

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СТАНДАРТЕН ФОРМАТ ЗА МЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
АЛМ Рег. № 20050104
Идентификация № B6/H7/H6-50248
15-05-2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛАПРИЛЕН 5 mg таблетки
LAPRILEN 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Лаприлен съдържа 5 mg еналаприлов малеат (*enalapril maleate*).

Помощни вещества: лактоза и др.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за перорално приложение.

Бели до почти бели кръгли, плоски, нефилмирани таблетки, с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- За лечение на всички степени на артериална хипертония
- За лечение на всички степени на сърдечна недостатъчност

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност еналаприл е показан за подобряване на преживяемостта; забавяне прогресията на сърдечната недостатъчност; намаляване броя на хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност.

- За лечение на някои типове на реноваскуларна хипертония (вж. точка 4.4)
- Профилактика на симптоматична сърдечна недостатъчност при пациенти с асимптоматична левокамерна дисфункция (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 35\%$)

4.2 Дозировка и начин на приложение

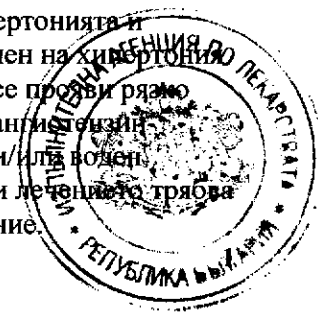
Тъй като абсорбцията на таблетките еналаприл не се повлиява от приемането на храна, те могат да се назначават преди, по време или след хранене.

Дозировка

Дозата трябва да бъде определена индивидуално в зависимост от профила на пациента (вж. точка 4.4) и отговор на кръвното налягане.

- **Хипертония**

Началната доза е 5 mg до максимално 20 mg в зависимост от степента на хипертонията и състоянието на пациента. Еналаприл се приема веднъж дневно. При лека степен на хипертония препоръчителната начална доза е 5-10 mg. В началото на лечението може да се получи рязко понижение на кръвното налягане при пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (напр. реноваскуларна хипертония, недостиг на соли и/или воден дефицит, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония). При тези пациенти лечението трябва да започне с 5 mg или с по-ниска доза и да бъде под пряко лекарско наблюдение.



Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до дефицит на течности и риск от хипотония в началото на лечението с еналаприл. При тези пациенти лечението трябва да започне с 5 mg или с по-ниска доза. При възможност приложението на диуретици трябва да се преустанови 2-3 дни преди започване на лечение с еналаприл. Трябва да се проследява бъбречната функция и нивата на серумния калий.

Обичайната поддържаща доза е 20 mg еналаприл дневно. Максималната поддържаща доза е 40 mg еналаприл дневно.

- **Реноваскуларна хипертония**

Тъй като реналната функция и артериалното налягане при такива пациенти могат да бъдат особено чувствителни към АСЕ-инхибиране, терапията би трябвало да започне с по-ниски дози (т.е. 5 mg дневно или по-малко). След това дозата трябва да се адаптира в съответствие с индивидуалните нужди на пациента. Може да се очаква повечето пациенти да се повлияят от една таблетка от 20 mg, назначена веднъж дневно. При пациенти с хипертония, на които непосредствено преди това са били прилагани диуретици, е необходимо да се подходи с повишено внимание (вж. следващия параграф).

- **Съпътстваща диуретична терапия при хипертония**

След приемането на първата доза еналаприл може да се появи симптоматична хипотония; това е по-вероятно при пациенти, които понастоящем се лекуват с диуретици. Препоръчва се особено внимание при тези пациенти, най-вече поради това, че те могат да бъдат с нарушен водно-солеви баланс. Приемането на диуретик трябва да бъде преустановено 2-3 дни преди началото на терапията с еналаприл. Ако това не е възможно, трябва да бъде избрана доза на еналаприл, по-ниска от началната (5 mg или по-малко), до определяне на началния ефект върху кръвното налягане. След това дозата трябва да се адаптира в съответствие с нуждите на пациента.

- **Употреба при пациенти в старческа възраст**

При пациенти в старческа възраст дозата трябва да бъде съобразена с бъбречната функция (вж. точка 4.4).

- **Дозировка при болни с бъбречна недостатъчност**

В повечето случаи при пациенти с увредена бъбречна функция интервалите между приемите на еналаприл трябва да бъдат удължени или дозировката да се редуцира.

Креатининов клирънс (CrCl) ml/min	Начална дневна доза mg/ден
30 < CrCl < 80 ml/min	5-10 mg
10 < CrCl ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CrCl ≤ 10 ml/min	2,5 mg в дните на диализа**

**Еналаприлат се отстранява чрез диализа. Дозата през дните без хемодиализа трябва да се адаптира в зависимост от промените в кръвното налягане.

- **Сърдечна недостатъчност/Асимптоматична левокамерна дисфункция**

Еналаприл може да се използва за лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност, обикновено в комбинация с диуретик и дигиталисов продукт или бета-блокатор, както е подходящо. Началната доза на еналаприл при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или асимптоматична левокамерна дисфункция е 2,5 mg и трябва да се прилага под медицинско наблюдение, за да се определи началният ефект върху кръвното налягане.

