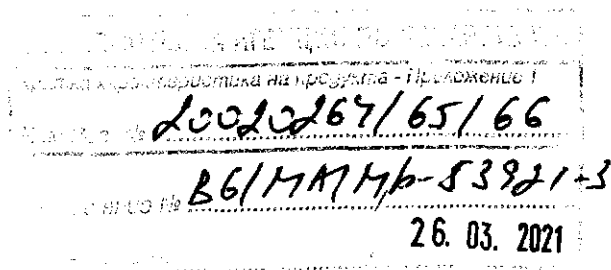


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вазопрен 5 mg таблетки
Vasopren 5 mg tablets
Вазопрен 10 mg таблетки
Vasopren 10 mg tablets
Вазопрен 20 mg таблетки
Vasopren 20 mg tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетки 5 mg

Всяка таблетка съдържа активно вещество еналаприлов малеат (*enalapril maleate*) 5 mg.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

Таблетки 10 mg

Всяка таблетка съдържа активно вещество еналаприлов малеат (*enalapril maleate*) 10 mg.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

Таблетки 20 mg

Всяка таблетка съдържа активно вещество еналаприлов малеат (*enalapril maleate*) 20 mg.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетки 5 mg: кръгли, плоски таблетки с бял цвят, с двустранна фасета и делителна черта от едната страна, диаметър 7 mm.

Таблетки 10 mg: кръгли, плоски таблетки с розов цвят с лека мозайка, с двустранна фасета и делителна черта от едната страна, диаметър 8 mm.

Таблетки 20 mg: кръгли, плоски таблетки с бежов цвят, с двустранна фасета и делителна черта от едната страна, диаметър 9 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Артериална хипертония – есенциална и реноваскуларна, самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).
- Хронична застойна сърдечна недостатъчност (обикновено в комбинация с диуретици и когато е необходимо - с дигиталис и бета блокери).
- Профилактика на коронарна исхемия при пациенти с левокамерна дисфункция с или без застойна сърдечна недостатъчност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Артериална хипертония - самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Началната доза е 10 до 20 mg, в зависимост от степента на хипертонията. При лека степента на хипертония препоръчаната начална доза е по 10 mg 1 или 2 пъти дневно. За останалите степени на



хипертония началната доза е 20 mg дневно. Обикновено, поддържащата доза е по 20 mg 1 или 2 пъти дневно. Дозата може да бъде повишена при необходимост до максималната - 40 mg дневно.
Реноваскуларна хипертония - самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Пациентите с реноваскуларна хипертония могат да бъдат особено чувствителни към действието на ACE инхибитори, поради което терапията трябва да започне с по-ниски начални дози (5 mg или по-ниски дневни дози), след което дозата трябва да се повишава индивидуално при всеки пациент. Обикновено поддържащата доза е 20 mg 1 или 2 пъти дневно.

След приемането на първата доза еналаприл може да се появи симптоматична хипотония, което често се случва при пациенти, лекувани с диуретици преди това. Лечението с диуретик трябва да бъде преустановено 2-3 дни преди започване на терапията с еналаприл. Ако това не е възможно, трябва да бъде избрана доза, по-ниска от препоръчаната начална в тези случаи (5 mg или по-ниска), за да се избегне появата на хипотония.

Сърдечна недостатъчност/Асимптомна дисфункция на лявата камера

Еналаприл се използва за лечение на сърдечна недостатъчност, обикновено заедно с диуретици и когато е необходимо - с дигиталисови глюкозиди.

