

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ... <u>2020806/07</u>
<b>НА ПРОДУКТА</b> <u>В6/М7/М7-607/0-11</u>
Разрешение № .....
Одобрение № ..... <u>03-10-2022</u>

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ренаприл 5 mg таблетки  
Renapril 5 mg tablets

Ренаприл 10 mg таблетки  
Renapril 10 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg или 10 mg еналаприлов малеат (enalapril maleate).

Помощно вещество с известно действие: лактоза (93,5% от състава на Ludipress)

Всяка таблетка от 5 mg съдържа 114 mg Ludipress, което се равнява на приблизително 106,6 mg лактоза.

Всяка таблетка от 10 mg съдържа 163 mg Ludipress, което се равнява на приблизително 152,4 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Описание:

Ренаприл 5 mg - кръгли плоски таблетки с диаметър 7 mm и делителна черта от едната страна, с бял или почти бял цвят.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Ренаприл 10 mg - кръгли плоски таблетки с диаметър 8 mm и делителна черта от едната страна, с бял или почти бял цвят.

Таблетката може да бъде разделена 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 асимптомна дисфункция на лява камера (фракция на изтласкване  $\leq 35\%$ ).



## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Дозата се определя индивидуално в зависимост от състоянието на пациента (вж. точка 4.4) и повлияването на артериалното налягане.

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

### Хипертония

Началната доза е 5 до максимално 20 mg в зависимост от степента на хипертонията и състоянието на пациента. Ренаприл се приема веднъж дневно. При лека степен на хипертония, препоръчителната начална доза е 5 до 10 mg дневно. При пациентите със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (напр. реноваскуларна хипертония, соливи и/или обемен дефицит, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) може да настъпи ексцесивно понижаване на кръвното налягане след приложение на първата доза. При такива пациенти е препоръчително началната доза да бъде 5 mg или по-ниска и започването на лечението да се извършва под медицински контрол.

В случаи на предхождащо лечение с високи дози диуретици може да настъпи обемен дефицит и да се появи симптоматична хипотония при започване на лечение с еналаприл. При такива пациенти е препоръчително началната доза да бъде 5 mg или по-ниска. Ако е възможно, диуретичната терапия трябва да бъде преустановена 2 - 3 дни преди началното приложение на еналаприл. Бъбречната функция и серумния калий трябва да бъдат мониториранни.

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

### Сърдечна недостатъчност/Асимптомна дисфункция на лявата камера

При лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност, еналаприл се използва като допълнение към диуретици и където е подходящо към дигиталисови гликозиди или бета-блокери. Началната доза еналаприл при пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност или асимптомна дисфункция на лявата камера е 2,5 mg един път дневно и тя трябва да се прилага под строг медицински контрол за оценка на началния ефект върху кръвното налягане. При отсъствие на симптоматична хипотония или след ефективното ѝ овладяване, след започване на терапията с еналаприл при сърдечна недостатъчност, дозата трябва да се увеличава постепенно до достигане на обичайна поддържаща доза от 20 mg, приемана еднократно или разделена на два приема според поносимостта на пациента. Това титриране на дозата е препоръчително да се прави в рамките на две до четири седмици. Максималната доза е 40 mg дневно, разделена в два приема.

Препоръчителен режим за титриране на еналаприл при пациенти със сърдечна недостатъчност/асимптомна дисфункция на лява камера

Седмица	Доза mg/дневно
Седмица 1	Ден 1 до 3: 2,5 mg/дневно* еднократно Ден 4 до 7: 5 mg/дневно в два отделни приема
Седмица 2	10 mg/дневно еднократно или в два отделни приема
Седмици 3 и 4	20 mg/дневно еднократно или в два отделни приема

\* Специално внимание трябва да се обърне на пациенти с увредена бъбречна функция или приемане на диуретици (вж. точка 4.4)



Артериалното налягане и бъбречната функция трябва да бъдат проследявани внимателно както преди, така 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 им трябва да се понижи, ако е възможно, още преди започване на терапията с еналаприл. Появата на хипотония след прилагане на начална доза еналаприл не означава, че хипотония ще възникне при по-нататъшната терапия с еналаприл и не налага прекратяване на започнатото лечение. Необходимо е също така да бъде проследявано нивото на серумния калий и бъбречната функция.