Когато няма хипотония или след ефективното лечение на симптоматичната хипотония след терапията с еналаприл при сърдечна недостатъчност, дозата му трябва постепенно да се увеличи до поддържаща доза от 20 mg, приложена веднъж или два пъти дневно в зависимост от поносимостта на пациента. Това титриране на дозата е препоръчително да се извърши за период от 2-4 седмици. Максималната доза е 40 mg дневно, разделена на два приема.



Предложено титриране на дозата на еналаприл при пациенти със сърдечна недостатъчност/асимптоматична левокамерна дисфункция

Седмица	Доза mg/ден
Първа седмица	От първи до трети ден: 2,5 mg/ден* на един прием От четвърти до седми ден: 5 mg/ден на два приема
Втора седмица	10 mg/ден на един или два приема
Трета и четвърта седмица	20 mg/ден на един или два приема

* При пациенти с увредена бъбречна функция или приемащи диуретици трябва да вземат специални предпазни мерки (вж. точка 4.4).

Кръвното налягане и бъбречната функция трябва стриктно да бъдат мониторирани преди и след започване на лечението с еналаприл (вж. точка 4.4), поради съобщения за развитие на хипотония и (по-рядко) на последваща бъбречна недостатъчност. При пациенти, лекувани с диуретици, дозата трябва да се намали ако е възможно още преди започване на терапията с еналаприл. Появата на хипотония след прилагане на начална доза еналаприл не означава, че хипотонията ще възникне при по-нататъшната терапия с еналаприл и не налага прекратяване на започнатото лечение. Необходимо е също така да бъдат мониторирани нивото на серумния калий и бъбречната функция.

Педиатрична популация

Има ограничени клинични данни за употребата на еналаприл при педиатрични пациенти с хипертония (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

При пациенти, които могат да поглъщат таблетки, дозата трябва да се определи индивидуално в зависимост от профила на пациента и от отговора на кръвното налягане. Препоръчителната начална доза е 2,5 mg при пациенти между 20 и 50 kg и 5 mg при пациенти с телесно тегло ≥ 50 kg. Еналаприл се приема веднъж дневно. Дозата трябва да бъде коригирана съгласно нуждите на пациентите максимум до 20 mg дневно при пациенти с телесно тегло < 50 kg и 40 mg дневно при пациенти с телесно тегло ≥ 50 kg (вж. точка 4.4).

Еналаприл не се препоръчва при новородени и при педиатрични пациенти с ниво на гломерулната филтрация $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, поради липса на данни при тези групи пациенти.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Еналаприл е противопоказан при:

- свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към други АСЕ-инхибитори;
- анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предходна терапия с АСЕ-инхибитори
- вроден или идиопатичен ангиоедем;
- втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- едновременната употреба на еналаприл с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- комбинация със сакубитрил/валсартан, поради повишен риск от ангиоедем. Еналаприл не трябва да се прилага в рамките на 36 часа от преминаването към или от сакубитрил/валсартан, продукт, съдържащ неприлизинов инхибитор (вж. точки 4.4 и 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- **Свръхчувствителност/Ангионевротичен оток**



Ангионевротичен оток, обхващащ лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса е наблюдаван при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително еналаприл. Това може да се случи по всяко време на лечението. В тези случаи еналаприл трябва да бъде спрял незабавно и пациентът да бъде подложен на наблюдение до пълно изчезване на симптомите преди изписването. Дори в случаите, когато отокът обхваща само езика, без да има респираторен дистрес синдром, може да се наложи по-продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно. Ларингеалната ангиоедема може да бъде фатална. Пациенти, при които е обхванат езика, глотиса или ларинкса е възможно да получат обструкция на дихателните пътища, особено онези, които имат анамнеза за оперативна интервенция в областта на дихателните пътища. Когато са засегнати езика, глотиса или ларинкса и има опасност от обструкция на въздухоносните пътища, трябва да се осигури подходящо лечение – подкожно прилагане на разтвор на епинефрин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за освобождаване на дихателните пътища.

Чернокожите пациенти са с повишен риск от развитие на ангионевротичен оток при лечение с АСЕ-инхибитори в сравнение с тези от бялата раса.

Съществува повишен риск за развитие на ангионевротичен оток в хода на лечението с АСЕ-инхибитор при пациенти с анамнеза за предхождащ ангиоедем от друг произход.

Пациенти, получаващи едновременно АСЕ-инхибитор и лечение с инхибитор на mTOR (ензим, таргетен за рапамицин при бозайници) (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) или вилдаглиптин, може да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем.

Пациенти, получаващи съпътстваща терапия с АСЕ-инхибитор и неприлизинов инхибитор (напр. сакубитрил, рацекадотрил), може да са с повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.5).