Начална доза от 2,5 mg еднократно дневно се прилага под лекарски контрол за оценка на началния ефект върху кръвното налягане. Дозата трябва да се увеличава постепенно, в зависимост от индивидуалния отговор на пациента, до достигане на обичайната поддържаща доза от 20 mg, приемана еднократно или разделена на 2 приема. Това уточняване на дозата може да се прави в рамките на 2-4 седмици или за по-кратко време, ако са налице симптоми на сърдечна недостатъчност.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

При бъбречна недостатъчност интервалите между приемите на еналаприл трябва да бъдат удължени и/или дозата намалена в зависимост от степента на бъбречното увреждане.

| Ренален статус | Креатининов клирънс ml/min | Начална доза - mg/ден |
|---|----------------------------|---------------------------|
| Леко увреждане | < 80 > 30 ml/min | 5-10 mg/ден |
| Умерено увреждане | ≤ 30 > 10 ml/min | 2,5-5 mg/ден |
| Тежко увреждане Обикновено тези пациенти са на диализа | ≤ 10 ml/min | 2,5 mg в дните на диализа |

Еналаприлат се отстранява чрез диализа. Пациентите на хемодиализа трябва да приемат дозата си след диализа. Дозата в междудиализния период трябва да се коригира в зависимост от промените в артериалното налягане.

Педиатрична популация

Деца с хипертония

Има ограничен опит от клинични проучвания относно употребата на еналаприл при деца с хипертония (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

За деца, които могат да поглъщат таблетките, дозата трябва да се определи индивидуално според профила на пациента и отговора на артериалното налягане. Препоръчаната начална доза е 2,5 mg еднократно дневно при пациенти с телесно тегло от 20 до 50 kg и 5 mg еднократно дневно при пациенти с телесно тегло над 50 kg. Дозировката се титрира индивидуално до максимална доза от 20 mg дневно при пациенти с телесно тегло от 20 до 50 kg и до 40 mg дневно при пациенти с телесно тегло над 50 kg.

Дози над 0,58 mg/kg (над 40 mg) еднократно дневно не са проучвани при деца (вж. точка 4.4).

Еналаприл не се препоръчва при новородени и при деца с гломерулна филтрация <30 ml/min/1,73 m², поради липса на данни при тези пациенти.

Начин на приложение

Вазопрен се прилага перорално, еднократно или двукратно дневно, независимо от времето на хранене, тъй като резорбцията му не се повлиява от приема на храна.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Пациенти с анамнеза за ангионевротичен едем при предишно лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим;
- Пациенти с наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Едновременната употреба на Вазопрен с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- Бременност – втори и трети триместър (вж. точки 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

• СИМПТОМАТИЧНА ХИПОТОНИЯ

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при хипертоници без усложнения. При хипертоници, лекувани с еналаприл, рискът от възникване на хипотония е по-висок при състояния на хиповолемия в резултат на диуретична терапия, ограничаваща солта диета, диария или повръщане. Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност с 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. При такива пациенти терапията трябва да започне под лекарски контрол и той трябва да е особено прецизен при всяка промяна в дозировката на еналаприл и/или диуретика. Същите изисквания важат и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдово заболяване, при които прекомерното понижаване на артериалното налягане може да причини миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

Ако при пациента настъпи хипотония, той трябва да се постави в хоризонтално положение; при необходимост може да се назначи интравенозна инфузия с изотоничен солеви разтвор. Появата на преходно хипотензивно състояние не е контраиндикация за по-нататъшно приложение на еналаприл и то може да продължи без затруднения при възстановен обем и съответно повишено в желани граници артериално налягане.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско артериално налягане, употребата на еналаприл може да доведе до допълнителен спад на артериалното налягане. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за прекъсване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи редуциране на дозата и/или спиране на диуретика и/или еналаприл.

• 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.

• АОРТНА СТЕНОЗА/ХИПЕРТРОФИЧНА КАРДИОМИОПАТИЯ

АСЕ инхибитори трябва да се назначават с повишено внимание на пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера и да бъдат избягвани в случаи на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

• НАРУШЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ



При болни с нарушена бъбречна функция е необходимо прилагане на по-ниски дози еналаприл и периодично проследяване нивото на уреята, креатинина и калия в плазмата и на количеството белтък в урината.

При някои пациенти, след започване на терапия с АСЕ инхибитори, хипотонията може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция. В такива случаи се съобщава и за настъпване на остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, е наблюдавано преходно увеличение на стойностите на кръвната урея и серумния креатинин, нормализиращи се след прекратяване на терапията. Рискът от такива промени се повишава при съпътстващо лечение с диуретици и при пациенти с предшестваща бъбречна недостатъчност.