#### Дозировка при бъбречна недостатъчност

При пациенти с увредена бъбречна функция терапията трябва да започва с по-ниска доза и/или при удължени интервали между приемите, като това се съобразява с креатининовия клирънс и се провежда при чест физикален и лабораторен контрол.

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*

\* Вижте точка 4.4. Еналаприлат се отстранява чрез диализа. Дозата през дните без хемодиализа трябва да се адаптира в зависимост от промените в кръвното налягане.

#### Старческа възраст

Дозата трябва да бъде в съответствие с бъбречната функция на пациентите в старческа възраст (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

При пациенти, които могат да поглъщат таблетки, дозата трябва да се определя индивидуално според профила на пациента и отговора на кръвното налягане. Препоръчителната начална доза е 2,5 mg при пациенти с тегло 20 до < 50 kg и 5 mg при пациенти с тегло ≥ 50 kg. Еналаприл се прилага веднъж дневно. Дозата трябва да се коригира спрямо нуждите на пациента до максимално 20 mg дневно при пациенти с тегло 20 до < 50 kg и 40 mg при пациенти с тегло ≥ 50 kg (вж. точка 4.4).

Еналаприл не се препоръчва при новородени и при педиатрични пациенти със степен на гломерулна филтрация < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, поради липса на данни за ефективност и безопасност при тази група пациенти.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

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

### 4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към еналаприлов малеат, към някое от помощните вещества или към други АСЕ-инхибитори.
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предходна терапия с АСЕ-инхибитори.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Ренаприл с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).



- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Еналаприл 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

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена форма на хипертония. По-голяма е вероятността за развитие на симптоматична хипотония при хипертоници получаващи еналаприл, които имат обемен дефицит, напр. при диуретична терапия, диета с ограничение на готварската сол, диализа, диария или повръщане (вж. точки 4.5 и 4.8). Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност със или без бъбречна недостатъчност. По-вероятно е тя да се появи при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, както и да бъде обусловена от високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. Поради риск от внезапен рязък спад на артериалното налягане при тези групи пациенти, терапията трябва да започне под лекарско наблюдение и пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно при промяна в дозата на еналаприл и/или на диуретика. Същото трябва да се има предвид и при пациенти страдащи от исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които резкият спад на артериалното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или до мозъчно-съдов инцидент.

В случай на поява на рязък спад на кръвното налягане е необходимо пациентът да се постави в хоризонтално положение и при нужда да се приложи интравенозно физиологичен разтвор. Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за продължаване на лечението с еналаприл в адекватна доза след възстановяване на обема и нормализиране на кръвното налягане.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да настъпи допълнително понижаване на кръвното налягане при употреба на еналаприл. Този ефект е очакван и обикновено не става причина за прекъсване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична може да се наложи редуциране на дозата и/или спиране на диуретика и/или на еналаприл.

##### Аортна стеноза/Хипертрофична кардиомиопатия

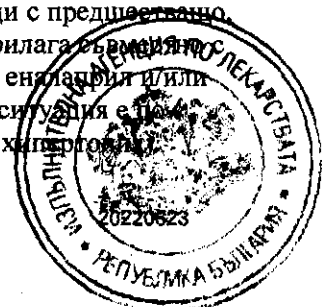
Както всички вазодилататори, АСЕ-инхибиторите трябва да се използват внимателно при пациенти с обструкция на клапния и изходния кръвоток на лява камера, като не е желателно тяхното приложение при кардиогенен шок и при хемодинамично значима обструкция.

##### Увреждане на бъбречната функция

В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 80 ml/min) началната доза на еналаприл трябва да бъде коригирана съгласно креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2) и след това според индивидуалния отговор на пациента към лечението. При тези пациенти е нормална практика да бъдат редовно проследявани калият и креатининът.

Има съобщения за бъбречна недостатъчност при употребата на еналаприл, главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия. Ако се разпознае навреме и се лекува подходящо, бъбречната недостатъчност, свързана с приложение на еналаприл, обикновено е обратима.

