

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Енахексал 5 mg таблетки  
Enahexal 5 mg tablets

Енахексал 10 mg таблетки  
Enahexal 10 mg tablets

Енахексал 20 mg таблетки  
Enahexal 20 mg tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20010634/35/36</u>
Разрешение № <u>ВГ-НА/МР, 46302-04</u>
Одобрение № <u>02-07-2019</u>

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

*Енахексал 5 mg таблетки*

Всяка таблетка съдържа 5 mg еналаприлов малеат (*enalapril maleate*)  
Помощно вещество: 129.8 mg лактоза монохидрат/таблетка.

*Енахексал 10 mg таблетки*

Всяка таблетка съдържа 10 mg еналаприлов малеат (*enalapril maleate*)  
Помощно вещество: 124.6 mg лактоза монохидрат/таблетка.

*Енахексал 20 mg таблетки*

Всяка таблетка съдържа 20 mg еналаприлов малеат (*enalapril maleate*)  
Помощно вещество: 117.8 mg лактоза монохидрат/таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

*Енахексал 5 mg таблетки*

Елипсовидни, изпъкнали, бели с делителна черта и надпис от едната страна: EN 5  
Таблетката може да се дели на две равни дози.

*Енахексал 10 mg таблетки*

Елипсовидни, изпъкнали, червеникаво-кафяви, с делителна черта и надпис от едната страна: EN 10  
Таблетката може да се дели на две равни дози.

*Енахексал 20 mg таблетки*

Елипсовидни, изпъкнали, оранжеви, с делителна черта и надпис от едната страна: EN 20  
Таблетката може да се дели на две равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- Лечение на хипертония
- Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност



- Профилактика на симптоматична сърдечна недостатъчност при пациенти с асимптоматична левокамерна дисфункция (фракция на изтласкване на лявата камера  $\leq 35\%$ ) (виж точка 5.1)

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Абсорбцията на Енахексал не се влияе от приема на храна.

Дозировката трябва да се определя индивидуално спрямо профила на пациента (виж точка 4.4) и отговора на кръвното налягане.

### *Хипертония*

Обичайната начална доза е 5 mg до максимално 20 mg еналаприл, в зависимост от степента на хипертония и състоянието на пациента (виж по-долу). Енахексал се приема веднъж дневно. При умерена хипертония, препоръчителната начална доза е 5-10 mg. Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (т.е при бъбречна хипертония, дефицит на електролити или течности, сърдечна недостатъчност или тежка хипертония) може да се отчете рязко понижаване на кръвното налягане след първоначалната доза. При такива пациенти, препоръчителната начална доза е 5 mg или по-ниска и започването на терапията е най-добре да се извърши под стриктно лекарско наблюдение.

Предхождащо лечение с високи дози диуретици може да доведе до недостиг на циркулаторен обем и риск от хипотония при започването на лечение с еналаприл. Начална доза от 5 mg или по-ниска се препоръчва при такива пациенти. Ако е възможно, диуретици е добре да бъдат прекъснати за 2-3 дни преди започването на лечение с Енахексал. Необходимо е проследяване на бъбречната функция и стойностите на калий в серума.

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

### *Сърдечна недостатъчност/асимптоматична левокамерна дисфункция*

При лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност, Енахексал обикновено се прилага като допълнение към диуретици и, където е подходящо, към дигиталис и бета-блокери. Началната доза Енахексал при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или асимптоматична левокамерна дисфункция е 2,5 mg и трябва да се прилага само под стриктно лекарско наблюдение, за да се установи началния ефект върху кръвното налягане. При отсъствие или при успешно повлияване на симптоматична хипотония след започване на терапия с Енахексал при сърдечна недостатъчност, дозата трябва да бъде увеличена постепенно до обичайната поддържаща доза от 20 mg, прилагана еднократно или в два отделни приема, в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента. Това титриране на дозата трябва да се извърши за период от 2-4 седмици.

Максималната доза е 40 mg разпределена в два отделни приема.

### Таблица 1

*Препоръчително титриране на дозата Енахексал при пациенти със сърдечна недостатъчност/ асимптоматична левокамерна дисфункция*

Седмица	Дозировка mg/ден	
Седмица 1	Ден 1-3:	2,5 mg/ден* еднократно
	Ден 4-7:	5 mg/ ден в два отделни приема



Седмица 2	10 mg/ ден еднократно или в два отделни приема
Седмица 3 и 4	20 mg/ ден еднократно или в два отделни приема

\*Необходимо е повишено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция или приемащи диуретици (виж точка 4.4)

Кръвното налягане и бъбречната функция трябва да бъдат проследявани внимателно както преди, така и след започване на лечението с Енахексал (виж точка 4.4), тъй като е съобщавано за хипотония и (по-рядко) за последваща бъбречна недостатъчност. При пациенти лекувани с диуретици, дозата трябва да бъде намалена по възможност преди започване на терапията с еналаприл. Появата на хипотония след първоначалната доза еналаприл не означава, че същият ефект ще се прояви и по време на хронична терапия и не е причина да не се продължи лечението с лекарствения продукт. Също така трябва да се проследяват серумния калий и бъбречната функция.

#### Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция

По правило, интервалите между приемите на еналаприл трябва да бъдат удължени и/или дозаровката да бъде намалена.