При някои пациенти на съпътстваща диуретична терапия и без проявено предшестващо бъбречно заболяване е наблюдавано покачване на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено незначително и преходно. В такива случаи може да се наложи редуциране на дозата и/или спиране на приема на диуретика, респективно еналаприл.

- **БЪБРЕЧНО-СЪДОВА ХИПЕРТОНИЯ**

При пациенти с билатерална бъбречна артериална стеноза или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, съществува повишен риск от възникване на хипотония и бъбречна недостатъчност. Загуба на бъбречна функция може да се получи само с леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствен лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

- **БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**

Няма опит по отношение приложението на еналаприл при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация, поради което не се препоръчва лечение с продукта.

- **ЧЕРНОДРОБНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

В редки случаи приложението на АСЕ инхибитори е свързано със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. При поява на иктер или изразено повишение на чернодробните ензими лечението с АСЕ инхибитор трябва да се прекрати и пациентите да бъдат поставени под лекарско наблюдение.

- **НЕУТРОПЕНИЯ/АГРАНУЛОЦИТОЗА**

Има съобщения за поява на неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори. 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, както и комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предшестващо бъбречно увреждане. При такива пациенти е възможно развитие на тежки инфекции, неповлияващи се от интензивно антибиотично лечение. Необходимо е периодично проследяване на броя на левкоцитите и пациентите да бъдат предупредени да съобщават за всяка проява на инфекция.

- **СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ/АНГИОЕДЕМ**

Има малък брой съобщения за ангиоедем, като отокът може да обхване лицето, устните, лигавиците, езика, глотиса, ларинкса или крайниците на тялото. Това може да се случи по всяко време на лечението. В този случай еналаприл трябва да бъде спрян незабавно и пациентът подложен на наблюдение до пълно изчезване на симптомите. Дори в случаите, когато отокът обхваща само езика, без развитие на респираторен дистрес-синдром, може да се наложи по-продължително наблюдение на пациента, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко е съобщавано за смъртни случаи в резултат на ангиоедем, засягащ областта на ларинкса или езика. Пациенти, при които е обхванат езикът, глотисът или ларинксът, е възможно да получат обструкция на дихателните пътища, особено онези, които имат анамнеза за оперативна интервенция в областта на дихателните пътища. Когато са въввлечени езикът, глотисът или ларинксът, е възможно да настъпи остра обструкция на дихателните пътища и трябва да се приложат спешни терапевтични мерки, вкл. прилагане на 1:1 000 разтвор на адреналин и/или мерки за освобождаване на дихателните пътища.



Докладвана е по-голяма честота на ангиоедем при чернокожи пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, в сравнение с пациенти от бялата раса.

Пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток, несвързан с приложение на АСЕ инхибитори, могат да бъдат с повишен риск от развитие на ангиоедем при употреба на АСЕ инхибитори.

- **АНАФИЛАКТОИДНА РЕАКЦИЯ ПРИ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ С HYPHENOPTERA**

Рядко пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от *hyphenoptera*, са развивали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции може да се избегнат чрез прекратяване на лечението с АСЕ инхибитор за периода на десенсибилизацията.

- **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 на терапията с АСЕ инхибитор преди всяка афереза.

- **АНАФИЛАКТОИДНА РЕАКЦИЯ ПРИ ДИАЛИЗА С ХАЙ-ФЛУКС МЕМБРАНИ**

Съществува повишен риск от анафилактоидни реакции при пациенти, провеждащи диализа с хай-флукс мембрани и лекувани същевременно с АСЕ инхибитори. При тези пациенти трябва да се обсъди използването на друг вид диализни мембрани или друг клас антихипертензивни лекарствени продукти.

- **КАШЛИЦА**

При употреба на АСЕ инхибитор е възможна поява на кашлица, която обикновено е непродуктивна, постоянна и преминава след прекратяване на терапията. Лечението с АСЕ инхибитор трябва да се взема предвид при диференциално-диагностично изясняване на кашлицата.

