

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CO – ENALAPRIL – ТСНАКАРНАРМА

КО – ЕНАЛАПРИЛ – ЧАЙКАФАРМА

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20mg enalapril maleate + 12.5mg hydrochlorothiazide.

За помощни вещества виж т.б.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

*Артериална хипертония:*

Enalapril/Hydrochlorothiazide е подходящ за пациенти, при които проведеното лечение с ACE инхибитор е било недостатъчно и които са се стабилизирани след приемането на двете лекарствени вещества по отделно.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: перорален прием.

Таблетките се приемат с вода.

Приемът на Enalapril/Hydrochlorothiazide се определя според отговора на пациента към лечение с Enalapril.

*Хипертония:*

Обичайната дозировка е една таблетка дневно.

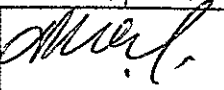
*Предхождащо лечение с диуретици:*

Симптоматична хипотония е наблюдавана след първоначална доза Enalapril/Hydrochlorothiazide, особено при пациенти в напреднала възраст или при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност, хиповолемия или хипонатриемия. Предхождащото лечение с диуретици трябва да бъде преустановено 2 или 3 дни преди започването на лечение с enalapril maleate + hydrochlorothiazide.

*Дозировка при бъбречна недостатъчност:*

Тиазидните диуретици не винаги са най-подходящото лечение за пациенти с бъбречна недостатъчност и не са ефективни при креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min (среднотежка до тежка бъбречна недостатъчност).

При пациенти с креатининов клирънс 30-80 ml/min, enalapril maleate + hydrochlorothiazide трябва да се предписва след внимателно титриране на комбинацията от двете лекарствени вещества.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № И-12714/3-04-06	
689/31.01.06	



#### *Бъбречно-съдова хипертония:*

Не се препоръчва прием на комбинацията enalapril + hydrochlorothiazide при пациенти с бъбречно-съдова хипертония.

#### *Употреба при деца:*

Ефективността и безопасността на комбинацията enalapril + hydrochlorothiazide не е установена, поради което не се препоръчва употребата на това лекарство при деца.

#### *Употреба при пациенти в напреднала възраст:*

Ефективността и поносимостта към комбинацията enalapril + hydrochlorothiazide е изследвана в клинични проучвания както при възрастни пациенти, така и при по-млади пациенти. В случай, че лекуваният се има бъбречна недостатъчност, препоръчителната начална доза е половин таблетка на ден.

### **4.3. Противопоказания**

Комбинацията enalapril + hydrochlorothiazide (20mg + 12,5 mg) е противопоказана при следните случаи:

- Свърхчувствителност към enalapril, тиазидни диуретици, някои от помощните вещества, или към сулфонамиди;
- Анурия;
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предхождащо лечение с АСЕ-инхибитори;
- Идиопатичен или наследствен ангиоедем;
- Пациенти с двустранна бъбречно-артериална стеноза или стеноза на артерията, водеща до дисфункция на единия бъбрек;
- Пациенти със сигнификантна за хемодинамиката аортна или митрална стеноза;
- Остра хипертония;
- Бъбречна недостатъчност, с креатининов клирънс под 30 ml/min.;
- Остра чернодробна недостатъчност;
- Чернодробна енцефалопатия;
- Подагра;
- Хиперкалиемия;
- Бременност или кърмене.

### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

#### *Симптоматична хипотония и електролитни ефекти:*

Подобно на всички останали лечения на хипертония, е възможна появата на симптоматична хипотония. Тя е по-вероятно да се появи при пациенти с водноелектролитен дисбаланс (напр. при терапия с диуретици, диета с ограничена консумация на сол, повръщане, диария, или след диализа), или при пациенти с тежка ренин-зависима хипертония. За да се установят пациентите с потенциален водноелектролитен дисбаланс, трябва да се извършва редовно мониториране също както и проследяване на серумните електролити.



При пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчносъдово заболяване е нужно внимателно да се наблюдава приема на това лекарствено средство, тъй като при тях се наблюдава по-голямо понижаване на кръвното налягане, което може да предизвика инфаркт на миокарда или мозъчносъдов инцидент.

Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен да легне по гръб, и ако е необходимо, да се приложи интравенозна инфузия на физиологичен разтвор (0.9% NaCl). Преходен хипотоничен отговор не е противопоказание за последващите дози, които могат да бъдат приемани обикновено безпроблемно, веднъж след като кръвното налягане се е повишило след обемна експанзия (volume expansion), с прилагане на по-ниска доза или с адекватно приложение на двете вещества по отделно.

#### *Бъбречно-съдова хипертония/ съдова стеноза (виж 4.3)*

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с реновазална хипертония и стеноза на бъбречната артерия, лекувани с enalapril. Лечението с диуретици може да усложни тази ситуация. Намалването на бъбречната функция може да се прояви с леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти, лечението трябва да бъде започнато при строго медицинско наблюдение с ниски дози, внимателно титриране и мониториране на бъбречната функция.

#### *Аортна стеноза/ хипертрофична кардиомиопатия*

Подобно на другите вазодилатори, АСЕ-инхибиторите трябва да бъдат назначавани с повишено внимание при пациенти с левокамерна систолна дисфункция.

#### *Нарушение на бъбречната функция*

Enalapril + hydrochlorothiazide не трябва да бъде назначаван на пациенти с лека до среднотезка нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс между 30ml/min и 80 ml/min) без предварително титриране на дозите от двата компонента в таблетката, според индивидуалните нужди (виж т. 4.2). Лекарствените вещества, съдържащи тиазидни диуретици може да не са правилния диуретичен избор при пациенти с бъбречно увреждане и не са ефективни при креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min.

При някои пациенти с хипертония, без предшестващо бъбречно заболяване се наблюдава преходно повишение на кръвната урея и креатинин при съвместно приложение на enalapril с диуретик. Това може да наложи намаляване на дозата enalapril и/или прекратяване на лечението с диуретика. Тази ситуация повишава възможността за възникване на бъбречна стеноза. (виж т. 4.4)

Уремия и увеличаване на серумния креатинин са наблюдавани при някои пациенти с двустранна бъбречна стеноза или с бъбречно-артериална такава при наличие на един бъбрек, обикновено обратима след прекратяване на лечението с АСЕ-инхибитор.



*Ефект върху нивата на калий в организма:*

Съвместното приложение на enalapril и ниски дози диуретик не изключва развиване на хипокалиемия, особено при пациенти-диабетици с бъбречно увреждане. Нивата на калий трябва да се следят регулярно.

Enalapril не се препоръчва в комбинация с диуретици, намаляващи нивата на калия, освен в случаите на рефрактерна сърдечна недостатъчност и употреба на калиеви добавки или употреба на estramustine (виж т. 4.5).

*Сърдечна недостатъчност:*

Лечение с enalapril + hydrochlorothiazide не трябва да се назначава като първоначален избор при хипертензивни пациенти, при които има съмнение за наличие на сърдечна недостатъчност. При такива пациенти се препоръчват по-ниски дози enalapril. При пациенти със сърдечна недостатъчност има повишен риск от поява на симптоматична хипотония. Лечението трябва да започне в болнични условия.

*Чернодробна недостатъчност:*

Тиазидните диуретици трябва да се назначават с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност или с хронично чернодробно заболяване, тъй като има риск от поява на електролитен дисбаланс, предшестващ чернодробна кома.

*Ефекти върху обмяната на веществата и жлезите с вътрешна секреция:*

Опитът при по-високи дози от 20mg + 12,5mg enalapril + hydrochlorothiazide показва, че тиазидните диуретици могат да понижат глюкозния толеранс (затова може да се наложи да се коригира дозата на антидиабетните лекарства, включително и на инсулин), могат да увеличат нивата на холестерола и на триглицеридите, понижават се нивата на натрий в кръвта, също както и тези на магнезий и на калий (виж т. 4.5).

Лечението с тиазидни диуретици може да доведе до поява на хиперурикемия и/или подагра при някои пациенти. Хиперурикемичният ефект е дозозависим, и тъй като enalapril може да повиши пикочната киселина в урината, това може да доведе до намаляване на нежелания ефект.

Тиазидните диуретици могат да намалят нивата на калций, отделян в урината. Това може да доведе до минимално и преходно увеличение на нивата на калций в кръвта. Хиперкалциемия може да бъде установена при случаи на хиперпаратиреоидизъм. При такива случаи, лечението с тиазидни диуретици следва да бъде преустановено и функцията на паратиреоидните жлези да бъде изследвана.