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

\*виж точка 4.4

#### Пациенти на хемодиализа

Еналаприл се подава на диализа. Дозировката в дните без диализа трябва да се съобрази със стойностите на кръвното налягане.

#### Пациенти в старческа възраст

Дозировката трябва да се съобрази с бъбречната функция на пациента (виж точка 4.4).

#### Педиатрични пациенти

Има ограничен опит от клинични проучвания относно приложението на Енахексал при педиатрични пациенти с хипертония (виж точки 4.4, 5.1 и 5.2).

При пациенти, които могат сами да преглъщат таблетки, дозировката трябва да се прецени индивидуално според особеностите на пациента и повлияването на кръвното налягане. Препоръчителната начална доза е съответно 2,5 mg при пациенти с телесно тегло от 20 kg до 50 kg и 5 mg при пациенти с телесно тегло над 50 kg. Енахексал се приема веднъж дневно. Дозировката трябва да бъде съобразена с нуждите на пациента. Не трябва да се надвишава максималната доза от 20 mg/ден за пациенти с телесно тегло от 20 kg до 50 kg и 40 mg/ден за пациенти с телесно тегло над 50 kg (виж точка 4.4).

Енахексал не се препоръчва при новородени и педиатрични пациенти с нива на гломерулна филтрация < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, тъй като не са налични данни.

### 4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активната съставка, към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към други АСЕ-инхибитори
- минала анамнеза за ангиоедем, свързан с предишна терапия с АСЕ-инхибитори
- наследствен или идиопатичен ангиоедем
- бременност (виж точка 4.6)



- едновременното приложение на АСЕ-инхибитори – включително еналаприл или ангиотензин рецепторни антагонисти с алискирен при пациенти със захарен диабет тип II (вж. точки 4.5 Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин (RAS) с АСЕ-инхибитори, ангиотензин рецепторни антагонисти или с алискирен).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Енахексал не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### *Симптоматична хипотония*

Симптоматичната хипотония се наблюдава рядко при неусложнени пациенти с хипертония. При пациенти с хипертония, лекувани с еналаприл, симптоматична хипотония е по-вероятно да възникне, когато пациентът е обезводнен, напр. при терапия с диуретици, при безсолна диета, повръщане, диария или диализа (вжж точки 4.5 и 4.8). При пациенти със сърдечна недостатъчност – със или без съпътстваща бъбречна недостатъчност – е наблюдавана симптоматична хипотония. Това по-често се проявява при пациентите с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност като следствие от употребата на високи дози бримкови диуретици, с хипонатриемия или с функционална бъбречна недостатъчност. При тези пациенти терапията трябва да започне под наблюдение от лекар и пациентите трябва да се проследяват отблизо при всяка корекция на дозата на еналаприл и/или на диуретика. Подобни съображения се отнасят и за пациенти с исхемична болест на сърцето или цереброваскуларна болест, при които рязкото понижаване на кръвното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

При поява на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и ако е необходимо да му се приложи инфузия с физиологичен разтвор. Преходната хипотонична реакция не е контраиндикация за следващите дози, които обикновено може да бъдат прилагани без затруднение след като кръвното налягане веднъж се стабилизира след интравенозното вливане.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, е възможно допълнително понижаване на кръвното налягане от еналаприл. Този ефект е предвидим и обикновено не е причина за прекъсване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата и/или спиране на диуретика и/или спиране на приложението на еналаприл.

##### *Стеноза на аортна или митрална клапа/ хипертрофна кардиомиопатия*

Както при всички вазодилататори, АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с левокамерна клапна непроходимост или с обструкция на изходящия поток и да се избягват в случаите на кардиогенен шок и хемодинамично-значима обструкция.

##### *Бъбречна недостатъчност*

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 80 ml/min), началната доза еналаприл трябва да бъде съобразена с креатининовия клирънс на пациента (вжж точка 4.2), а след това да продължи в съответствие с отговора на пациента към терапията. Редовното проследяване на калий и креатинин са част от нормалните медицински дейности при тези пациенти.

Във връзка с еналаприл е съобщавано за бъбречна недостатъчност и то предимно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или предхождащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия. Разпозната навреме и подходящо лекувана, бъбречната недостатъчност, свързвана с терапията с еналаприл, обикновено е обратима.

При някои пациенти с хипертония без предхождащо явно бъбречно заболяване са измерени повишени стойности на урея и креатинин в кръвта, когато еналаприл е приеман едновременно с диуретик. В тези случаи може да се наложи намаляване на дозата на еналаприл и/или спиране



на диуретика. В тези случаи трябва да се обсъди и вероятността за скрита стеноза на реналната артерия (виж при “Реноваскуларна хипертония” по-долу).

Употребата на АСЕ-инхибитори – включително еналаприл или ангиотензин рецепторни антагонисти с алискирен трябва да се избягва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min) (вж. точка 4.5 Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин (RAS) с АСЕ-инхибитори, ангиотензин рецепторни антагонисти или с алискирен).

#### *Реноваскуларна хипертония*

Съществува повишен риск от понижаване на кръвното налягане и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек са лекувани с АСЕ-инхибитори. Спиране на бъбречната функция може да настъпи дори само при леки промени в стойностите на серумния креатинин. Терапията при такива пациенти трябва да започне под непосредствен лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране и наблюдение на бъбречната функция.