- **ХИРУРГИЯ/АНЕСТЕЗИЯ**

Еналаприл блокира образуването на ангиотензин II, обусловено от компенсаторното освобождаване на ренин. При пациенти на лечение с еналаприл, подложени на голяма хирургична интервенция и при използване на анестетици, предизвикващи хипотония, може да се развие изразена хипотензивна реакция. Нейното коригиране се извършва чрез обемно обременяване със солеви разтвори.

- **ХИПЕРКАЛИЕМИЯ**

При някои болни, лекувани с АСЕ инхибитори, се наблюдава повишаване на серумните стойности на калия. Рискът от развитие на хиперкалиемия се засилва при пациенти с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, едновременно лекувани с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи соли, или други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии.

Ако се налага едновременно приложение на АСЕ инхибитори и някое от споменатите средства, то те трябва да се използват внимателно и при редовно проследяване на серумните нива на калий.

- **ХИПОГЛИКЕМИЯ**

При пациенти със захарен диабет, лекувани с антидиабетни средства или инсулин, е необходимо да се провежда редовен контрол на кръвната захар за възникване на хипогликемия, особено в началото на лечението.

- **ЗЛАТО**

Нитритни реакции (изразени със зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) след инжектиране на продукти, съдържащи злато (напр. Sodium aurothiomalate), са били рядко докладвани при съпътстваща терапия с АСЕ инхибитори.

- **УПОТРЕБА ПРИ ДЕЦА**

Има ограничен опит по отношение ефективността и безопасността на еналаприл при деца над 6-годишна възраст с хипертония, но не и при други показания. Има ограничени данни по отношение на фармакокинетиката при деца над 2-месечна възраст (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2). Приложението на еналаприл в детската възраст не се препоръчва при показания, различни от хипертония. Еналаприл не се препоръчва при новородени и при деца с гломерулна филтрация < 30 ml/min/1.73 m² поради липса на данни при тези пациенти (вж. точка 4.2).

- **БРЕМЕННОСТ**



По време на бременност не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори. Освен ако не е крайно необходимо, при пациентки, планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори трябва да бъде заменена с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и при необходимост, заменено с алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до обемен дефицит и до риск от хипотония в началото на лечението с еналаприлов малеат (вж. точка 4.4). Хипотоничният ефект може да се намали с преустановяване на диуретичното лечение, увеличен прием на течности и соли или чрез започване на лечението с еналаприлов малеат в ниски дози.
- Едновременното приложение на други антихипертензивни средства може да засили хипотензивния ефект на еналаприл. Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).
- Едновременното приложение на нитроглицерин и други нитрати или други вазодилатори също може допълнително да понижи кръвното налягане.
- Съвместното приложение с калий-съхраняващи диуретици (спиронолактон, триамтерен, еплеренон, амилорид), калиеви соли или съдържащи калий лекарствени продукти може да доведе до изразена хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна дисфункция. Ако се налага едновременно приложение на АСЕ инхибитори и някое от споменатите средства, то те трябва да се използват внимателно и при редовно проследяване на серумните нива на калий.
- Едновременното приложение на АСЕ инхибитори с антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да усилва ефекта на понижаване на глюкозата с риск от хипогликемия. Този феномен изглежда се проявява по-често през първите седмици на комбинирано лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.
- При едновременно приложение с литиеви соли се повишава нивото на лития в кръвта и се появява опасност от литиева интоксикация. Едновременното приложение на литий и еналаприл не се препоръчва, но при необходимост от използване на комбинацията серумните нива на литий трябва да се контролират внимателно.
- Едновременното приложение на трициклични антидепресанти, антипсихотици, някои анестетици с АСЕ инхибитори може да доведе до изразено понижаване на артериалното налягане.
- Антихипертензивният ефект на АСЕ инхибиторите може да бъде понижен при едновременна употреба с антиревматични и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективните COX-2 инхибитори, поради потискане ендогенната синтеза на простагландините. При едновременно приложение на АСЕ инхибитори и НСПВС се наблюдава адитивен ефект върху увеличаване на серумните нива на калий, възможно е и влошаване на бъбречната функция. При някои пациенти с увредена бъбречна функция (възрастни пациенти или пациенти с намален циркулиращ обем, вкл. и тези на диуретична терапия), лекувани с НСПВС, включително COX-2 инхибитори, едновременната употреба с ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ инхибитори може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти са обикновено обратими.
- Симпатикомиметиците могат да понижат антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.
- При едновременно приложение с алопуринол, цитостатици, имunosупресори, системни кортикостероиди или прокаинамид честотата на неутропения и/или синдром на Stevens-Johnson се увеличава.
- Алкохолът потенцира хипотензивния ефект на АСЕ инхибиторите.
- Еналаприл може да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици и бета-блокери.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4) и е противопоказана през втория и третия триместър (вж. точка 4.3).