*Свръхчувствителност/ Ангионевротичен едем:*

Ангионевротичен едем на лицето, на крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са били наблюдавани при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително и enalapril. Това може да се случи по всяко време на лечението. При такива случаи лечението с enalapril трябва да се преустанови своевременно, и да се започне внимателно



проследяване, до пълно изчезване на симптомите, преди пациентът да бъде изписан от болничното заведение. При случаи, когато подуването се ограничава само до лицето и устните, състоянието се преодолява без специфично лечение, въпреки, че лечението с антихистамини е много подходящо за облекчаване на състоянието. Наблюдава се широко разпространение на ангиоедем при чернокожи пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в сравнение с пациенти от бялата раса, лекувани по същия начин.

Ангиоедемът, свързан с ларингеален едем може да има фатален изход. Когато има засягане на езика, глотиса или ларинкса, е много вероятно да се причини обструкция на преминаващия въздушен поток, и трябва да се назначи специално лечение, което може да включва подкожно приложение на разтвор съдържащ epinephrine 1:1000 (0.3ml до 0.5ml) и/или спешно трябва да се приложат мерки за освобождаване на дихателните пътища.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем без връзка с АСЕ-инхибиторна терапия могат да се считат за изложени на риск от поява на ангиоедем докато приемат АСЕ инхибитор. (виж т.4.3)

При пациенти, приемащи тиазидни диуретици с или без анамнеза за астматични или алергични реакции могат да възникнат реакции на свръхчувствителност. Активиране на поява или влошаване на системен lupus erythematosus е била съобщавана при употреба на тиазидни диуретици.

#### *Анафилактикоидни реакции по време на десенсибилизиране с Hymenoptera*

Рядко са наблюдавани животозастрашаващи анафилактикоидни реакции при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизиране с Hymenoptera. Тези реакции са били предотвратени чрез временно преустановяване на лечението с АСЕ инхибитор, преди десенсибилизирането.

#### *Анафилактикоидни реакции по време на LDL афереза*

В редки случаи, пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на LDL-афереза с dextran sulphate са имали животозастрашаващи анафилактикоидни реакции. Тези реакции са били предотвратени чрез временно преустановяване на лечението с АСЕ-инхибитор, преди всяка афереза.

#### *Пациенти на хемодиализа*

Това лекарство не се назначава при пациенти на хемодиализа поради увредената бъбречна функция. Има съобщения за анафилактикоидни реакции при пациенти на хемодиализа с high-flux мембрани (като напр. AN 69®) и едновременно приемане на АСЕ-инхибитори. При такива пациенти трябва да се прецени дали е по-добре да преминат към друг тип диализна мембрана или към друг клас антихипертензивно лекарство.

#### *Кашлица*

При употребата на АСЕ-инхибитори има съобщения за случаи на кашлица. Тя обикновено е непродуктивна, персистираща и затихва след



преустановяване на лечението. ACE инхибитор - индуцираната кашлица е различна и следва да се категоризира като кашлица, вследствие употребата на ACE-инхибитори.

#### *Хирургическа интервенция/анестезия:*

При пациенти с предстояща хирургическа интервенция или анестезия със средства, предизвикващи хипотония, трябва да се има предвид, че enalapril блокира образуването на ангиотензин II, вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. Ако се появи хипотония, поради тази причина, то тя може да бъде коригирана чрез обемозаместители (volume expansion).

#### *Други предпазни мерки:*

При пациенти с анамнеза за алергии или бронхиална астма могат да възникнат реакции на свръхчувствителност при лечение с тиазидни диуретици. Има съобщения за активиране и влошаване на системния lupus erythematosus при употреба на тиазидни диуретици.

#### *Други специални предпазни мерки:*

При пациенти с инсулинозависим диабет (с тенденция към развиване на хиперкалиемия) започването на лечението трябва да става под лекарски контрол и с първоначално назначаване на ниски дози.

#### *Анемия:*

Анемия с намаляване на хемоглобина е наблюдавана при пациенти на диализа и при пациенти, подложени на бъбречна трансплантация. Това намаляване е по-важно, тъй като базалните стойности се повишават. Този ефект очевидно не е дозозависим, а се свързва с начина на действие на ACE-инхибиторите. Редукцията е средностепенна, и възниква между един и шест месеца след започването на лечението, като постепенно се стабилизира след това. Тя е обратима след спиране на лечението. То може да продължи, ако редовно се мониторира нивата на кръвните параметри.