Комбинацията от еналаприл и сакубитрил/валсартан е противопоказана, поради повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза от терапията с еналаприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, терапията с еналаприл не трябва да започва до 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

- **Анафилактоидни реакции, наблюдавани при десенсибилизация**

Рядко са съобщавани животозастрашаващи анафилактични реакции по време на десенсибилизиращо лечение срещу отрова на ципокрили и едновременно приложение на АСЕ-инхибитор. Тези реакции могат да се избегнат чрез временно преустановяване на лечението с АСЕ-инхибитор преди всяко десенсибилизиращо лечение.

- **Анафилактоидни реакции по време на LDL-афереза**

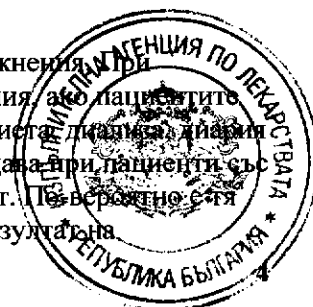
Рядко са съобщавани животозастрашаващи анафилактични реакции по време на LDL-афереза (липопротеини с ниска плътност-афереза) с декстран сулфат и едновременно приложение на АСЕ-инхибитор. Тези реакции могат да се избегнат чрез временно преустановяване на лечението с АСЕ-инхибитор преди всяка афереза.

- **Пациенти на хемодиализа**

Анафилактоидни реакции са наблюдавани при пациенти, подложени на диализа с *high-flux* мембрани (напр. AN 69®) и лекувани същевременно с АСЕ-инхибитори. При тези пациенти би трябвало да се обърне внимание на използването на друг вид диализни мембрани или на друг клас антихипертензивни средства.

- **Симптоматична хипотония**

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при хипертоници без усложнения. При хипертониците, получаващи еналаприл, е по-вероятно да се появи хипотония, ако пациентите са с хиповолемия в резултат на диуретична терапия, ограничаваща солта диета, диализа, диария или повръщане (вж. точки 4.5 и 4.8). Симптоматична хипотония се наблюдава при пациенти със сърдечна недостатъчност - с или без съпътстваща бъбречна недостатъчност. По-вероятно е тя да се появи при пациенти с по-тежка степен сърдечна недостатъчност, в резултат на



приложение на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или нарушена бъбречна функция. При тези пациенти лечението започва под лекарски контрол и продължава да се проследява при по-нататъшно адаптиране на дозата на еналаприл и/или диуретик. Това се има предвид и при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдови заболявания, при които рязкото спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или до мозъчно-съдов инцидент.

При поява на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и при необходимост да му се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за по-нататъшно лечение, което обикновено може да продължи без проблеми след повишение на кръвното налягане с обемозаместителна терапия. При някои пациенти със сърдечна недостатъчност с нормално или ниско кръвно налягане при приложение на еналаприл системното кръвно налягане може допълнително да се понижи. Този ефект може да се очаква и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако понижението на кръвното налягане е симптоматично, може да се наложи понижението на дозата и/или преустановяване на приложението на диуретик и/или еналаприл.

- **Аортна стеноза/Хипертрофична кардиомиопатия**

АСЕ-инхибиторите трябва да се използват внимателно при пациенти с обструкция на изходния кръвоток на лява камера, като не е желателно тяхното приложение при хемодинамично значима обструкция.

- **Неутропения/Агранулоцитоза**

При пациенти на АСЕ-инхибитори се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения се развива рядко. Еналаприл трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предварително съществуваща увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивно антибиотично лечение. Ако еналаприл се прилага на такива пациенти, препоръчва се периодически да се контролират нивата на белите кръвни клетки (левкоцитите) и пациентите трябва да бъдат уведомени, че следва да съобщават всяка проява на инфекция.

- **Чернодробна недостатъчност**

Рядко АСЕ-инхибиторите са били свързани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) до смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите, получаващи АСЕ-инхибитори, които развиват жълтеница или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението с АСЕ-инхибитора и да бъдат подходящо проследявани от лекар след това.

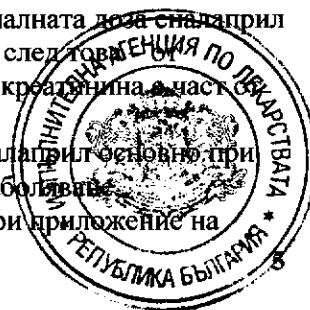
- **Бременност и кърмене**

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АСЕ-инхибитори. Освен когато продължаването на лечението с АСЕ-инхибитор се смята за наложително, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на друго алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. След като се установи бременност, приемът на АСЕ-инхибитори трябва да бъде прекратен възможно най-бързо и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6). Приложението на еналаприл не се препоръчва по време на кърмене.

- **Нарушена бъбречна функция**

При нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 ml/min), началната доза еналаприл се определя според креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2), а след това в зависимост отговора на пациента към лечението. Редовното проследяване на калия и креатинина е част от обичайната лекарска практика за тези пациенти.

Има данни за бъбречна недостатъчност във връзка с приложението на еналаприл основно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или с подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия. Бъбречната недостатъчност при приложение на



еналаприл обикновено е обратима, когато е диагностицирана веднага и е приложено подходящо лечение.