Няма категорични епидемиологични доказателства за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността. Въпреки това, не може да се изключи слабо увеличение на риска. Освен ако не е крайно необходимо, при пациентки, планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори трябва да бъде заменена с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност.

При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и при необходимост, заменено с алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АСЕ инхибитори през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хората (олигохидрамнион и намалена бъбречна функция, водещи до контрактури на крайниците, лицево-черепни деформации и хипопластично развитие на белите дробове, забавяне в осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). При употреба на АСЕ инхибитор от втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа на фетуса.

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

Кърмене

Наличните лимитирани фармакокинетични данни демонстрират много ниски концентрации в майчиното мляко (вж. точка 5.2). Въпреки че ниските концентрации в кърмата изглеждат клинично нерелевантни, поради хипотетичен риск от поява на сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради липса на достатъчен клиничен опит, не се препоръчва употребата на Вазопрен от майки на преждевременно родени кърмачета, както и през първите няколко седмици след раждане. При по-големи кърмачета употребата на Вазопрен от майката може да се обсъди, когато е необходимо, при проследяване на детето за поява на нежелани реакции.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Вазопрен може да предизвика замаяване или обща отпадналост при някои пациенти, особено в началото на лечението, което трябва да се има предвид при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Описаните нежелани лекарствени реакции са представени по системно-органна класификацията и по честота съгласно MedDRA конвенция, както следва: 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 $<1/1\ 000$) и много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Изследвания: *чести* – хиперкалиемия, повишен серумен креатинин; *нечести* – хипонатриемия, повишена кръвна урея; *редки* – повишени стойности на серумния билирубин, повишени стойности на чернодробните ензими.

Сърдечни нарушения: *чести* – болка в гърдите, ритъмни нарушения, тахикардия, стенокардия; *нечести* – палпитации, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент (вероятно вторично, в резултат на екстремно понижаване на артериалното налягане при високо-рискови пациенти).

Нарушения на кръвта и лимфната система: *нечести* – анемия (включително апластична и хемолитична); *редки* – понижени стойности на хемоглобин, хематокрит, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, панцитопения, костно-мозъчно потискане, лимфаденопатия, автоимунни заболявания.

Нарушения на нервната система: *чести* – главоболие; *нечести* – нервност, парестезии, виене на свят.

Нарушения на очите: *много чести* – замъглено виждане.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: *много чести* – кашлица; *чести* – задух; *нечести* – назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм; *редки* – белодробни инфилтрати, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония.

Стомашно-чревни нарушения: *много чести* – гадене; *чести* – промени във вкуса, коремна болка, диария; *нечести* – сухота в устата, диспепсия, анорексия, стомашно дразнене, повръщане; *редки* – панкреатит, остър корем, язва; *редки* – стоматит, глосит; *много редки* – интестинален лямбоз.



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: *нечести* – протеинурия, бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност; *редки* – олигурия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: *чести* – обрив; *нечести* – диафореза, сърбеж, уртикария, алопеция; *редки* – еритема мултиформе (вкл. синдром на *Stevens-Johnson*), ексофолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пурпура, кожен лупус, булозен пемфигус, еритродерма.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: *нечести* – мускулни крампи.

Нарушения на ендокринната система: *с неизвестна честота* – синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон.

Нарушения на метаболизма и храненето: *нечести* – хипогликемия.