#### *Употреба при деца:*

Ефективността и безопасността на този лекарствен продукт не е установена.

#### *Употреба при пациенти в напреднала възраст:*

Ефективността и поносимостта към enalapril maleate и hydrochlorothiazide са изследвани в клинични проучвания при едновременно приемане от пациенти, спадащи както към по-младото, така и към по-възрастното поколение. При случаи на бъбречно увреждане се препоръчва начална доза от половин таблетка на ден.

#### *Помощни вещества:*

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Не се препоръчва употребата му при пациенти с рядкострещана наследствена непоносимост към галактоза, лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром.



#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

##### **Други антихипертензивни средства:**

Когато enalapril maleate + hydrochlorothiazide се прилага съвместно с други антихипертензивни средства може да се стигне до сумиране на ефектите им. Лечение с enalapril maleate и  $\beta$ -блокери, метилдопа или калциеви антагонисти увеличава ефекта върху кръвното налягане.

##### *Ганглио-блокери или адренергични средства:*

Приемането им съвместно с enalapril трябва да става само под лекарско наблюдение.

##### *Серумен калий*

Обикновено по време на лечението с Enalapril/Hydrochlorothiazide, стойностите на серумния калий остават в границите на нормата. Диуретици намаляващи нивата на калий, калиеви добавки, или съдържащи калий заместители на солта, особено при пациенти с бъбречно увреждане, могат да доведат до значително увеличаване на серумния калий. Ако се налага едновременната употреба enalapril + hydrochlorothiazide и някой от тези продукти, то това трябва да става с повишено внимание и често мониториране на серумния калий.

##### *Литий:*

Обратимо повишаване в серумните концентрации на литий и токсичност, са били съобщавани по време на съвместната употреба на литий и АСЕ-инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да доведе до допълнително повишаване на нивата на литий и да увеличи риска от литиева токсичност на АСЕ-инхибиторите. Употреба на enalapril и литий не се препоръчва, но ако комбинацията е наложителна, трябва внимателно да се мониторира нивата на серумен литий. Трябва внимателно да се прочетат указанията за употреба на лекарствените средства съдържащи литий преди да се назначи съвместна употреба.

##### *Estramustine:*

При съвместно приложение могат да се появят нежелани реакции като например ангионевротичен едем.

##### *Перорални антидиабетни лекарствени средства или приложение на инсулин:*

Съвместно приложение на АСЕ-инхибитори, перорални антидиабетични средства или инсулин може да доведе до засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар. Този феномен се наблюдава по-често през първите седмици на комбинирано лечение и при пациенти с бъбречно увреждане. Необходимо е титриране на дозата на антидиабетните лекарства, когато се назначават едновременно с тиазидни диуретици.

##### *Антипсихотични/ наркотични вещества:*

Употребени едновременно с АСЕ-инхибитори могат да доведат до постурална хипотония.



*Алопуринол, цитостатични и имunosупресивни агенти, системни кортикостероиди или прокаинамид:*

Съвместната употреба може да доведе до повишен риск от левкопения.

*Циклоспорин:*

Повишен риск от хиперкалиемия при приложение на АСЕ-инхибитори и циклоспорин.

*Инхибитори на простагладиновата синтеза/ Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства*

Тъй като нестероидните противовъзпалителни лекарствени средства инхибират, медираната от бъбреците синтеза на простагладини, едновременното им приемане с enalapril може да противодейства на антихипертензивния ефект.

Те също така могат да противодействат на hydrochlorothiazide-ния диуретичен, натриуретичен и антихипертензивен ефекти.

*Антиациди:*

Наблюдавана е намалена бионаличност на АСЕ-инхибиторите.

*Алкохол, барбитурати, наркотици и фенотиацини:*

Тиазидните диуретици могат да увеличат ортостатичната хипотония. Освен това, алкохолът повишава хипотензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

*Симпатикомиметици:*

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите. За да се избегне това е необходимо внимателно мониториране на пациентите приемащи такива лекарства.

*Пресорни амини (напр. адреналин):*

Възможен е минимален ефект, но той не може да се разглежда като противопоказание за едновременното им приложение с АСЕ-инхибитори.