При някои хипертоници без предшестващо бъбречно заболяване се наблюдава повишение на нивата на урея и креатинин в кръвта при комбиниране на еналаприл с диуретик. Може да се наложи намаление на дозата на еналаприл или преустановяване на диуретика. В тези случаи трябва да се има предвид вероятна подлежаща стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4).

- **Реноваскуларна хипертония**

Съществува риск от развитие на хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или артериална стеноза на единствен бъбрек при лечение с АСЕ-инхибитори. Може да настъпи загуба на бъбречната функция при много леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствен лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

- **Бъбречна трансплантация**

Няма опит по отношение приложението на еналаприл при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация. По тази причина лечение с еналаприл не се препоръчва.

- **Хиперкалиемия**

Повишени серумни нива на калий са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително с еналаприл. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, съпътстващи събития, особено дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременното прилагане на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварска сол или други лекарствени продукти, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин или продукти, съдържащи триметоприм като ко-тримоксазол). Употребата на добавки, съдържащи калий, на калий-съхраняващи диуретици или на заместители на солта, съдържащи калий, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако е наложителна съпътстваща употреба на еналаприл с което и да е от гореспоменатите средства, то те трябва да се използват внимателно и при редовно следене на нивата на калий в серума (вж. точка 4.5).

- **Литий**

Комбинирането на литий и еналаприл по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

- **Етнически различия**

Както и останалите АСЕ-инхибитори, еналаприл е по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с останалите пациенти, най-вероятно поради високата честота на разпространение на нискоренинова хипертония при чернокожите.

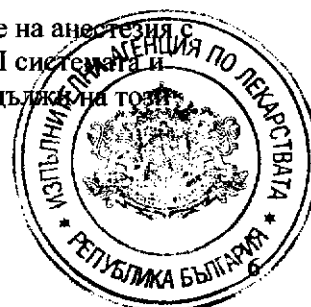
- **Кашлица**

При употребата на АСЕ-инхибитори се съобщава за появата на кашлица. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, продължителна и изчезва след преустановяване на лечението. Кашлицата, предизвикана от АСЕ-инхибитори, трябва да се вземе под внимание при диференциалната диагноза на кашлицата.

- **Хирургия и анестезия**

При пациенти, подложени на големи хирургични интервенции или по време на анестезия с хипотензивно действащи агенти, еналаприл може да блокира ангиотензин II системата и компенсаторното освобождаване на ренин. Ако настъпила хипотония се дължи на този механизъм, тя може да бъде преодоляна чрез вливания.

- **Хипогликемия**



При диабетици, които се лекуват с перорални антидиабетни средства или инсулин, през първия месец от приложението на АСЕ-инхибитор е необходимо строго проследяване на гликемичния контрол поради риск от хипогликемия (вж. точка 4.5).

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

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

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

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

- **Лактоза**

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Педиатрична популация

Има ограничени данни за ефективността и безопасността при деца над 6 години с хипертония. Няма данни за другите показания. Налице са ограничени фармакокинетични данни при деца над 2 месеца (вж. също точки 4.2, 5.1 и 5.2). Еналаприл не се препоръчва за приложение при деца, освен за показанието хипертония.

Еналаприл не се препоръчва при новородени и при педиатрични пациенти с ниво на гломерулната филтрация $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, поради липса на данни при тези групи пациенти (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- **Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)**

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до обемен дефицит и до риск от хипотония в началото на лечението с еналаприл (вж. точка 4.4). Хипотоничните ефекти могат да бъдат намалени като се преустанови приема на диуретик, увеличи се приема на течности и соли или чрез започване на лечението с еналаприл в ниски дози.

- **Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или други лекарства, които могат да повишат серумния калий**

АСЕ-инхибиторите намаляват загубата на калий, причинена от диуретици. Използването на калий-съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на готварската сол или други средства, които могат да повишат серумния калий (напр. хепарин или продукти, съдържащи триметоприм, като ко-тримоксазол) едновременно с еналаприл, може да доведе до значително увеличение на серумния калий. Ако е показана едновременната употреба при доказана хипокалиемия, приложението трябва да се извърши внимателно и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

- **Циклоспорин**

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

- **Литий**

При едновременно прилагане на литий и АСЕ-инхибитори е наблюдавано обратимо повишаване на концентрациите на серумния литий и токсичност. Едновременната употреба на тиазидни диуретици и АСЕ-инхибитори може допълнително да повиши концентрациите на



серумния литий и да повиши риска от литиева токсичност. Не се препоръчва едновременното прилагане на еналаприл с литий, но ако е наложително, трябва внимателно да се проследяват серумните концентрации на лития (вж. точка 4.4).

- **Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици/наркотици**

Едновременното приложение на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ-инхибитори може да доведе до допълнително намаление на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

- **Антидиабетни лекарствени продукти**

По данни от епидемиологични проучвания, едновременното прилагане на АСЕ-инхибитори и антидиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да причини повишен ефект на понижаване на глюкозата в кръвта с риск от хипогликемия. Този феномен се проявява по-често през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречни увреждания (вж. точки 4.4 и 4.8).