Възможно е повишение на кръвната урея и креатинина в кръвта при хипертоници с предшестващо, но неизявено бъбречно увреждане, което се среща по-често, ако еналаприл се прилага съвместно с диуретик. При тези пациенти е възможно да се наложи понижаване на дозата на еналаприл и/или преустановяване на диуретичната терапия. Възможността да се наблюдава тази ситуация е по-висока при неизявена стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4 Реновазална хипертония).



### Реновазална хипертония

Съществува повишен риск от развитие на хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или артериална стеноза на единствен функциониращ бъбрек се лекуват с АСЕ инхибитори. Загуба на бъбречната функция може да настъпи дори при минимални 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.

### Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ инхибиторите са били свързани със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) фатален изход. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите получаващи АСЕ инхибитори, които развиват иктер или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението с АСЕ инхибитора и след това тяхното състояние да бъде проследено от лекар.

### Неутропения/Агранулоцитоза

При пациенти, лекувани с 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 тежки инфекции, които в редки случаи не се повлияват от интензивно антибиотично лечение. Ако еналаприл се прилага на такива пациенти, препоръчва се периодично да се контролират нивата на белите кръвни клетки (левкоцитите), и пациентите трябва да бъдат уведомени, че следва да съобщават всяка проява на инфекция.

### Свърхчувствителност/Ангиоедем

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса е наблюдаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, в това число с еналаприл. Това може да се появи по всяко време на лечението. В тези случаи лечението се преустановява незабавно и се прилага подходяща терапия и проследяване до пълно изчезване на симптомите. Дори в случаите на ограничен оток само на езика, без респираторен дистрес, при пациентите може да се налага продължително наблюдение, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Има съобщения за много редки фатални случаи на ангиоедем асоцииран с ларингеален едем или едем на езика. При пациентите със засягане на езика, глотиса или ларинкса има по-голяма вероятност от обструкция на дихателните пътища, особено при тези, които са претърпели оперативна белодробна интервенция.

При оток с ангажиране на езика, глотиса или ларинкса е възможно да настъпи остра обструкция на дихателните пътища и в такива случаи е необходима незабавна терапия: подкожно прилагане на разтвор на адреналин разтвор 1:1 000 (0,3 до 0,5 ml) и/или предприемане на необходимите мерки за освобождаване на дихателните пътища.

Чернокожите пациенти са с повишен риск от развитие на ангиоедем при лечение 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 (вж. също точка 4.3).

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 еналаприл 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. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) 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. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

#### Анафилактоидни реакции при десензибилизация

Рядко при пациенти получаващи АСЕ инхибитори по време на десензибилизираща терапия с отрова от *hymenoptera* могат да се развият животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати, като терапията с АСЕ инхибитори временно се прекрати преди всяка десензибилизация.

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

Рядко, пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции по време на LDL (Low Density Lipoproteins – липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат. Тези реакции се избягват чрез временно прекъсване терапията с АСЕ инхибитори преди всяка афереза.

#### Пациенти на хемодиализа

Анафилактоидни реакции са наблюдавани при пациенти, подложени на диализа с високо-пропускливи мембрани (напр. AN 69) и лекувани едновременно с АСЕ инхибитори. При тези пациенти би трябвало да се обсъди използването на друг вид диализни мембрани или на друг клас антихипертензивни средства.

#### Хипогликемия

Пациентите с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, трябва да бъдат внимателно проследявани по отношение на гликемичния контрол през първия месец от комбинираната терапия с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

#### Кашлица

При лечение с АСЕ инхибитори е възможна появата на кашлица. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, продължителна и изчезва след преустановяване на лечението. Предизвиканата от АСЕ инхибитори кашлица трябва да се има предвид в диференциалната диагноза на кашлицата.

#### Хирургия/Анестезия

Възможна е появата на хипотония при пациенти, подложени на големи хирургични интервенции и лекувани с еналаприл. Това се дължи на блокиране на вторичното образуване на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин по време на големи хирургични операции и/или при използване на анестетици, които могат да предизвикат хипотония. При настъпване на хипотония по този механизъм тя може да се коригира с възстановяване на обема.



### Хиперкалиемия

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 ко-тримоксазол, 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

Комбинирането на литий и еналаприл по принцип не се препоръчва (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.