#### *Бъбречна трансплантация*

Липсва опит в лечението с еналаприл при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Затова лечението с еналаприл при такива пациенти не се препоръчва.

#### *Чернодробна недостатъчност*

В редки случаи АСЕ-инхибиторите са свързани със синдром, който започва с холестазна жълтеница или хепатит и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е известен. Пациентите, които приемат АСЕ-инхибитори и развият жълтеница или отчетливо повишение на чернодробните ензими трябва да спрат приема на АСЕ-инхибитор и да получат подходящото медицинско проследяване.

#### *Неутропения/агранулоцитоза*

При пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, е наблюдавана неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложнения рядко възниква неутропения. Еналаприл трябва да се използва с особено голямо внимание при пациенти със съпътстващо заболяване на съдовата система и съединителната тъкан, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол, прокаинамид или при комбинация от тези рискови фактори, особено ако има данни за предхождащо нарушение на бъбречната функция. Няколко такива пациенти са развили сериозни инфекции, които в няколко случая не са се повлияли и от интензивно антибиотично лечение. Ако еналаприл се прилага при такива пациенти, препоръчва се периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки като пациентите трябва да бъдат инструктирани да информират лекаря си за всеки признак на инфекция.

#### *Свърхчувствителност/ангионевротичен едем*

При пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително Енахексал, са били наблюдавани ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса. Те могат да се появят по всяко време при лечението. При тези случаи лечението с еналаприл трябва да бъде спряно незабавно и пациентът да бъде хоспитализиран до пълно отстраняване на симптомите преди изписването му.

Дори в случаите, когато отоците са ограничени само върху езика, без проява на респираторен дистрес, пациентите може да се нуждаят от продължително проследяване, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да се окаже недостатъчно.

Много рядко е съобщавано за фатален изход поради ангионевротичен едем, обхващаш ларинкса или езика. Пациенти, при които са засегнати езика, глотиса или ларинкса е по вероятно да имат оплаквания от дихателна непроходимост, особено такива с анамнеза за хирургична интервенция на дихателните пътища.



Когато има засягане на езика, глотиса или ларинкса, което много вероятно може да доведе до обструкция на дихателните пътища, навреме трябва да се приложи подходяща терапия, която може да включва подкожно приложение на разтвор на епинефрин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или осигуряване на проходимостта на въздухоносните пътища.

При чернокожи пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, са съобщавани по-често случаи на ангионевротичния едем в сравнение с не-чернокожи.

При пациенти с минала анамнеза за ангиоедем, несвързан с прием на АСЕ-инхибитори, може да съществува повишен риск от възникване на ангиоедем по време на лечение с АСЕ-инхибитор (виж също точка 4.3).

Пациенти, получаващи едновременно лечение с АСЕ-инхибитор и mTOR (ензим, таргетен за рапамицин при бозайници) инхибитор (напр. темсиролимуc, сиролимуc, еверолимуc) може да са с повишен риск от ангиоедем.

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

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

#### *Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация с хименоптера*

Рядко, пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизация с хименоптера венон (отрова от жило на оса), са развили животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са били избегнати чрез временно спиране на лечението с АСЕ-инхибитор преди всяка десенсибилизация.

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

Рядко, при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на LDL (липопротеин с ниска плътност) афереза с декстран сулфат, могат да възникнат животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати чрез временно спиране на лечението с АСЕ-инхибитори преди всяка афереза.

#### *Пациенти на хемодиализа*

Съобщавани са анафилактоидни реакции при пациенти, диализирани с *high-flux* диализатори (например AN 69®) и лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. При такива пациенти трябва да се обмисли прилагане на различен тип диализна мембрана или лечение с друг клас антихипертензивни средства.

#### *Хипогликемия*

Пациентите със захарен диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или с инсулин, трябва да са инструктирани да следят внимателно за хипогликемия при започване на прием на АСЕ-инхибитор, особено през първия месец на комбинираната терапия (виж точка 4.5).

#### *Кашлица*

Съобщава се за поява на кашлица при употреба на АСЕ-инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, постоянна и изчезва след спиране на приема. Кашлицата, предизвикана от АСЕ-инхибитори, трябва да се вземе под внимание като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

#### *Хирургия/анестезия*



При пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или по време на анестезия със субстанции, които предизвикват хипотония, еналаприл блокира образуването на ангиотензин II вторично на компенсаторното освобождаване на ренин. Ако възникне хипотония и се счита, че тя е резултат на този механизъм, състоянието може да се овладее чрез увеличаване на обем.

#### *Хиперкалиемия*

При някои пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително еналаприл, са наблюдавани повишени нива на серумния калий. Рискови за развитие на хиперкалиемия са пациентите с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (над 70 години), захарен диабет, интеркурентни състояния – в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и съпътстваща терапия с калий-съхраняващи диуретици (например спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта; или пациенти, приемащи други лекарствени продукти, водещи до повишаване на нивото на калий в серума (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий съдържащи заместители на солта особено от пациенти с нарушена бъбречна функция може да доведе до значително повишаване на нивото на серумния калий.