- **Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2 (COX-2)**

Продължителното лечение с НСПВС, включително селективните инхибитори на циклооксигеназа 2 (COX-2 инхибитори), би могло да намали ефектът на диуретиците и други антихипертензивни средства. Следователно антихипертензивният ефект на ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ инхибитори може да бъде намален от НСПВС, включително селективните инхибитори на циклооксигеназа 2.

Установено е, че НСПВС (включително COX-2 инхибитори) и ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ-инхибитори имат адитивен ефект по отношение на серумното ниво на калий, което може да доведе до увреждане на бъбречната функция. По принцип тези ефекти са обратими. Остра бъбречна недостатъчност може да възникне рядко, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. пациенти в старческа възраст или пациенти с обемен дефицит, включително тези на диуретична терапия). Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обмисли мониториране на бъбречната функция след започване на едновременно лечение с НСПВС и периодично след това.

- **Злато**

Нитритни реакции (симптоми, включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и ниско кръвно налягане) са съобщавани рядко при пациенти на лечение с инжекционна форма, съдържаща злато (*sodium aurothiomalate*) и едновременно лечение с АСЕ-инхибитори, включително еналаприл.

- **Инхибитори на ензим, таргетен за рапамицин при бозайници (mTOR)**

Пациенти, получаващи едновременно лечение с инхибитор на mTOR (напр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус), може да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

- **Неприлизинови инхибитори**

Пациенти, получаващи съпътстваща терапия с АСЕ-инхибитор и неприлизинов инхибитор (напр. сакубитрил, рацекадотрил) може да са с повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4). Едновременната употреба на еналаприл и сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като едновременното инхибиране от неприлизин и АСЕ може да повиши риска от ангиоедем. Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза от терапията с еналаприл. Терапията с еналаприл не трябва да се започва до 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

- **Симпатикомиметици**

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите.

- **Алкохол**



Алкохолът повишава хипотензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

- **Ацетилсалицилова киселина/тромболитици и бета-блокери**

Еналаприл може без проблеми да се използва едновременно с ацетилсалицилова киселина (в дози, препоръчителни за сърдечно-съдова профилактика), тромболитици и бета-блокери.

- **Други антихипертензивни лекарства**

Едновременното приложение на тези лекарства може да усилва хипотензивния ефект на еналаприл. Едновременното приложение на нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори също може допълнително да понижи кръвното налягане.

- **Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система**

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1). Двойната блокада (напр. чрез добавяне на АСЕ-инхибитор към ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да бъде ограничена до индивидуално определени случаи с внимателно проследяване на бъбречната функция.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

АСЕ-инхибитори:

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

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск вследствие приложение на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; не би могло да се изключи малко повишение на риска. Освен когато продължаването на започнатото лечение с АСЕ-инхибитор се смята за наложително, при пациентките, планиращи бременност, е необходимо антихипертензивната терапия да се смени с алтернативна, която е с установен профил на безопасност при бременност.

Ако е диагностицирана бременност, възможно най-рано трябва да се премине на алтернативно лечение, ако е подходящо.

Продължителната експозиция на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността може да предизвика фетотоксичност (влошаване на бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3). Олигохидрамнион при майката, вероятно представляващ намалена ембрионална бъбречна функция, се появява и може да доведе до контрактура на крайниците, черепно-лицеви деформации и хипоплазия на белия дроб.

Ако се установи експозиция на АСЕ-инхибитори от началото на втория триместър на бременността, е препоръчително ултразвуково изследване за проследяване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали еналаприл, трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4)

Кърмене



Еналаприл и еналаприлат се екскретират в кърмата в много ниски концентрации, но не са проучвани ефектите им върху кърмачетата. Макар и тези концентрации да изглеждат клинично незначими, употребата на еналаприл и еналаприлат не се препоръчва по време на кърмене при преждевременно родени и през първите няколко седмици след раждането, поради потенциален риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради недостатъчен клиничен опит. При по-големи кърмачета употребата на еналаприл при кърмещи майки може да се обмисли, ако това лечение е наложително за майката и ако детето се наблюдава внимателно за появата на нежелани ефекти.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появи замаяност или обща отпадналост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), включително с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка).

Съобщавани са следните нежелани лекарствени реакции за еналаприл при клинични проучвания и постмаркетингов опит:

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия (включително апластична и хемолитична)

Редки: неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопения, агранулоцитоза, потискане на костния мозък, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания.

Нарушения на ендокринната система

С неизвестна честота: синдром на несъответна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хипогликемия (вж. точка 4.4)

Нарушения на нервната система

Много чести: замаяност

Чести: главоболие, синкоп, променен вкус

Нечести: сънливост, парестезии, вертиго

Психични нарушения

Чести: депресия

Нечести: объркване, нервност, безсъние

Редки: нарушение на съня, необичайни сънища

Нарушения на очите

Много чести: замъглено зрение

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: шум в ушите

Сърдечни нарушения

Чести: болка в гърдите, ритъмни нарушения, ангина пекторис, тахикардия

Нечести: палпитации, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент*, възможна вторична до ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4).