### Педиатрична популация

Има ограничен опит по отношение на ефективността и безопасността при приложение на деца с хипертония, на възраст >6 години, и никакъв опит при останалите показания. Налични са ограничени фармакокинетични данни при деца на възраст над 2 месеца (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2). Не се препоръчва употребата на еналаприл при деца с диагнози различни от хипертония. Еналаприл не се препоръчва при новородени и при педиатрични пациенти със степен на гломерулна филтрация < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), поради липса на данни при тези групи пациенти (вж. точка 4.2).

### Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Ако все пак терапията с АСЕ инхибитор се смята за наложителна, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на друго алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е необходимо се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

### 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 ниско ренининова хипертония при чернокожите пациенти.

### Помощни вещества

#### Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълна или частична лактаза недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство..



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

##### Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 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. точка 4.4).

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

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE 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).

##### Калий съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта

Въпреки че, серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с това лекарство, е възможно да възникне хиперкалиемия. Използването на калий съхраняващи диуретици (спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, може да доведе до значително увеличаване на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато това лекарство се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и ко-тримоксазол (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 едновременната употреба на тези продукти е наложителна, те трябва да се прилагат внимателно и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

##### Циклоспорин

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

##### Хепарин

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

##### Диуретици (тиазидни или бримкови)

Предходно лечение с високи дози диуретици може да предизвика понижаване на обема на течности и повишен риск от развитие на хипотензия при започване на терапия с еналаприл (вж. точки 4.2 и 4.4). Хипотензивните ефекти могат да бъдат редуцирани чрез прекратяване на терапията с диуретик, чрез повишаване на приема на течности или сол или чрез приложение на по-ниска начална доза еналаприл.

##### Други антихипертензивни продукти

Едновременната употреба с други антихипертензивни продукти може да засили хипотензивния ефект на еналаприл. Едновременното приложение с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилатори, може да засили понижаването на кръвното налягане.





### Литий

Обратимо покачване на серумните литиеви концентрации и на токсичността му са наблюдавани при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици заедно с АСЕ инхибиторите може да предизвика допълнително покачване в нивата на лития и да увеличи риска от литиева токсичност. Поради това едновременното приложение на литий с еналаприл не е препоръчително, но ако все пак това е наложително, необходим е внимателен контрол на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).

### Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици/Наркотични средства

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

### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2 (СОХ-2)

НСПВС, включително селективните СОХ-2 инхибитори могат да понижат ефекта на диуретиците и други антихипертензивни средства. Следователно антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ инхибитори може да бъде намален от НСПВС, включително селективните СОХ-2 инхибитори.

Едновременното приложение на НСПВС (включително СОХ-2 инхибитори) и АСЕ инхибиторите проявяват адитивен ефект върху повишаване на серумния калий, което може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Това обикновено е обратимо. В редки случаи, може да се развие остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция (като пациенти в старческа възраст или дехидратирани пациенти, включително такива на диуретична терапия). Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и е необходим контрол на бъбречната функция след започване на придружаващата терапия и на регулярни интервали след това.

### Злато

Нитритоидни реакции (симптоми, включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и ниско кръвно налягане) са докладвани рядко при пациенти на лечение с инжекционна форма, съдържаща злато (sodium aurothiomalate) и съпътстваща терапия с АСЕ инхибитори, включително и еналаприл.

### Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

### Антидиабетни продукти

Епидемиологични изследвания показват, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални антидиабетни средства) може да предизвика повишаване на хипогликемизиращите ефекти с риск от развитие на хипогликемия. Този феномен изглежда, че е по-чест през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8).

### Алкохол

Алкохолът засилва хипотензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

### Ацетилсалицилова киселина, тромболитици и бета-блокери

Еналаприл може безопасно да се комбинира с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици и бета-блокери.

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.



#### 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Употребата на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказна (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, но все пак не може да се изключи известно повишение на този риск. При пациентките, при които продължаване на започнатото лечение с АСЕ-инхибитор се смята за наложително е необходимо, при планиране на бременност, да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна с установен профил на безопасност по време на бременност.

Ако се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Приложението на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Наблюдаваната при майката олигохидроамниоза, вероятно поради понижена фетална бъбречна функция, може да доведе до контрактура на крайниците, краниофациални деформации и хипоплазия на белия дроб.