Хиперкалиемията може да доведе до тежки, понякога фатални аритмии. Ако се счита, че е уместно едновременно приложение на еналаприл и някоя от по-горе изброените съставки, те трябва да се използват с внимание и с често проследяване на концентрациите на калия в серума (вижте точка 4.5).

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

#### *Литий*

Едновременното приложение на литий и еналаприл най-общо не се препоръчва (виж точка 4.5).

#### Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин (RAS)

Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на АСЕ-инхибитори – включително еналаприл и други средства, блокиращи системата ренин-ангиотензин, каквито са ангиотензин рецепторни антагонисти или с алискирен (вж. точки 4.5 Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин (RAS) с АСЕ-инхибитори, ангиотензин рецепторни антагонисти или с алискирен).

#### *Педиатрична популация*

Опитът по отношение на ефикасността и безопасността при деца над 6 години с хипертония е ограничен. Липсва опит при другите индикации. Съществуват ограничени фармакокинетични данни при деца на възраст над 2 месеца (вижте също точки 4.2, 5.1 и 5.2). Еналаприл не се препоръчва за употреба при деца при други показания освен хипертония.

Еналаприл не се препоръчва при новородени и педиатрични пациенти с ниво на гломерулна филтрация  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , тъй като липсват данни (вижте точка 4.2).

#### *Етнически особености*

Както и останалите АСЕ-инхибитори, еналаприл е видимо по-малко ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при не-чернокожи, вероятно поради



по-високата честота на състояние с ниско ниво на ренин в популацията на чернокожи с хипертония.

#### *Лактоза*

Този лекарствен продукт съдържа лактоза и затова не трябва да се използва от пациенти с редки наследствени състояния на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция. Една таблетка съдържа по-малко от 200 mg лактоза.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин (RAS) с ACE-инхибитори, ангиотензин рецепторни антагонисти или с алискирен

Едновременната употреба на ACE-инхибитори, включително еналаприл, и други средства, въздействащи върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон, е свързана с повишен риск от хипотония, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция, в сравнение с монотерапията. Препоръчва се внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане при пациентите на еналаприл и други средства, въздействащи върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон (вижте точка 4.4).

Употребата на ACE-инхибитори – включително еналаприл или ангиотензин рецепторни антагонисти с алискирен трябва да се избягва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min) (вижте точка 4.4).

Едновременното приложение на ACE-инхибитори – включително еналаприл или ангиотензин рецепторни антагонисти с алискирен при пациенти със захарен диабет тип II е противопоказано (вижте точка 4.3).

##### Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

##### Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

ACE-инхибиторите намаляват загубата на калий, индуцирана от диуретиците. Калий-съхраняващи диуретици (например спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта могат да доведат до значително повишаване на серумния калий. Ако едновременната употреба е показана поради изявена хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на концентрациите на калий в серума (вижте точка 4.4).

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

##### Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предшествващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до намаляване на циркулаторния обем и до риск от хипотония при започването на лечение с еналаприл (вижте





точка 4.4). Хипотензивният ефект може да бъде намален чрез спиране на диуретика, увеличаване на циркулаторния обем или приема на сол, или като лечението с еналаприл се започва с ниски дози.

#### Други антихипертензивни средства

Едновременната употреба с други антихипертензивни средства може да усилва хипотензивния ефект на еналаприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

#### Литий

Има съобщения за обратимо повишаване на концентрацията на серумния литий и за токсичен ефект при едновременна употреба на литий с АСЕ-инхибитори. Едновременната терапия с тиазидни диуретици може допълнително да увеличи серумните концентрации на литий, а с това да увеличи и риска от интоксикация с литий по време на лечение с АСЕ-инхибитори. Употребата на еналаприл с литий не се препоръчва, но ако такава комбинация е наистина необходима, трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните концентрации на литий (вижте точка 4.4).

#### Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици/сънотворни средства

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

#### Нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС), включително ацетилсалицилова киселина $\geq 3$ g/ден

Нестероидните противовъзпалителни средства (НПВС), включително инхибиторите на COX-2 могат да намалят ефекта на диуретиците и другите антихипертензивни лекарствени продукти. Затова антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти или АСЕ-инхибиторите може да бъде отслабен от нестероидните противовъзпалителни средства (НПВС), включително инхибиторите на COX-2.

Едновременното приложение на НПВС (включително инхибиторите на COX-2), ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ-инхибиторите упражняват адитивен ефект върху повишаването на серумния калий и могат да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да възникне остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компроментирана бъбречна функция (пациенти в напреднала възраст или пациенти с намален циркулаторен обем, включително и такива, лекувани с диуретици). Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се има предвид евентуално проследяване на бъбречната функция при започване на комбинираната терапия, както и периодично след това.

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

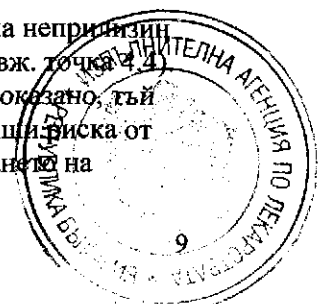
Пациентите, получаващи едновременно лечение с инхибитор на mTOR (напр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус) може да са с повишен риск от ангиоедем (вижте точка 4.4)

#### Злато

Рядко е съобщавано за нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, лекувани със злато за инжектиране (натриев оротиомалат) и едновременна терапия с АСЕ-инхибитор, включително еналаприл.