Съдови нарушения

Чести: хипотония, (включително ортостатична хипотония)

Нечести: зачервяване на лицето, ортостатична хипотония

Редки: феномен на Raynaud

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много чести: кашлица

Чести: задух

Нечести: ринорея, възпалено гърло и дрезгав глас, бронхоспазм/астма

Редки: белодробни инфилтрати, ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене

Чести: диария, коремна болка

Нечести: илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, констипация, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва

Редки: стоматит/афтозни улцерации, глосит

Много редки: интестинален ангиоедем

Хепатобилиарни нарушения

Редки: чернодробна недостатъчност, хепатит - хепатоцелуларен или холестатичен, включително чернодробна некроза, холецистит (включително жълтеница)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив, свръхчувствителност/ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4).

Нечести: диафореза, сърбеж, уртикария, алоpecia

Редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пемфигус, еритродермия

Съобщаван е симптомокомплекс, който може да включва някои или всички от следните нежелани ефекти: повишена температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положителен ANA титър, повишено СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Може да се проявят кожен обрив, фоточувствителност или други кожни изяви.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия

Редки: олигурия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: импотентност

Редки: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: астения

Чести: умора

Нечести: общо неразположение, висока температура

Изследвания

Чести: хиперкалиемия, повишен серумен креатинин

Нечести: повишена урея, хипонатриемия

Редки: повишени стойности на чернодробните ензими, повишени стойности на серумен билирубин



* В клиничните изпитвания честотата на тези в групата на плацебо и тези в групата на активната контрола е била сравнима.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция към: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има ограничени данни за предозиране при хора. Най-характерните белези на предозирането са: изразена хипотония, започваща около 6 часа след поемане на таблетката и съпътствана от блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и ступор. В резултат на предозиране на АСЕ-инхибитори могат да се проявят симптоми като циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, замаяност, безпокойство и кашлица. Нивата на серумния еналаприлат са 100 и 200 пъти по-високи след приемане на 300 mg, респективно 440 mg в сравнение с обичайно наблюдаваните след терапевтично дозиране.

Препоръчителните мерки при предозиране включват интравенозна (i.v.) инфузия на физиологичен разтвор. Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение с повдигнати крака. Ако е налична инфузия на ангиотензин II и/или инфузия на катехоламини може да бъде от полза. Ако приемането на препарата е станало скоро, трябва да се вземат мерки за отстраняването на еналаприл малеат (напр. повръщане, стомашна промивка, приложение на абсорбенти и натриев сулфат). Еналаприлат може да бъде елиминиран от общото кръвообращение чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Пейсмейкър терапията е показана при резистентна брадикардия. Виталните показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина трябва постоянно да се мониторират.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим;
АТС код: C09AA 02

Еналаприл малеат е производно на две аминокиселини - L-аланин и L-пролин. Ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ) е пептидил дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I до пресорната субстанция ангиотензин II. След абсорбцията, еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). Инхибирането на АСЕ води до намаляване на плазмения ангиотензин II, което води до увеличаване на плазмената ренинова активност (в резултат на премахване на негативната обратна връзка на рениново освобождаване) и намаляване на алдостероновата секреция.

АСЕ е идентичен на кининаза II. Така еналаприл може също да блокира разграждането на брадикинин, мощен вазодепресорен пептид. Обаче ролята на този ефект на еналаприл в терапевтично отношение остава да се изясни.

Механизъм на действие

Въпреки че се счита, че механизмът, чрез който еналаприл понижава кръвното налягане, е първично потискане на ренин-ангиотензин-алдостеронова система, която играе важна роля в регулацията на кръвното налягане, еналаприл има антихипертензивен ефект, дори при пациенти с ниско-ренинова хипертония.

Фармакодинамични ефекти



Приемът на еналаприл при пациенти с хипертония води до намаляване на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение без значително увеличаване на сърдечната честота.

Симптоматичната ортостатична хипотония е рядка. При някои пациенти оптималното понижаване на кръвното налягане може да изисква продължителност на терапията няколко седмици. Внезапното спиране на еналаприл не би трябвало да се свързва с рязко увеличаване на кръвното налягане.

Ефективно инхибиране на ACE активността обикновено настъпва на 2-ия до 4-ия час след перорален прием на единична доза еналаприл. Началото на антихипертензивната активност е наблюдавано обикновено на първия час с максималното намаляване на кръвното налягане, постигнато на 4-ия до 6-ия час след приема. Продължителността на ефекта е зависима от дозата. При препоръчителните дози обаче, антихипертензивният и хемодинамичен ефект се поддържат най-малко 24 часа.

В хемодинамични изследвания при пациенти с есенциална хипертония, спадането на кръвното налягане е свързано с редукция на периферното съдово съпротивление, повишение на сърдечния дебит и отсъстваща или слаба промяна на сърдечната честота. След прием на еналаприл се повишава бъбречният кръвоток, а скоростта на гломерулната филтрация остава непроменена. Няма признаци за задръжка на натрий и вода. Обаче при пациенти с ниска скорост на гломерулната филтрация преди лечението тази скорост обикновено се увеличава.