*Кортикостероиди:*

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

*Недеполяриращи мускулни релаксанти:*

Тиазидите могат да увеличат реакцията към tubocurarine.

*Baclofene:*

Увеличават антихипертензивната активност. При необходимост, да се проследява кръвното налягане и да се коригира дозата.

*Cholestiramine u cholestipol:*

Единични дози *cholestiramine* и *cholestipol* намаляват абсорбцията на hydrochlorothiazide респективно до 85% и 43%. Тези продукти трябва да се приемат с интервал от няколко часа.





#### 4.6 Бременност и кърмене

Enalapril maleate + hydrochlorothiazide не трябва да се използва по време на бременност. Освен ако не е жизненоважно за майката, лечението трябва да се прекрати веднага след като се потвърди бременността.

Това съчетание от лекарствени вещества не е било обект на достатъчен брой контролирани проучвания върху бременни жени. Не е известно дали непредвиденото приемане на enalapril по време на първото тримесечие от бременността води до увреждащи ефекти върху развитието на ембриона. Въпреки това, излагането на ембриона на действието на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим по време на последните 2 тримесечия от бременността се свързват с фатална неонатална морбидност и смъртност. Съобщавано е за сериозни изменения в бъбречната функция на фетуса или новороденото като например недостатъчно количество околоплодни води, белодробна хипоплазия и дългосрочна анурия при новородените, хипотония, хиперкалемия, също както костни малформации и черепна хипоплазия при новороденото.

Информация за първото тримесечие на бременността е недостатъчна. Споменатите нежелани реакции, които лекарството може да окаже върху плода, най-вероятно не са резултат от приема на enalapril + hydrochlorothiazide по време на първото тримесечие на бременността. Употребата на тиазидни диуретици излага ембриона на потенциален риск, включително жълтеница при зародиша или новороденото, както и тромбоцитопения и други нежелани реакции, които могат да се появят и при възрастните.

Ако enalapril/hydrochlorothiazide се прилага по време на бременност, пациентката трябва да е предупредена за риска, на който зародишът е изложен. Ако се налага употреба на лекарственото средство, трябва да се правят редовни ултразвукови изследвания. Ако се установи наличие на олигохидрамнион, приема на лекарството трябва да се преустанови, освен ако не е от жизненоважно значение за майката. Но при подобна диагноза, и майката и лекуващият лекар трябва да имат предвид, че зародишът може вече да претърпял необратими увреждания.

Поради тези причини, и тъй като enalapril преминава през плацентарната бариера, новородените трябва да се проследяват внимателно.

Hydrochlorothiazide също преминава през плацентарната бариера, но за него няма данни да е установен кръвта на новороденото.

#### Кърмене:

Enalapril и тиазидите се излъчват в кърмата. Поради това, употребата на enalapril maleate + hydrochlorothiazide не се препоръчва по време на кърмене.



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

Няма данни, че enalapril maleate/hydrochlorothiazide повлиява способността за шофиране или работа с машини. Могат да се появят различни нежелани реакции, като замаяност и умора, особено в началото на лечението, когато дозировката се увеличава или когато лечението се променя (съвместно приложение на лекарства, които засилват АСЕ-инхибиторното действие) и съответно да се повлияе на способността за шофиране и/или работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции включват чувство на гадене и умора, които обикновено изчезват след намаляване на дозата и рядко налагат спиране на лечението. Както и при другите АСЕ-инхибитори, може да се появи суха кашлица. Тя изчезва веднага след прекратяване на лечението. Жените и пушачите са предразположени.

##### Често срещани нежелани реакции:

ЦНС: замаяване, умора, главоболие

Гастроинтестинална система: гадене

Други: мускулни крампи, астения и ортостатични симптоми включващи хипотония, кашлица и импотентност.

##### Рядко срещани нежелани реакции:

Сърдечно-съдови: синкоп, не-ортостатична хипотония, палпитации, тахикардия и гръдна болка.

Гастроинтестинални: панкреатит, диария, повръщане, диспепсия, абдоминална болка, флатуленция, запек

ЦНС: безсъние, сомнолентност, парестезия, нервност и световъртеж

Респираторни: диспнея

Кожа: синдром на Stevens-Johnson, екзантема, пруритус, диафореза

Други: бъбречна дисфункция, бъбречно увреждане, намалено либидо, сухота в устата, подагра, тинитус и артралгия

Има съобщения за комплекс от синдроми, включващ треска, серозит, васкулит, миалгия, миозит, артралгия/артрит, позитивен ANA, повишен ESR, еозинофилия и левкоцитоза.