Съдови нарушения: *много чести* – замайване; *чести* – хипотония, ортостатична хипотония, синкоп; *редки* – синдром на Raynaud.

Общи нарушения: *много чести* – астения; *чести* – умора; *нечести* – зачервяване на лицето, шум в ушите, общо неразположение, повишение на телесната температура, миалгия.

Нарушения на имунната система: *чести* – алергични обриви, реакции на повишена свръхчувствителност/ангионевротичен оток: докладвани са ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса.

Хепато-билиарни нарушения: *редки* – чернодробна недостатъчност, жълтеница, хепатит.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: *нечести* – импотентност; *редки* – гинекомастия.

Психични нарушения: *чести* – депресия; *нечести* – объркване, сънливост, безсъние; *редки* – нарушение на съня, необичайни сънища.

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.: +359 2 8903417; уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Изразена хипотония, брадикардия, циркулаторни нарушения до шок, електролитни нарушения.

Лечение

Лечението е симптоматично. Предприемат се мерки за бързо отстраняване на нерезорбираното лекарство от организма. В случаи на изразена хипотония се възстановява обемът на течностите чрез вливане на соли разтвори.

Еналаприлов малеат и еналаприлат могат да бъдат отстранени от общата циркулация с диализа.

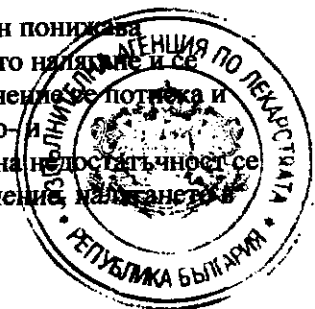
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори, самостоятелно, АТС код: C09AA02

Еналаприлов малеат се хидролизира в черния дроб до еналаприлат, който е високоспецифичен, дългодействащ конкуритивен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). Потиска превръщането на неактивния ангиотензин I в ангиотензин II, който е мощен ендogenous вазоконстриктор и стимулатор на биосинтеза на алдостерон. Установено е, че повлиява и каликреин-кинин-простагландиновата система.

Еналаприлов малеат потиска ренин-ангиотензиновата система, като по този начин понижава периферното съдово съпротивление, в резултат на което се понижава артериалното налягане и се подобрява перфузията на сърцето, мозъка, бъбреците. При по-продължително лечение се потиска и тъканната ренин-ангиотензинова система, което от своя страна обезпечава кардио-вазопротективния му ефект. Хемодинамичното му действие при застойна сърдечна недостатъчност се изразява в понижаване на артериалното налягане, периферното съдово съпротивление, намаляване



лявото предсърдие и налягането и пълненето на лявата камера. Увеличава се изтласкващата фракция на лявата камера, подобрява се перфузията на паренхимните органи, засилва се бъбречният кръвоток. В клинично проучване върху 115 педиатрични пациенти с хипертония на възраст 6-16 години, деца с телесно тегло под 50 kg са приемали 0,625, 2,5 или 20 mg еналаприл дневно, а деца с телесно тегло над 50 kg – 1,25, 5 или 40 mg еналаприл дневно. След две седмици е установено, че приемът на еналаприл веднъж дневно е довел до дозо-зависимо понижаване на артериалното налягане. Дозо-зависимият ефект на еналаприл е наблюдаван при различни демографски, възрастови, расови подгрупи, както и при деца с различна степен на физическо развитие. Но най-ниските изследвани дози (0,625 и 1,25 mg), съответстващи приблизително на 0,02 mg/kg еднократно дневно, не са показали съществена антихипертензивна активност. Максималната проучвана доза е била 0,58 mg/kg (до 40 mg) еднократно дневно. Профилът на безопасност при деца не се различава от този при възрастни.

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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Еналаприлов малеат е неактивен "pro drug", който се подлага на хидролиза след резорбция и образува активното съединение еналаприлат. Последният се резорбира непълно в гастроинтестиналния тракт, докато като малеатна сол постига 60% резорбция - стойност 20 пъти по-голяма, отколкото за еналаприлат. Резорбцията не се влияе от храненето.