При провеждане на краткосрочни клинични проучвания при пациенти с бъбречни заболявания с и без придружаващ диабет, след приложение на еналаприл са наблюдавани намаляване на албуминурията, екскрецията на уринни IgG и на протеини в урината.

Ако еналаприл се прилага съвместно с тиазидни диуретици, ефектът на намаляване на кръвното налягане е адитивен. Еналаприл може да намали или предотврати развитието на тиазид-индуцираната хипокалиемия.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с дигиталисови гликозиди и диуретици, терапията с перорален и инжекционен еналаприл е била свързана с намаляване на периферното съпротивление и кръвното налягане. Сърдечният дебит се повишава, докато сърдечната честота (обикновено увеличена при пациенти със сърдечна недостатъчност) се понижава. Белодробното капилярно заклинено налягане също се понижава. Според критериите за оценка на New York Heart Association (NYHA), толерансът при натоварване и тежестта на сърдечна недостатъчност също се подобряват. Тези ефекти се поддържат по време на дългосрочна терапия.

При пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност, еналаприл забавя нивото на прогресивната сърдечна дилатация и недостатъчност, което се обяснява с намаляване на крайния диастоличен и крайния систолен обем на лявата камера и подобряване на фракцията на изтласкване.

Клинична ефикасност и безопасност

Едно многоцентрово, рандомизирано, плацебо – контролирано, двойно слъпо клинично проучване (SOLVD Prevention trial) изследва популация с асимптоматична дисфункция на лявата камера (LVEF <35%). 4228 пациенти са рандомизирани да получават плацебо (n=2117) или еналаприл (n=2111). 818 пациенти в групата на плацебо са били със сърдечна недостатъчност или са починали (38,6%) в сравнение с 630 в групата на еналаприл (29,8%) (понижаване на риска: 29 %; 95% CI; 21-36%; p<0,001). 518 пациенти в групата на плацебо (24,5%) и 434 в групата на еналаприл (20,6%) са починали или са били хоспитализирани поради нова или влошаваща се сърдечна недостатъчност (понижаване на риска: 20 %; 95% CI; 13-27%; p<0,001).

Едно многоцентрово, рандомизирано, плацебо – контролирано, двойно слъпо клинично проучване (SOLVD Treatment trial) изследва популация със симптоматична сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция (фракция на изтласкване <35%). 2569 пациенти



получаващи конвенционална терапия за сърдечна недостатъчност са рандомизирани да получават плацебо (n=1284) или еналаприл (n=1285). В групата на плацебо 510 са починали (39,7%) в сравнение с 452 в групата на еналаприл (35,2%) (понижаване на риска: 16 %; 95% CI; 5-26%; p=0,0036). В групата на плацебо 461 са починали от сърдечно-съдови заболявания в сравнение с 399 в групата на еналаприл (понижаване на риска: 18 %; 95% CI; 6-28%; p<0,002), главно от понижаване на смъртността поради прогресивна сърдечна недостатъчност (251 в групата на плацебо спрямо 209 в групата на еналаприл, понижаване на риска 22%, 95% CI; 6-35%). По-малко пациенти са починали или са били хоспитализирани поради влошаваща се сърдечна недостатъчност (736 в групата на плацебо и 613 в групата на еналаприл; понижаване на риска 26%, 95% CI; 18-34%; p<0,001). Като цяло в SOLVD проучването, при пациенти с дисфункция на лявата камера, еналаприл понижава риска от инфаркт на миокарда с 23% (95% CI; 11-34%; p<0,001) и понижава риска от хоспитализация поради нестабилна стенокардия с 20% (95% CI; 9-29%; p<0,001).

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE-инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE-инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Педиатрична популация

Налице са ограничени данни за приложението на еналаприл при педиатрични пациенти над 6 години с хипертония. В клинично проучване със 110 педиатрични пациенти с хипертония на възраст 6-16 години, телесно тегло ≥ 20 kg и скорост на гломерулна филтрация > 30 ml/min/1,73m², пациентите с тегло < 50 kg получават 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg еналаприл на ден, а пациентите с телесно тегло ≥ 50 kg получават 1,25, 5 или 40 mg еналаприл на ден. Приложението на еналаприл еднократно дневно понижава кръвното налягане в зависимост от дозата. Дозозависимият антихипертензивен ефект на еналаприл е значителен при всички подгрупи (възраст, стадий на Танер, пол, расова принадлежност). Най-ниските проучвани дози обаче - 0,625 mg и 1,25 mg, които съответстват на средно 0,02 mg/kg веднъж дневно, показват значителна антихипертензивна ефикасност. Максималната проучвана доза е 0,58 mg/kg (до 40 mg) веднъж дневно. Профилът на нежеланите ефекти при педиатрични пациенти не се различава от този при възрастни.

5.2 Фармакокинетични свойства



Абсорбция

Пероралният еналаприл се абсорбира бързо с пикови серумни концентрации на еналаприл, настъпващи в рамките на първия час. На базата на откриване в урината при перорален прием на еналаприл под формата на таблетки, степента на абсорбция на еналаприл е приблизително 60%. Абсорбцията на пероралния еналаприл не се повлиява от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт.