#### Инхибитори на неприлизин

Пациентите, получаващи едновременно АСЕ инхибитор и терапия с инхибитор на неприлизин (напр. сакубитрил, рацекадотрил), могат да бъдат с повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на еналаприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин и АСЕ инхибитор може да повиши риска от ангиоедем. Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приемането на



последната доза терапия 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).

#### Симпатомиметици

Симпатомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

#### Антидиабетни средства

По данни от епидемиологични проучвания едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и антидиабетни средства (инсулин, перорални антидиабетни средства) може да доведе до усилване на ефекта на намаляване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Тези прояви се оказват по-вероятни през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с нарушена бъбречна функция (вижте точка 4.4 и 4.8).

#### Алкохол

Алкохолът усилва хипотензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

#### Ацетилсалицилова киселина, тромболитици и бета-блокери

Еналаприл може безопасно да бъде прилаган едновременно с ацетилсалицилова киселина (в дози за сърдечно-съдова профилактика), тромболитици и бета-блокери.

#### Циклоспорин

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

#### Хепарин

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

#### Педиатрична популация

Проучвания върху лекарствените взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### *Бременност*

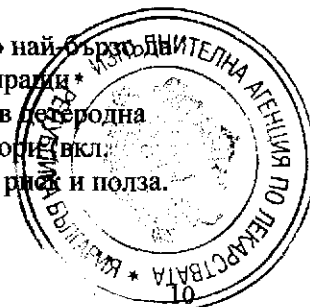
Еналаприл е противопоказан по време на бременност (вижте точка 4.3).

АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат фетална и неонатална морбидност и смъртност, ако се приемат от бременни жени. В световната литература са съобщени няколко десетки подобни случая.

Употребата на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързана с фетална и неонатална увреда, включваща хипотония, неонатална черепна хипоплазия, анурия, обратима или необратима бъбречна недостатъчност и смърт. Съобщено е също за олигохидрамнион, вероятно дължащ се на нарушена бъбречна функция на плода; в този случай олигохидрамниона е бил придружен от контрактури на крайниците на плода, лицево-черепни деформации и хипопластичен бял дроб.

Съобщавано е също за преждевременно раждане, интраутеринно забавяне на растежа и необлитерирал *ductus arteriosus*, въпреки че не е ясно дали се дължи на експозицията на АСЕ-инхибитора. В допълнение употребата на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността е свързана с потенциално повишен риск от малформации.

При установяване на бременност лечението с АСЕ-инхибитори трябва възможно най-бързо да бъде преустановено и редовно да се следи развитието на плода. При жени, планиращи бременност, не бива да се използват АСЕ-инхибитори (вкл. еналаприл). Жените в детеродна възраст трябва да бъдат предупреждавани за потенциалния риск и АСЕ-инхибитори (вкл. еналаприл) трябва да се предписва след внимателна преценка на индивидуалния риск и полза.



### *Кърмене*

Ограничени фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вижте точка 5.2). Въпреки че тези концентрации най-вероятно нямат клинично значение, употребата на еналаприл по време на кърмене не се препоръчва при преждевременно родени деца и през първите няколко седмици след раждането поради възможен риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради липса на достатъчно клиничен опит. В случаите на по-големи бебета приемът на еналаприл от кърмещата майка може да бъде обсъждан, ако това лечение е необходимо за майката и ако детето се наблюдава за поява на нежелани реакции.

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

При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да възникне виене на свят или лесна уморяемост.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани реакции са съобщени за еналаприл в клинични проучвания и постмаркетингов опит

Много чести	( $\geq 1/10$ )
Чести	( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )
Нечести	( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )
Редки	( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ )
Много редки	( $< 1/10\ 000$ )
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

#### *Нарушения на кръвта и лимфната система:*

Нечести: анемия (включително апластична и хемолитична анемия)

Редки: неутропения, понижаване на хемоглобина и хематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоза, потискане на костния мозък, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания

#### *Нарушения на ендокринната система*

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

#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

Нечести: хипогликемия (вижте точка 4.4)

#### *Психични нарушения*

Чести: депресия

Нечести: обърканост, раздразнителност, безсъние

Редки: нарушения на съня, необичайни сънища

#### *Нарушения на нервната система*

Много чести: замаяност

Чести: главоболие, синкоп, променен вкус

Нечести: сънливост, парестезии, вертиго

#### *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\*, по всяка вероятност вторично като следствие на особено тежка хипотония при високо рискови пациенти (вижте точка 4.4)

#### *Съдови нарушения*

Чести: хипотония (включително ортостатична хипотония)

Нечести: зачервяване на лицето, ортостатична хипотония

Редки: синдром на Рейно

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Много чести: кашлица

Чести: диспнея

Нечести: ринорея, възпалено гърло и дразнене в гърлото, бронхоспазъм/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 холестазен; хепатит, включващ некроза; холестаза (включително жълтеница)

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Чести: обриви, хиперсензитивен/ангионевротичен едем: има съобщения за ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса или/и ларинкса (вижте точка 4.4)

Нечести: диафореза, пруритус, уртикария, алоpecia

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

С неизвестна честота: Съобщено е за симптомо-комплекс, който може да включва някои или всички от следните нежелани реакции: повишена температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положителни титри за антинуклеарни антитела (ANA), ускорено СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Могат да възникнат кожни обриви, фоточувствителност или други дерматологични прояви.