Разпределение: След перорален прием максимална плазмена концентрация на еналаприл се достига след около 3-4 часа. Профилът на плазмената му концентрация е полифазен по типа на двукомпартиментния модел на разпределение - централен, съдов и периферен (локален-тъканен). Еналаприлат се свързва около 50% с плазмените протеини.

Биотрансформация: Еналаприлов малеат се конвертира в еналаприлат.



Елиминирање: Елиминира се предимно чрез бубреците. Елиминационниот полуживот на еналаприлат е 35 часа. Тоталната уринарна екскреција на еналаприл и еналаприлат се изчислява на 61% от приложената доза.

Фармакокинетика при пациенти с бубречни увреждания

При пациенти с нарушена бубречна функција елиминирањето на еналаприлат е понижено в зависимост от степента на увреждане на функцијата. Еналаприлат може да се елиминира чрез диализа.

Педиатрична популација

Проведено е фармакокинетично проучвање при 40 хипертензивни деца на возраст от 2 месеца до 16 години с многократно перорално приложение на еналаприлов малеат от 0,07 до 0,14 mg/kg. Не са установени съществени разлики във фармакокинетиката на еналаприлат при деца в сравнение с исторически данни при возрастни. В *steady state*, стойноста на времето на полунатрупване на еналаприлат е 14 часа.

Кърмене

След еднократен перорален прием на 20 mg еналаприл от 5 родилки е установено средно максимално ниво на еналаприл в майчиното мляко 1,7 µg/l (между 0,54 и 5,9 µg/l) 4 до 6 часа след приема. Установеното средно максимално ниво на еналаприлат в майчиното мляко е 1,7 µg/l (между 1,2 и 2,3 µg/l), максимумът е регистриран по различно време на 24-часовия период. Въз основа на данните от максималните стойности в майчиното мляко, максималният прием от кърмаче, хранено основно с майчина кърма, е оценен на около 0,16% от майчината доза, преизчислена към телесното тегло. При жена, приемала перорално 10 mg дневно еналаприл в продължение на 11 месеца, е установено максимално ниво на еналаприл в майчиното мляко 2 µg/l 4 часа след приема и максимално ниво на еналаприлат 0,75 µg/l около 9 часа след приема. Общото количество еналаприл и еналаприлат, измерени в майчиното мляко през 24-часовия период, е било съответно 1,44 µg/l и 0,63 µg/l. Нивата на еналаприлат в млякото са били неизмерими (<0,2 µg/l) 4 часа след прием на единична доза еналаприл 5 mg при една майка и на 10 mg при две майки; нивото на еналаприл не е било определено.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследванията върху опитни животни за остра тоскичност на еналаприлов малеат показват, че той е слабо токсичен.

Не е наблюдавана значителна разлика в токсикологичния профил на еналаприлов малеат при различните животински видове (мишки, плъхове и кучета), а така също и по отношение на пола на животните.

Приблизителната стойност на LD50 при мишки и плъхове при перорално приложение е 2 000 mg/kg. Няма данни за тератогенен ефект, както и за неблагоприятни ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове. Липсват данни за канцерогенен и мутагенен ефект. АСЕ инхибиторите (като клас) са демонстрирали фетотоксичност (чрез увреждане и/или смърт на плода) при употреба през втори или трети триместър на бременността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол

Целулоза, микрокристална (тип 101)

Хидроксипропилцелулоза

Натриев хидрогенкарбонат

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Червен железен оксид Е 172 (таблетки 10 mg и 20 mg)

Жълт железен оксид Е 172 (таблетки 20 mg)



6.2 Несъвместимости

Няма данни

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 (десет) таблетки се опаковат в блистер от трипластово алуминиево-фолио и алуминиево фолио.
3 (три) блистера и листовка се поставят в единична сгъваема кутия, изработена от едностранно пигментнопокрит картон.

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

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Вазопрен 5 mg таблетки – 20020264
Вазопрен 10 mg таблетки – 20020265
Вазопрен 20 mg таблетки – 20020266

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

Дата на първо разрешаване: 21.03.2002
Дата на последно подновяване: 19.11.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2021

