаментът се метаболизира до активното вещество еналаприлат. Екскретира се през урината (60%) и фекалиите (33%), главно като еналаприлат.

Еналаприлат се разпределя в почти всички телесни тъкани, предимно в белите дробове, бъбреците и кръвоносните съдове, но няма данни за проникването му в мозъка при терапевтични дози. Полуживотът му на разпределение е 4 часа. Свързва се с плазмените протеини в 50 до 60%. При концентрации по-ниски от 8 ng/ml той се свързва с местата с висок афинитет и нисък капацитет (вероятно с ACE в кръвообращението), а при високи концентрации се свързва с местата с нисък афинитет и висок капацитет (вероятно с тъканния ACE). Еналаприлат не се метаболизира по-нататък и се отделя през урината в 100%. Екскрецията е комбинация от гломерулна филтрация и тубулна секреция. Бъбречният клирънс на еналаприла и на еналаприлата е съответно 0.005 ml/s (18 l/h) и 0.00225 до 0.00264 ml/s (8.1 до 9.5 l/h). Екскрецията протича на няколко етапа. Дългият полуживот на окончателно елиминиране говори за силна връзка между еналаприлата и серумния ангиотензин-конвертиращ ензим. Метаболитният полуживот на еналаприлата след многократен прием на еналаприл е 11 часа. Полуживотът на елиминиране на еналаприлата е 35 часа.

Еналаприл и еналаприлат преминават през плацентната бариера и се излъчват в майчиното мляко.

Еналаприлат може да се елиминира от кръвообращението чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Хемодиализният клирънс на еналаприлата е от 0.63 до 1.03 ml/s (38 to 62 ml/min), а плазмената му концентрация след 4-часова хемодиализа се понижава с 45 до 57%.

При пациенти с бъбречна недостатъчност елиминирането му е забавено и по тази причина приложените дози трябва непременно да бъдат съобразени с бъбречната функция, особено при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

При пациенти с чернодробна недостатъчност метаболизмът на еналаприл може да бъде забавен, без това да окаже влияние върху фармакодинамичния му ефект.

При пациенти със сърдечна недостатъчност абсорбцията и метаболизирането на еналаприла са забавени и е намален обемът на разпределение. Тъй като е възможно нарушение на бъбречната функция, елиминирането на еналаприла при тези пациенти може също да бъде забавено.

Фармакокинетиката на еналаприла може да бъде променена при пациенти в напреднала възраст по-скоро поради придружаващите заболявания, отколкото поради възрастта.

Хидрохлоротиазидът се абсорбира главно в дуоденума и горния отдел на тънките черва. Абсорбира се около 70% от приетото количество от медикамента и абсорбцията се увеличава с около 10%, ако хидрохлоротиазидът се приема с храна. Максимални плазмени нива се достигат след 1½ до 5 часа. Обемът на разпределение се определя на около 3 l/kg. Около 40% от хидрохлоротиазида се свързват с плазмените протеини и се акумулират в еритроцитите чрез неизвестен механизъм. Над 95% от хидрохлоротиазида се излъчват през бъбреците в непроменено състояние. Екскрецията е в резултат от тубулната секреция. Бъбречният клирънс на хидрохлоротиазида при здрави лица и пациенти с хипертония е приблизително 5.58 ml/s (335 ml/min). Тубулната секреция на хидрохлоротиазида може да бъде възпрепятствана от ендogenous кисели метаболити (обикновено образувани при пациенти с бъбречна и чернодробна увреда) и екзогенни слаби киселини (пробенцид, салицилати и пеницилин). Хидрохлоротиазид има двуфазов профил на елиминиране. Плазменният му полуживот е около 2½ часа; времето на полуетиминиране е от 5.6 до 14.8 часа.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентната бариера и се акумулира в амниотичната течност. Плазмените нива на хидрохлоротиазида в умбиликалната вена са приблизително същите, както в майчината плазма. Концентрацията в амниотичната течност надвишава тази в плазмата на умбиликалната вена (до 19 пъти дори). В майчиното мляко съдържанието на хидрохлоротиазид е много ниско. Не е открито съдържание на хидрохлоротиазид в плазмата на кърмачета, чиито майки са приемали хидрохлоротиазид по време на кърмене.

При пациенти в напреднала възраст хидрохлоротиазидът не повлиява фармакокинетиката на еналаприла, но плазмените концентрации на еналаприлата са по-високи. Предполага се, че това е в резултат от намалената гломерулна филтрация под влияние на хидрохлоротиазида или на смесването на тубулната секреция на еналаприлата и хидрохлоротиазида.

Когато хидрохлоротиазид е прилаган при пациенти със сърдечна недостатъчност, е установено, че абсорбцията намалява от 20 до 70%, пропорционално на тежестта на заболяването. Полуживотът на елиминиране на хидрохлоротиазида се удължава до 28.9 часа; бъбречният клирънс варира от 0.17 до 3.12 ml/s (10 и 187 ml/min) (средна стойност 1.28 ml/s (77 ml/min)).

При пациенти с операция за интестинален шънт поради обезитас абсорбцията на хидрохлоротиазида е била намалена с 30%, а плазмените концентрации с 50% в сравнение с здрави доброволци.

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 пониска остра токсичност на комбинацията от еналаприл с хидрохлоротиазид, отколкото при самостоятелно приложение на еналаприл. Стойностите на оралната LD₅₀ 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, прегелатинизирано нишесте, талк, магнезиев стеарат.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

3 години



6.4. Специални условия на съхранение

Да се пази от влага. Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява на недостъпни за деца места.

6.5. Данни за опаковката

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

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, Al/полиамид/PVC фолио): 30 таблетки Епар-НЛ 20

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, Al/полиамид/PVC фолио): 60 таблетки Епар-НЛ 20

6.6. Препоръки при употреба

Не са необходими специални инструкции

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ****10. ДАТА НА ОДОБРЕНИЕТО ИЛИ НА ЧАСТИЧНАТА РЕДАКЦИЯ НА КХП**

5 декември 2003