#### *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 в мястото на приложение*

Много чести: астения

Чести: лесна уморямост

Нечести: общо неразположение, повишена температура

#### *Изследвания*



<u>Чести:</u>	хиперкалиемия, повишен серумен креатинин
<u>Нечести:</u>	повишение на уреята в кръвта, хипонатриемия
<u>Редки:</u>	повишени чернодробни ензими, повишен серумен билирубин

\*Честотата в клинични проучвания е сравнима с тази в контролните групи, приемащи плацебо или активна референтна субстанция.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“, № 8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

Има ограничени данни относно предозиране при хора. Най-значимите признаци на предозиране, известни за сега са тежка хипотония (започва около шест часа след поглъщане на таблетката), с едновременна блокада на системата ренин-ангиотензин, и ступор. Допълнителни симптоми, свързани с предозиране на АСЕ-инхибитори, могат да бъдат циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, напрегнатост и кашлица.

Има съобщения за серумни концентрации на еналаприл 100 и 200 пъти по-високи от обичайните след терапевтична доза в следствие на поглъщане съответно на 300 mg и 440 mg еналаприл.

Препоръчителната терапия на предозирането е интравенозно вливане на обикновен физиологичен разтвор. Ако се развие хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в положение както при шок. Ако са налични, може да се обмисли третиране с инфузия на ангиотензин II и/или катехоламини. Ако приемът на таблетките е бил наскоро, могат да се предприемат мерки за елиминирането на еналаприл малеат (напр. повръщане, стомашна промивка, приложение на адсорбенти и натриев сулфат).

Еналаприлат може да се очисти от кръвообращението чрез хемодиализа (виж точка 4.4). При терапевтично-резистентна брадикардия е показано поставянето на пейсмейкър. Необходимо е непрекъснато проследяване на жизнените показатели, серумните електролити и креатинин.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

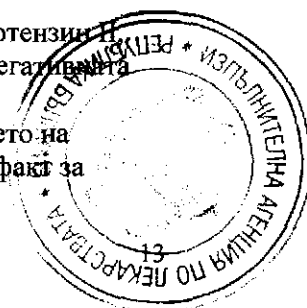
Фармакотерапевтична група: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори)

АТС код: C09AA02

Енахексал (еналаприлов малеат) е малеатова сол на еналаприл добиван от 2 аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ) е пептидил дипептидаза, катализираща превръщането на ангиотензин I до вазоконстриктора ангиотензин II. След абсорбция, еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който инхибира АСЕ.

Инхибирането на АСЕ довежда до намалено образуване на вазоконстриктора ангиотензин II, което води до повишена активност на плазмения ренин (поради премахването на негативната обратна връзка на ренновата секреция) намалена алдостеронова секреция.

АСЕ е идентичен с кининаза II. Така Енахексал може да потисне също разграждането на брадикинин, потенциален вазоконстрикторен пептид. Все пак, значението на този факт за терапевтичния ефект на Енахексал допълнително ще се изяснява.



Макар, че се смята че механизмът по който Енахексал намалява кръвното налягане е предимно чрез потискане на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, Енахексал проявява антихипертензивния си ефект дори при пациенти с хипертония и нисък ренин.

Прилагането на Енахексал при пациенти с хипертония намалява кръвното налягане – в легнало и в изправено положение, без да предизвика компенсаторно повишаване на сърдечната честота. Рядко възниква симптоматична постурална хипотония. При някои пациенти, достигането на оптимална редукция на кръвното налягане може да изиска няколко седмици лечение. Рязкото спиране на Енахексал не е свързано с бързо повишаване на кръвното налягане.

Ефективно потискане на действието на АСЕ обикновено настъпва 2-4 часа след пероралното приложение на единична доза еналаприл. Начален антихипертензивен ефект е бил наблюдаван през първия час след перорално приложение, а максималният ефект се постига след 4 до 6 часа. Продължителността на ефекта е дозозависима. Все пак, при препоръчителните дози, антихипертензивния ефект и хемодинамичния ефект продължават поне 24 часа.

При хемодинамични проучвания при пациенти с есенциална хипертония, понижаването на кръвното налягане е било съпроводено от намаляване на периферното артериално съпротивление и повишаване на ударния обем, само с лека промяна в сърдечната честота. При прием на Енахексал е наблюдавано повишаване на бъбречния кръвоток, нивото на гломерулна филтрация остава непроменено. Няма данни за задръжка на натрий или течности. При пациенти с ниска гломерулна филтрация преди лечението с еналаприл, обаче, обикновено има повишение на нивата.

При краткосрочни клинични проучвания при диабетици и не диабетици с бъбречно заболяване е наблюдавано намаляване на албуминурията и екскрецията на IgG и общ белтък в урината след прилагане на еналаприл.

Когато се прилага заедно с тиазидни диуретици антихипертензивния ефект на Енахексал е най-малко адитивен. Енахексал може да намали или да предотврати развитието на тиазид-индуцирана хипокалиемия.