След абсорбцията пероралният еналаприл бързо и продължително се хидролизира до еналаприлат, мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Максималните серумни концентрации на еналаприлат настъпват около 4-ия час след пероралния прием на еналаприл таблетки. Ефективното акумулативно време на полуживот на еналаприлат е 11 часа след многократен перорален прием на еналаприл. Серумните концентрации на еналаприлат в стационарно състояние се достигат около 4 дни след началото на лечението при пациенти с нормална бъбречна функция.

Разпределение

Свързването на еналаприл с човешката плазма над нивата на терапевтично-значимите концентрации е не повече от 60%.

Биотрансформация

Освен превръщането в еналаприлат, няма други данни за значителен метаболизъм на еналаприл.

Елиминиране

Екскрецията на еналаприлат се осъществява главно с бъбреците. Основните компоненти в урината са еналаприлат, който съставлява около 40% от дозата и непроменен еналаприл (около 20%).

Кърмене

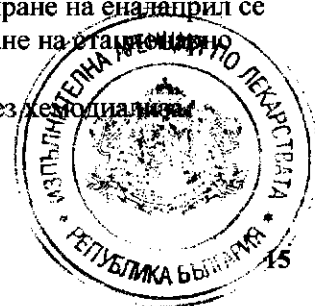
След еднократна перорална доза от 20 mg при пет жени по време на следродилния период, средното пиково ниво на еналаприл в кърмата е било 1,7 µg/l (диапазон от 0,54 до 5,9 µg/l) в рамките на 4 до 6 часа след приема на дозата. Средното пиково ниво на еналаприлат е било 1,7 µg/l (диапазон от 1,2 до 2,3 µg/l); пиковите са настъпили по различно време през 24 часовия период. Използвайки данните от пиковите нива в кърмата, изчисления максимален прием при едно кърмаче, хранено единствено с кърма, би бил около 0,16 % от коригираната според теглото на майката доза. Жена, която е приемала перорално 10 mg еналаприл дневно за 11 месеца, е имала пикови нива на еналаприл в кърмата от 2 µg/l 4 часа след приема и пикови нива на еналаприлат от 0,75 µg/l около 9 часа след приема. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерено в кърмата по време на 24 часовия период е било 1,44 µg/l и 0,63 µg/l съответно. Нивата на еналаприлат в кърмата са били недоловими (< 0,2 µg/l) 4 часа след прием на еднократна доза от 5 mg еналаприл при една майка и 10 mg при две майки; нивата на еналаприл не са били определени.

Бъбречно увреждане

Експозицията към еналаприл и еналаприлат се увеличава при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40-60 ml/min), *steady state* AUC на еналаприлат е около 2 пъти по-висока от тази при пациенти с нормална бъбречна функция след прием на 5 mg веднъж дневно. При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), AUC е повишена около 8 пъти. Ефективното време на полуживот на еналаприлат след многократно дозиране на еналаприл се удължава до това ниво на бъбречна недостатъчност, а времето за достигане на стационарно състояние се забавя (вж. точка 4.2).

Еналаприлат може да бъде отстранен от системното кръвообращение чрез хемодиализа. Диализният клирънс е 62 ml/min.

Педиатрична популация



Фармакокинетично проучване с многократно дозиране е проведено при 40 педиатрични пациенти, момичета и момчета, с хипертония на възраст от 2 месеца до ≤ 16 години след перорално приложение на 0,07 до 0,14 mg/kg еналаприл дневно. Няма големи разлики във фармакокинетиката на еналаприлат у деца, в сравнение с наличните данни при възрастни. Данните показват нарастване в AUC (нормализирано според доза на телесно тегло) с увеличаване на възрастта. Когато обаче данните се нормализират според телесна повърхност, не се наблюдава нарастване в AUC. При стационарно състояние средното ефективно време на полуживот за акумулация на еналаприлат е 14 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност предполагат, че еналаприл няма ефект върху фертилитета и репродуктивната способност при плъхове и не е тератогенен. При проучване, в което женски плъхове са дозирани преди чифтосване и през гестационния период, по време на лактация се появява повишена честота на смърт при малките плъхове. Показано е, че съединението преминава през плацентата и се секретира в млякото. Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, като клас, не са показали фетотоксичност (причиняващи нараняване и/или смърт на фетуса), когато се прилагат по време на втория или третия триместър.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте
Лактоза
Малеинова киселина
Хипромелоза
Цинков стеарат

6.2 Несъвместимости

Не са известни. Лаприлен не бива да се смесва с лекарствата, описани в точка 4.5

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30° C!

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер с 10 таблетки, заедно с листовка за пациентата в картонена кутия, съдържаща 3 блистера x 10 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



ЕКОФАРМ ГРУП АД
ул. Атанас Дуков №29, ет. 3
1407 София, България
тел.: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050104

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 22.02.2005 г.

Дата на последно подновяване: 18.05.2010 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2020