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

Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### Кърмене

Ограничените фармакокинетични данни демонстрират много ниски концентрации в майчиното мляко (вж. точка 5.2). Въпреки, че тези концентрации вероятно са клинично незначими, употребата на еналаприл по време на кърмене не се препоръчва при преждевременно родени деца и през първите няколко седмици след раждането, поради потенциален риск от кардиоваскуларни и бъбречни ефекти и поради недостатъчен клиничен опит. При по-големи кърмачета употребата на еналаприл 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 и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появи замаяване или обща отпадналост.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Наблюдавани са следните нежелани реакции с еналаприл при клинични проучвания и постмаркетингов опит:



Системо-органен клас	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			анемия (включително апластична и хемолитична)	неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопения, агранулоцитоза, потискане на костния мозък, панцитопения, лимфаденопатия, аутоимунни заболявания		
Нарушения на ендокринната система						синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето			хипогликемия (вж. точка 4.4)			
Психични нарушения		депресия	обърканост, нервност, безсъние	необичайни сънища, нарушения на съня		
Нарушения на нервната система	замайване	главоболие, синкоп, променен вкус	сънливост, парестезии, вертиго			
Нарушения на очите	замъглено зрение					
Нарушения на ухото и лабиринта			шум в ушите			
Сърдечни нарушения		болка в гърдите, ритъмни нарушения, стенокардия, тахикардия	палпитации, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент*, вероятно вследствие на ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4)			
Съдови нарушения		хипотония (вкл. ортостатична хипотония)	зачервяване на лицето, ортостатична	феномен на Raynaud		



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	кашлица	диспнея	хипотония назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм/астма	белодробни инфилтрати, ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония		
Стомашно-чревни нарушения	гадене	диария, коремна болка	илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, констипация, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва	стоматит/афтозни улцерации (язви), глосит	интестинален ангиоедем	
Хепатобиллярни нарушения				чернодробна недостатъчност, хепатит – хепатоцелуларен или холестатичен, хепатит включващ чернодробна некроза, холестаза (вкл. жълтеница)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, свръхчувствителност/ангионевротичен едем: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4).	диафореза, сърбеж, уртикария, алопеция	еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, екسفолнативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пемфигус, еритродерма		Докладван е комплекс, който включва някои или всички от следните симптоми - повишена температура, серозит, васкулит, мигалгия/миозит, артралгия/артрит, положителни ANA, ускорена утайка, еозинофилия и левкоцитоза. Може да се появи обрив, фоточувствителност или други кожни



						прояви
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			мускулни крампи			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия	олигурия		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			импотентност	гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения	умора	общо неразположение, висока температура			
Изследвания		хиперкалиемия, повишен серумен креатинин	повишена кръвна урея, хипонатриемия	повишени стойности на чернодробните ензими, повишени стойности на серумния билирубин		

\* Честотата на тези събития е била сравнима с тази на групите на плацебо и на активна контрола при клинични изпитвания.

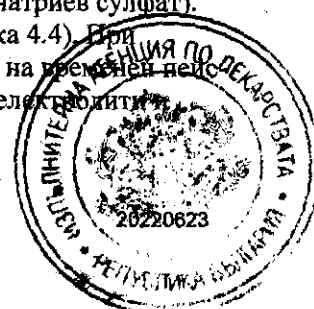
#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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 чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9. Предозиране**

Има ограничени данни относно предозиране при хора. Най-значимите симптоми, предизвикани от предозиране са изразена хипотония, започващи около 6 часа след приема на таблетките, вследствие на блокиране на ренин-ангиотензиновата система и ступор. Симптомите свързани с предозиране с ACE инхибитори могат да включват циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, тревожност, кашлица. Серумни нива на еналаприл от 100 до 200 пъти над тези при стандартна дозировка се наблюдават след приложение на 300 и 440 mg еналаприл, респективно.

Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на изотоничен физиологичен разтвор. Ако възникне хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение. Ако е налична, инфузия с ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини може да бъде от полза. Ако медикаментът е погълнат скоро, уместно е да се предприемат мерки за елиминиране (предизвикване на повръщане, стомашен лаваж, приложение на абсорбенти и натриев сулфат). Еналаприлат може да се премахне от циркулацията чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). При резистентна на медикаментозно лечение брадикардия е необходимо поставяне на временен пейсмейкър. Необходим е постоянен контрол на виталните показатели, серумните електролитни стойности на креатинина.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори, АТС код: С09АА02.

Активното вещество на Ренаприл (еналаприлов малеат) е малеатна сол на еналаприл, производно на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин конвертирацията ензим (АСЕ) е пептидил дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I в пресорната субстанция ангиотензин II, вещество повишаващо кръвното налягане. След абсорбцията, еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който инхибира АСЕ. Това води до намалена плазмена активност на ангиотензин II, което повишава плазмената ренинова активност (поради отстраняване на негативната обратна връзка на освобождаването на ренин), и до намалена секреция на алдостерон.

Тъй като АСЕ е идентичен на киназа II, еналаприл също така може да блокира разграждането на брадикинина, мощен вазодепресорен пептид. Обаче ролята на този ефект на еналаприл в терапевтично отношение остава да се изясни.

#### Механизъм на действие

Въпреки, че механизмът по който еналаприл понижава кръвното налягане се дължи основно на супресията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, която играе основна роля в контрола на кръвното налягане, е установено, че еналаприл оказва антихипертензивен ефект дори при пациенти с хипертония с ниско ниво на ренин.

#### Фармакодинамични ефекти

Приложението на еналаприл на пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в изправено и седнало положение без значително повишаване на сърдечната честота.

Симптоматичната постурална хипотония не е честа. При някои пациенти получаването на оптимален спад на кръвното налягане може да изисква няколко седмично лечение. Внезапното прекратяване на приема на еналаприл не е било асоциирано с внезапно покачване на кръвното налягане.

Ефективното инхибиране на АСЕ активността обичайно се получава 2 до 4 часа след перорално приложение на единична доза еналаприл. Началото на антихипертензивната активност обичайно се наблюдава в течение на един час, като максимално понижаване на кръвното налягане се постига от 4 до 6 часа след приложението на лекарството. Продължителността на ефекта е дозозависима. При препоръчителните дози, антихипертензивният ефект и хемодинамичните ефекти се поддържат в рамките на поне 24 часа.

При проучвания на хемодинамиката при пациенти с есенциална хипертония, намаляването на кръвното налягане е било придружено с понижаване на периферната артериална резистентност, повишаване на сърдечния ударен обем и незначителна или никаква промяна в сърдечната честота. Продължителното приложение на еналаприл е било асоциирано с повишен бъбречен кръвоток, докато нивото на гломерулна филтрация се запазило непроменено. Не е установена задръжка на натрий и вода. Обаче, при пациенти с ниско ниво на гломерулна филтрация преди терапия, степента на филтрация обикновено е показала увеличение.

При провеждане на краткосрочни клинични проучвания при пациенти с бъбречно заболяване без придружаващ диабет, след приложение на еналаприл са наблюдавани намаляване на албуминурията, уринната екскреция на IgG и общия белтък в урината.



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

При пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с дигиталисови гликозиди и диуретици, терапията с перорален или инжекционен еналаприл се асоциира с намаляване на периферната съдова резистентност и кръвното налягане. Сърдечният ударен обем е увеличен, докато сърдечната честота (обичайно увеличена при пациенти със сърдечна недостатъчност) се понижава. Пулмокапиллярното налягане (съпротивлението на белодробните капиляри) също намалява. Според критериите за оценката на New York Heart Association, толерансът при натоварване и степента на сърдечна недостатъчност 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 е отбелязано чрез намаляване на крайния диастолен и крайния систолен обем на лявата камера и подобряване на фракцията на изтласкване.

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

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 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 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.

В многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване (Prevention trial) са изследвани пациенти с асимптомно нарушение на камерната функция (LVEF < 35 %). 4 228 пациенти са били рандомизирани да получават или плацебо



еналаприл ( $n = 2111$ ). В плацебо групата 818 пациенти са имали сърдечна недостатъчност или са починали (38,6 %), в сравнение с 630 в групата с еналаприл (29,8 %) (намаление на риска: 29 %; 95 % CI; 21 – 36 %;  $p < 0,001$ ). 518 пациенти в плацебо групата (24,5 %) и 434 в групата с еналаприл (20,6 %) са починали или са били хоспитализирани, поради нова или влошена сърдечна недостатъчност (намаление на риска: 20 %; 95 % CI; 9 – 30 %;  $p < 0,001$ ).

В многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване (SOLVD Treatment trial) са изследвани пациенти със симптоматична застойна сърдечна недостатъчност, дължаща се на систолна дисфункция (фракция на изтласкване  $< 35$  %). 2 569 пациенти получаващи конвенционално лечение за сърдечна недостатъчност са били рандомизирани да получават или плацебо ( $n = 1284$ ) или еналаприл ( $n = 1285$ ). В плацебо групата 510 пациенти са починали (39,7 %), в сравнение с 452 в групата с еналаприл (35,2 %) (намаление на риска 16 %; 95 % CI; 5 – 26 %;  $p = 0,0036$ ). Имало е 461 случая на смърт от сърдечно-съдов произход в плацебо групата, в сравнение с 399 в групата с еналаприл (намаление на риска 18 %; 95 % CI; 6 – 28 %;  $p < 0,002$ ), главно поради намаляване на смъртността предизвикана от прогресираща сърдечна недостатъчност (251 в плацебо групата, спрямо 209 в групата с еналаприл, намаление на риска 22 %; 95 % CI, 6 – 35 %) По-малко пациенти са починали или са били хоспитализирани, поради влошена сърдечна недостатъчност (736 в плацебо групата и 613 в групата с еналаприл; намаление на риска 26 %; 95 % CI; 18 – 34 %;  $p < 0,0001$ ). Обобщените данни от проучването SOLVD показват, че при пациентите с левокамерна дисфункция, еналаприл намалява риска от развитие на миокарден инфаркт с 23 % (95 % CI, 11 – 34 %;  $p < 0,001$ ) и намалява риска от хоспитализации за нестабилна стенокардия с 20 % (95 % CI, 9 – 29 %;  $p < 0,001$ ).

#### Педиатрична популация

Има ограничен опит с приложението на еналаприл при приложението на деца с хипертония, на възраст  $> 6$  години. В едно клинично проучване, включващо 110 деца с хипертония на възраст 6 до 16 години с телесно тегло  $\geq 20$  kg и степен на гломерулна филтрация  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, пациентите, които са тежали  $< 50$  kg са получавали 0,625, 2,5 или 20 mg еналаприл дневно, а пациентите, които са тежали  $\geq 50$  kg са получавали 1,25, 5 или 40 mg еналаприл дневно. Приемът на еналаприл еднократно дневно е понижил кръвното налягане по дозозависим начин. Дозозависимият антихипертензивен ефект на еналаприл е бил постоянен при всички подгрупи (възраст, скала на Танер, пол, раса). Все пак, най-ниските изследвани дози 0,625 mg и 1,25 mg, отговарящи средно на 0,02 mg/kg еднократно дневно, не са показали съществена антихипертензивна ефикасност. Максималната изследвана доза е била 0,58 mg/kg (до 40 mg) еднократно дневно. Профилът на нежеланите реакции при педиатричните пациенти не се различава от този наблюдаван при възрастните пациенти.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Пероралният еналаприл се резорбира бързо и достига максимална серумна концентрация след 1 час. Базирайки се на уринния анализ, степента на абсорбция след перорален прием е приблизително 60 %. Абсорбцията на пероралната форма не се влияе от присъствието на храна в гастроинтестиналния тракт.

След абсорбцията той се хидролизира бързо до еналаприлат, мощен АСЕ-инхибитор.

Максималната серумна концентрация на еналаприлат се достига около 4 часа след перорален прием на еналаприлов малеат. Ефективният полуживот за кумулиране на еналаприлат след многократен прием на перорален еналаприл е 11 часа. При лица с нормална бъбречна функция, steady state серумна концентрация на еналаприлат се достига на четвъртия ден от лечението с еналаприлов малеат.





### Разпределение

Свързването на еналаприлат с човешките плазмени протеини не надвишава 60 % при терапевтични концентрации.