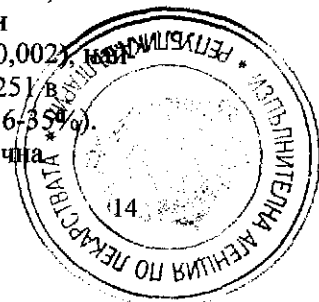
При пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с дигиталис и диуретици, лечението (перорално или интравенозно) с еналаприл е свързано с намаляване на периферното съдово съпротивление и кръвното налягане. Ударният обем се увеличава, докато сърдечната честота намалява при пациенти с обичайно ускорена сърдечна дейност. Белодробното капилярно налягане също е понижено. Поносимостта към натоварване и тежестта на сърдечна недостатъчност (според критериите на NYHA (New York Heart Association) са подобрени. Тези действия продължават и при хронично лечение.

При пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност, еналаприл забавя прогресивната сърдечна дилатация/уголемяването и инсуфициенцията, както се вижда от намалените крайни левокамерни диастолни и систолни обеми и подобрената фракция на изтласкване.

Едно мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (SOLVD профилактично проучване) оценява популация с асимптоматична левокамерна дисфункция (LVEF < 35%). 4,228 са били рандомизирани да получат или плацебо (n = 2,117) или еналаприл (n = 2,111). В плацебо групата 818 пациента са имали сърдечна недостатъчност или са починали (38,6%), спрямо 630 в групата на еналаприл (29,8%) (намаление на риска: 29%; 95% CI: 21-36%; p < 0,001). 518 пациента в плацебо групата (24,5%) и 434 в групата на еналаприл (20,6%) са починали или са били хоспитализирани поради нововъзникнала или влошена сърдечна недостатъчност (намаление на риска: 20%; 95% CI: 9-30%; p < 0,001).

Едно мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (SOLVD терапевтично проучване) оценява популация със симптоматична сърдечна недостатъчност в резултат на систолна дисфункция (EF < 35%). 2,569 приемащи конвенционална терапия за сърдечна недостатъчност произволно са били разпределени да приемат или плацебо (n = 1,284) или еналаприл (n = 1,285). В плацебо групата е имало 510 смъртни случая (39,7%) в сравнение с 452 в групата на еналаприл (35,2%) (намаление на риска: 16%; 95% CI: 5-26%; p < 0,0036).

Смъртните случаи в плацебо групата поради сърдечно-съдови причини са били 461, и съответно 399 в групата на еналаприл (намаление на риска: 18%; 95% CI: 6-28%; p < 0,002). Вече в резултат на намален брой починали от прогресивна сърдечна недостатъчност (251 в плацебо групата спрямо 209 в групата на еналаприл, намаление на риска 22%, 95% CI: 6-39%). По-малко пациенти са починали или са били хоспитализирани поради влошена сърдечна



недостатъчност (736 в плацебо групата и 613 в групата на еналаприл; намаление на риска 26%; 95% CI: 18-34%;  $p < 0,0001$ ). Най-общо в клиничното проучване SOLVD при пациенти с левокамерна дисфункция, еналаприл намалява риска от инфаркт на миокарда с 23% (95% CI: 11-34%;  $p < 0,001$ ) и намалява риска от хоспитализация поради нестабилна ангина пекторис с 20% (95% CI: 9-29%;  $p < 0,001$ ).

Има ограничени данни от приложението на еналаприл при педиатрични пациенти на възраст над 6 години с хипертония. В клинично проучване, обхващащо 110 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 16 години с телесна маса  $\geq 20$  kg и ниво на гломерулна филтрация  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, пациентите с тегло  $< 50$  kg са приемали или 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg еналаприл дневно, а пациентите с тегло  $\geq 50$  kg са приемали 1,25 mg, 5 mg или 40 mg еналаприл дневно. Приемът на еналаприл веднъж дневно намалява кръвното налягане по дозозависим механизъм. Дозозависимият антихипертензивен ефект на еналаприл е бил наблюдаван във всички подгрупи (възраст, скала на Танер, пол, раса). Най-ниските проучвани дози 0,625 mg и 1,25 mg, отговарящи на средно 0,02 mg/kg/ден, обаче, изглежда че не осигуряват съществен антихипертензивен ефект. Максималната проучвана доза е била 0,58 mg/kg/ден (до 40 mg). Профилът на нежеланите реакции при педиатрични пациенти не се отличава от този при възрастните.

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 АРБ.

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

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или 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 АРБ.

ACE инхибитори и АРБ следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия (вж. точка 4.4).

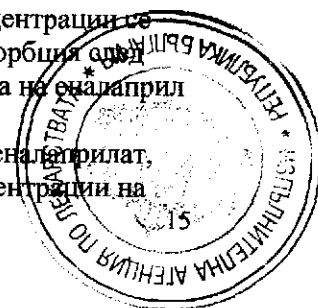
ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или АРБ при пациенти със 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.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Приложен перорално, еналаприл се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на 1 час. По данни от екскрецията в урината, степента на абсорбция след перорално приложение на таблетка еналаприл е приблизително 60%. Резорбцията на еналаприл не се повлиява от наличието на храна в стомашно-чревния тракт.