Могат да се появят обрив, фоточувствителност или други дерматологични реакции.

##### Свръхчувствителност/ангионевротичен едем:

Има съобщения за редки случаи на ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса.

##### Лабораторни тестове:

Промени в нормалните лабораторни параметри рядко се свързват с приемането на enalapril/hydrochlorothiazide. Хипергликемия, увеличена пикочна киселина в кръвта и хипер- или хипокалиемия се срещат рядко. Уремия и увеличение на серумния креатинин са съобщавани също. Има



съобщения за намаление на нивата на хемоглобин и хематокрит. Тези промени обикновено са обратими след преустановяване на лечението.

Понижаване на стойностите на хемоглобин и хематокрит и в редки случаи неутропения, тромбоцитопения, потискане на костния мозък. Причинно-следствената връзка между тези реакции и enalapril/hydrochlorothiazide не е установена.

Хипонатриемия е установена при enalapril, затова може да се предполага и подобна връзка при употреба на enalapril/hydrochlorothiazide.

#### **Нежелани реакции причинени от отделните съставки:**

Нежелани реакции, свързани поотделно само с enalapril или само с hydrochlorothiazide са следните:

#### Свързани с Enalapril:

Чернодробна недостатъчност, хепатит – или хепатоцелуларен или холестатичен, хепатит включващ некроза, холестаза, жълтеница, депресия, обърканост, белодробни инфилтрати, бронхоспазъм/астма, гръдна болка, дрезгавост на гласа, ритъмни нарушения, angina pectoris, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент, вероятно вследствие на тежка хипотония при високорискови пациенти, ринорея, фоточувствителност, алоpecia, зачервяване, промени във вкуса, анорексия, замъглено виждане, уртикария, стоматит, глосит, олигурия, <sup>15.10.2019 г. 14:28</sup> гръдна епидемична некролиза, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, пемфигус.

#### Свързани с Hydrochlorothiazide:

Анорексия, стомашно разстройство, жълтеница (холестатична интрахепатична), сиалоденит, ксантопсия, гадене, повръщане, запек, тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия, фоточувствителност, треска, обрив, уртикария, васкулит, недостиг на въздух, (включително пневмония и белодробен едем), интерстициален нефрит, анафилактични реакции, глюкозурия, хидроелектролитни изменения, включващи хипонатриемия, безпокойство, крампи, временно замъглено виждане.

#### **4.9. Предозиране**

Има много малко данни относно предозиране с enalapril/hydrochlorothiazide. Лечението е симптоматично и поддържащо. Приемът на таблетки да бъде преустановен и пациентът да бъде поставен под лекарско наблюдение. Ако лекарството е прието неотдавна се препоръчва предизвикване на повръщане, прием на активен въглен и слабителни средства. Прилага се корекция на водно-солевия баланс хипотонията чрез венозни вливания на физиологичен разтвор. Може също да бъде назначено лечение с angiotensin II. Коригиране с 0.9% натриево-хлорен разтвор е стандартното лечение за пациенти със симптоматична хипотония.

*Maleate Enalapril:*



Най-изразените реакции от предозиране съобщавани до сега са изразената хипотония, започваща след около шест часа след поглъщането на таблетките, която съвпада с блокирането на ренин-ангиотензиновата система и ступор. Симптомите, асоциирани със свръхдоза АСЕ инхибитори може да включват циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, бъбречно увреждане, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, безпокойство и кашлица. Серумните нива на еналаприлат са 100 или 200 пъти по-високи, при прием респективно на 300mg и 440mg, отколкото обикновено срещаните, след прием на терапевтични дози (Виж т.4.4).

#### *Hydrochlorothiazide:*

По-често срещаните симптоми са свързани с изразена диуреза: електролитен дисбаланс (хипонатриемия, хипохлоремия и хипокалиемия) и дехидратация. Хипокалиемията може да увеличи аритмията в случаи на едновременен прием на digitalis.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитор на Ангиотензин-конвертиращия ензим

АТС код: C09B A02

Enalapril maleate + hydrochlorothiazide съчетава Enalapril, под формата на малеатна сол, конвертиращ ензимен инхибитор с Hydrochlorothiazide, тиазиден диуретик.

Ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ) е кининаза, която катализира превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II, мощен вазопресорен агент. Enalapril maleate е предшественик на enalaprilat. Последният инхибира АСЕ по стабилен и продължаващ във времето начин. Вследствие се намалява angiotensin II в плазмата и вторично намалява алдостерона чрез увеличаване на ренинемията.

Въпреки, че механизма на антихипертензивното действие на enalapril е свързан с инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, има наблюдения, че антихипертензивното действие е еднакво изразено при хипертониците с ниски нива на ренин.

Hydrochlorothiazide е диуретично и антихипертензивно средство, което увеличава активността на плазмения ренин. Антихипертензивния механизъм на действие на тиазидите не е проучен изцяло. Hydrochlorothiazide не оказва ефект върху нормалните стойности на кръвното налягане.

При клинични проучвания, приемът на комбинацията Enalapril maleate – Hydrochlorothiazide дава по-добри резултати от тези получени от разделен прием на двете лекарствените вещества. Enalapril може да намали загубата на калий, която обикновено се свързва с приема на Hydrochlorothiazide.



## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Enalapril maleate*

При перорален прием enalapril се абсорбира бързо и се хидролизира в enalaprilat. Абсорбцията на enalapril е около 60% без да се повлиява от прием на храна в гастроинтестиналния тракт.

Enalapril maleate е пролекарствено средство и има ниска фармакологична активност докато се хидролизира в черния дроб до enalaprilat. Пиковите серумни концентрации на enalaprilat се достигат от 3 до 4 часа след пероралния прием на enalapril. Серумните концентрации на enalaprilat се характеризират с по-дълга терминална фаза, поради комбинацията с АСЕ. При пациенти с нормална бъбречна функция, steady state серумните концентрации на enalaprilat в условия на многократно прилагане на enalaprilat са достигнати след 4 дневно лечение.

Опити върху лабораторни животни показват, че enalapril преминава през кръвно-мозъчната бариера при много ниски количества, за разлика от enalaprilat. Enalapril преминава през плацентарната бариера. С изключение на хидролизата до enalaprilat, enalapril няма важни метаболити. Отделянето на enalaprilat става основно през бъбреците (около 40%), Ефективният полуживот на натрупване на enalaprilat след многократен перорален прием на enalapril е 11 часа.

Enalaprilat се елиминира чрез хемодиализа.

### *Hydrochlorothiazide:*

Бионаличността на hydrochlorothiazide е 60 – 80%. Едновременният прием на храна леко увеличава абсорбцията му.

Hydrochlorothiazide не се метаболизира и не се елиминира бързо по бъбречен път. След около 24 часа, плазмените нива показват плазмен полуживот на елиминиране между 5.6 до 14.8 часа. Около 61% от дозата се елиминира в урината в непроменен вид за 24 часа. Hydrochlorothiazide не преминава през кръвномозъчната бариера, но преминава през плацентарната бариера.

### *Enalapril-Maleate – Hydrochlorothiazide:*

Едновременният многократен прием на enalapril maleate и hydrochlorothiazide не оказва ефект върху тяхната бионаличност. Таблетката съдържаща тази комбинацията е биоеквивалентна на съвместния прием на всяка една от съставките по отделно.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичните изследвания върху репродуктивността не показват ефекти върху плодовитостта и репродуктивните способности при плъхове и също така не показват тератогенен ефект. Enalapril преминава през плацентарната бариера, и при зайци е показал фетотоксичност по време на 2-ото и 3-ото тримесечие от бременността.

## 6. Фармацевтични данни



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

Микрокристална целулоза	92,1 mg
Лактоза монохидрат	56,2 mg
Царевично нишесте	22,0 mg
Натриев хидроген карбонат	10,0 mg

Натриево нишесте гликолат	5,5 mg
Магнезиев стеарат	1,7 mg

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Няма.

### **6.3. Срок на годност**

4 (четири) години.

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

Да се съхранява при температура под 25 °С.

### **6.5. Данни за опаковката**

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

### **6.6. Препоръки при употреба**

Няма.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:**

“Чайка фарма – висококачествените лекарства” АД  
ул. “Н.Й.Вапцаров” № 1,  
гр. Варна 9000,  
България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

## **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА:**

Март, 2005 г.