### Биотрансформация

С изключение на трансформацията до еналаприлат, няма данни за значителен метаболизъм на еналаприл.

### Елиминиране

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

### Бъбречно увреждане

Нивата на еналаприл и енаприлат се увеличават при пациенти с бъбречна недостатъчност. При лека до умерена степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40 - 60 ml/min), steady state AUC на еналаприлат е приблизително два пъти по висока, отколкото при нормална бъбречна функция, след прием на 5 mg еднократно дневно. При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $\leq$  30 ml/min) AUC се увеличава приблизително 8 пъти. Ефективният полуживот на еналаприлат след многократен прием на еналаприлов малеат се удължава при тези нива на бъбречна недостатъчност и времето да достигане на steady state се удължава. Еналаприлат може да бъде отстранен от кръвообращението чрез хемодиализа. Диализният клирънс е 62 ml/min.

### Деца и юноши

Проведено е фармакокинетично изследване с приложение на многократни дози при 40 педиатрични пациенти с хипертония от мъжки и женски пол на възраст от 2 месеца до  $\leq$  16 години след перорално приложение на еналаприлов малеат от 0,07 до 0,14 mg/kg дневно. Не са установени съществени различия във фармакокинетиката на еналаприлат при деца, в сравнение с данните при възрастни. Данните показват повишаване на AUC (според доза на телесно тегло) с покачване на възрастта, макар че повишаването на AUC не се установява, когато данните са преизчислени според доза на телесна повърхност. В стационарно състояние, средният ефективен полуживот на кумулиране на еналаприлат след многократен прием на еналаприлов малеат е 14 часа.

### Кърмене

След приложение на еднократна перорална доза от 20 mg еналаприл при пет родилки, неговото средно пиково ниво в млякото е било 1,7  $\mu$ g/l (в граници от 0,54 до 5,9  $\mu$ g/l), 4 до 6 часа след дозирането. Средното пиково ниво на еналаприлат е било 1,7  $\mu$ g/l (в граници от 1,2 до 2,3  $\mu$ g/l); пикове са установени по различно време в продължение на 24 часов период. Използвайки данните за пиковото ниво в млякото, изчисленият максимален прием при едно кърмаче, хранено единствено с кърма, би бил около 0,16% от майчината доза, преизчислена на база телесно тегло. Жена която е приемала перорално еналаприл 10 mg дневно в продължение на 11 месеца е имала пикови нива на еналаприл в млякото от 2  $\mu$ g/l, 4 часа след дозиране и пикови нива на еналаприлат от 0,75  $\mu$ g/l, 9 часа след дозиране. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерено в млякото, в продължение на 24 часов период е било 1,44  $\mu$ g/l и 0,63  $\mu$ g/l съответно. Нивата на еналаприлат в млякото са били под прага на установяване ( $<$  0,2  $\mu$ g/l), 4 часа след еднократна доза от 5 mg еналаприл при една майка и от 10 mg при две майки; нивата на еналаприл не са определяни.



### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на основата на конвенционални фармакологични проучвания, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал. Изследванията за репродуктивна токсичност показват, че еналаприл не оказва ефекти върху фертилитета и репродуктивността при плъхове и не е тератогенен. В едно изследване, в което женски плъхове са били дозирани преди чифтосване и през гестационния период, е наблюдавана повишена честота на смъртността при новородените плъхове в периода на кърмене. Установено е, че съединението преминава през плацентата и се екскретира в млякото. АСЕ инхибиторите, като клас медикаменти, не показват фетотоксичност (причиняващи увреждания и/или смърт на фетуса), когато се прилагат през втория или третия триместър на бременността.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Лудипрес (лактоза монохидрат, повидон, кросповидон)  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

### 6.2. Несъвместимости

Неприложимо

### 6.3. Срок на годност

2 години

### 6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

### 6.5. Вид и съдържание на опаковката

Опаковка от 28 таблетки, в блистери от OPA/Al/PVC/Al.

### 6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД  
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София  
България



**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ренаприл 5 mg - рег. № 20010806  
Ренаприл 10 mg - рег. № 20010807

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

Дата на първо разрешаване: 23 юли 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 12 август 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