След абсорбция, пероралният еналаприл бързо и интензивно се хидролизира до еналаприлат, мощен инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим. Пикови плазмени концентрации на



еналаприлат се отчитат приблизително 4 часа след перорално приложена доза от една таблетка еналаприл. Ефективният кумуляционен полуживот на еналаприлат след многократно приложение е 11 часа. При доброволци с нормална бъбречна функция, стабилни серумни концентрации еналаприлат са достигнати след приблизително 4 дни лечение.

#### Разпределение

В диапазона на концентрации, които се използват за лечебна цел, свързането на еналаприл с плазмените протеини при човека не надхвърля 60%.

#### Биотрансформация

Освен превръщането в еналаприлат, няма други данни за значими метаболитни промени при еналаприл.

#### Елиминиране

Екскрецията на еналаприлат е предимно чрез бъбреците. Принципните компоненти в урината са еналаприлат около 40% от дозата, и непроменен еналаприл (около 20%).

#### Нарушена бъбречна функция

Експозицията на еналаприл и еналаприлат е повишена при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40-60 ml/min), непроменливата фаза на AUC на еналаприл е приблизително два пъти по-висока отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция след приложение на 55 mg/ден. При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min), AUC се увеличава 8кратно. Ефективният полуживот на еналаприлат след многократно приложение е удължен при този вид бъбречна недостатъчност и времето за достигане на непроменливата фаза е удължено (виж точка 4.2).

Еналаприлат може да се очисти от общото кръвообращение чрез хемодиализа. Диализният клирънс на еналаприлат е 62 ml/min.

#### Деца и подрастващи

Проведено е фармакокинетично проучване с различни дози при 40 пациента с хипертония, от мъжки и женски пол, на възраст от 2 месеца до 16 години след перорално приложение на 0,07-0,14 mg/kg еналаприлов малеат/ ден. Няма съществени различия във фармакокинетиката на еналаприлат при децата в сравнение с наличните данни при възрастни. Данните показват увеличение на AUC (отнесено към доза телесно тегло) с увеличаване на възрастта; увеличение на AUC, обаче, не е наблюдавано когато данните се съотнасят към телесна повърхност. В непроменливата фаза, ефективният полуживот за акумулиране на еналаприлат е 14 часа.

#### Кърмене

След еднократна перорална доза от 20 mg при жени пост партум, средното пиково ниво на еналаприл в млякото е 1,7  $\mu\text{g/l}$  (с разлика от 0,54 до 5,9  $\mu\text{g/l}$ ) измерено на 4 до 6 часа след приложение. Средното пиково ниво на еналаприлат е 1,7  $\mu\text{g/l}$  (с разлика от 1,2 до 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); пиковите стойности са отчетени по различно време през 24 часовия период. Като се вземат под внимание данните за пиковите нива в млякото, очакваното максимално количество преминаващо в организма на интензивно кърмено бебе би трябвало да бъде 0,16% от майчината доза, адаптирана спрямо теглото. Жена, която е приемала еналаприл 10 mg/ ден в продължение на 11 месеца е имала пикови концентрации на еналаприл в кърмата 2  $\mu\text{g/l}$  четири часа след приема и пикови концентрации на еналаприлат 0,75  $\mu\text{g/l}$  девет часа след приема. Общото измерено количество еналаприл и еналаприлат в майчиното мляко по време на 24-часов период е било съответно 1,44  $\mu\text{g/l}$  и 0,63  $\mu\text{g/l}$ . Еналаприлат не се е откривал в кърмата ( $< 0,2$   $\mu\text{g/l}$ ) 4 часа след еднократна доза от 5 mg при една кърмеща майка и след еднократна доза от 10 mg при други две кърмещи жени; не са установени нивата на еналаприл.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни, основаващи се на конвенционални проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал, не





показват особен риск за човека. Проучванията за репродуктивна токсичност показват, че еналаприл не оказва влияние върху фертилността и репродуктивните възможности при плъхове и не е тератогенен. В едно проучване, при което на женски плъхове е прилаган еналаприл от момента на чифтосването до края на бременността, е наблюдавано увеличение на смъртността при родените малки по време на кърменето. Активното вещество преминава през плацентата и се секретира в кърмата. АСЕ-инхибиторите като цяло се смятат за фетотоксични (причиняват увреждане и/или смърт на плода) когато се прилагат през 2-ри или 3-ти триместър.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Енахексал 5 mg таблетки

Хипролоза  
Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Магнезиев стеарат  
Натриев хидроген карбонат  
Талк

#### Енахексал 10 mg таблетки

Натриев хидроген карбонат  
Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Талк  
Магнезиев стеарат  
Железен (III) оксид (E 172)

#### Енахексал 20 mg таблетки

Натриев хидроген карбонат  
Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Талк  
Магнезиев стеарат  
Железен (III) оксид (E 172)  
Железен (III) хидроксид оксид (E 172)

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

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

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери алуминий/алуминий.

Оригинална опаковка, съдържаща 30, 50 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

Неизползвания продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Hexal AG  
Industriestrasse 25, D-83607Holzkirchen, Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

*Енахексал 5 mg таблетки -20010634*

*Енахексал 10 mg таблетки -20010635*

*Енахексал 20 mg таблетки -20010636*

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

Първо разрешаване: 18 Юни 2001

Подновяване: 24 Октомври 2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2019

