

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20010636
Разрешение №	07-03-2025
BG/MA/MP -	68063
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Енахексал 20 mg таблетки
Enahexal 20 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

10 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 повлиява от приема на храна.

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

Педиатрична популация

Опитът от клинични изпитвания с употребата на еналаприлов малеат при педиатрични пациенти с хипертония е ограничен (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

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 лека степен на хипертония, препоръчителната начална доза е 5 до 10 mg. Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (напр. 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.



Предшестващо 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, диуретичната терапия трябва да бъде преустановена за 2-3 дни преди започването на лечението с Енахексал. Необходимо е проследяване на бъбречната функция и стойностите на калий в серума.

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

Сърдечна недостатъчност/асимптоматична дисфункция на лявата камера

При лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност, Енахексал обикновено се прилага като допълнение към диуретици и, когато е подходящо, с дигиталисови гликозиди или 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, приемана еднократно или разделена в два 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 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 еналаприлов малеат (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 еналаприлов малеат. Появата на хипотония след първоначалната доза еналаприл не означава, че същият ефект ще се прояви и по време на хронична терапия с еналаприлов малеат 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 дозировката да бъде намалена.

Таблица 2: Дозирание при бъбречна недостатъчност

Креатининов клирънс (CrCl) ml/min	Начална 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/ден в дните на диализа**

*виж точка 4.4.

Пациенти на хемодиализа

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

Употреба при пациенти в старческа възраст

Дозата трябва да бъде съобразена с бъбречната функция на пациента в старческа възраст (виж точка 4.4).

Употреба при педиатрични пациенти

При пациенти, които могат сами да поглъщат таблетки, дозировката трябва да бъде определена индивидуално според профила 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 ≥ 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 за пациенти с телесно тегло ≥ 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 m², тъй като не са налични данни.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1 или към друг АСЕ-инхибитор
- анамнеза за ангиоедем, свързан с предишна терапия с АСЕ-инхибитори
- наследствен или идиопатичен ангиоедем
- втори и трети триместър на бременността (виж точка 4.4. и 4.6)



- едновременна употреба на Енахексал с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- едновременна употреба 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

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с хипертония без усложнения. При пациенти с хипертония, лекувани с еналаприлов малеат, симптоматична хипотония е вероятно да възникне, когато пациентът е обезводнен, напр. при терапия с диуретици, при безсолна диета, повръщане, диария или диализа (виж 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 еналаприлов малеат 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 допълнителни 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 еналаприлов малеат. 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 еналаприлов малеат.

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.

Увреждане на бъбречната функция

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 80 \text{ ml/min}$), началната доза еналаприл трябва да бъде съобразена с креатининовия клирънс на пациента (виж 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, свързана 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 подлежаща стеноза на бъбречната артерия (виж точка 4.4. Реноваскуларна хипертония).



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 еналаприлов малеат при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Затова лечението с еналаприлов малеат 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. Еналаприлов малеат 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 еналаприлов малеат 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 оток

При пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително Енахексал, са били наблюдавани ангионевротичен оток 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 малеат 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, обхващащ ларинкса или езика. Пациенти, при които са засегнати езика, глотиса или ларинкса е 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 пациенти от бялата раса.



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

Съпътстващата употреба на ACE 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 Енахексал. 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 ACE 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 ACE инхибитор.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация с Hymenoptera

Рядко, пациенти, приемащи ACE-инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от *hymenoptera*, са развили животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции са били избегнати чрез временно спиране на лечението с ACE-инхибитор преди всяка десенсибилизация.

Анафилактични реакции по време на LDL афереза

Рядко, при пациенти, приемащи ACE-инхибитори по време на LDL (Low Density Lipoproteins-липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат, могат да възникнат животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати чрез временно спиране на лечението с ACE-инхибитори преди всяка афереза.

Пациенти на хемодиализа

Съобщавани са анафилактични реакции при пациенти, подложени на диализа с високо-пропускливи мембрани (например AN 69®) и лекувани едновременно с ACE-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 ACE-инхибитор, особено през първия месец на комбинираната терапия (виж точка 4.5).

Кашлица

Съобщава се за поява на кашлица при употреба на ACE-инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, постоянна и изчезва след спиране на терапията. Кашлицата, предизвикана от ACE-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 обусловено от компенсаторното освобождаване на ренин. Ако възникне хипотония и се счита, че тя е резултат на този механизъм, състоянието може да се овладее чрез възстановяване на обема.

Хиперкалиемия При някои пациенти, лекувани с ACE-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).

Двойно блокиране на системата 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 ограничени данни за ефикасността и безопасността при деца над 6 години с хипертония. Липсва опит при другите индикации. Съществуват ограничени фармакокинетични данни при деца на възраст над 2 месеца (вижте точки 4.2, 5.1 и 5.2). Еналаприлов малеат не се препоръчва за употреба при деца при други показания освен хипертония.

Еналаприлов малеат 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).

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори. Освен когато продължаването на лечението с АСЕ инхибитори не се счита за наложително, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат към алтернативни антихипертензивни лечения, които имат установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва незабавно да се преустанови и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).



Етнически особености

Както и останалите АСЕ-инхибитори, еналаприл е по-малко ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, в сравнение с останалите пациенти, вероятно поради по-високата честота на състояния с ниско ниво на ренин в популацията на чернокожите пациенти с хипертония.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени състояния на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт. Една таблетка съдържа по-малко от 200 mg лактоза.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като увеличава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и 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 (RAAS) чрез комбинирана употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху RAAS (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

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

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 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 е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Циклоспорин

Хиперкалиемия може да възникне при едновременна употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин. Препоръчва се наблюдение на серумния калий.

Хепарин

Хиперкалиемия може да възникне по време на едновременна употреба на АСЕ инхибитори с хепарин. Препоръчва се наблюдение на серумния калий.

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)



Предшестващо 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 лечението с диуретици, повишаване на циркулаторния обем или приема на сол, или чрез започване на лечение с ниска доза еналаприл.

Други антихипертензивни средства

Едновременната употреба на тези средства може да усилва хипотензивния ефект на еналаприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други 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 повиши 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 комбинацията се окаже необходима, трябва да се извърши внимателно проследяване на серумните концентрации на литий (вж. точка 4.4).

Трициклически антидепресанти/антипсихотици/анестетици/наркотици средства

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

Нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС), включително селективни инхибитори на циклоксигеназа 2 (COX-2)

Нестероидните противовъзпалителни средства (НПВС), включително селективните инхибитори на циклоксигеназа 2 (COX-2 инхибитори) може да понижат ефекта на диуретиците и други антихипертензивни средства. Следователно антихипертензивният ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти или АСЕ-инхибитори може да бъде намален от НПВС, включително селективните инхибитори на циклоксигеназа 2.

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

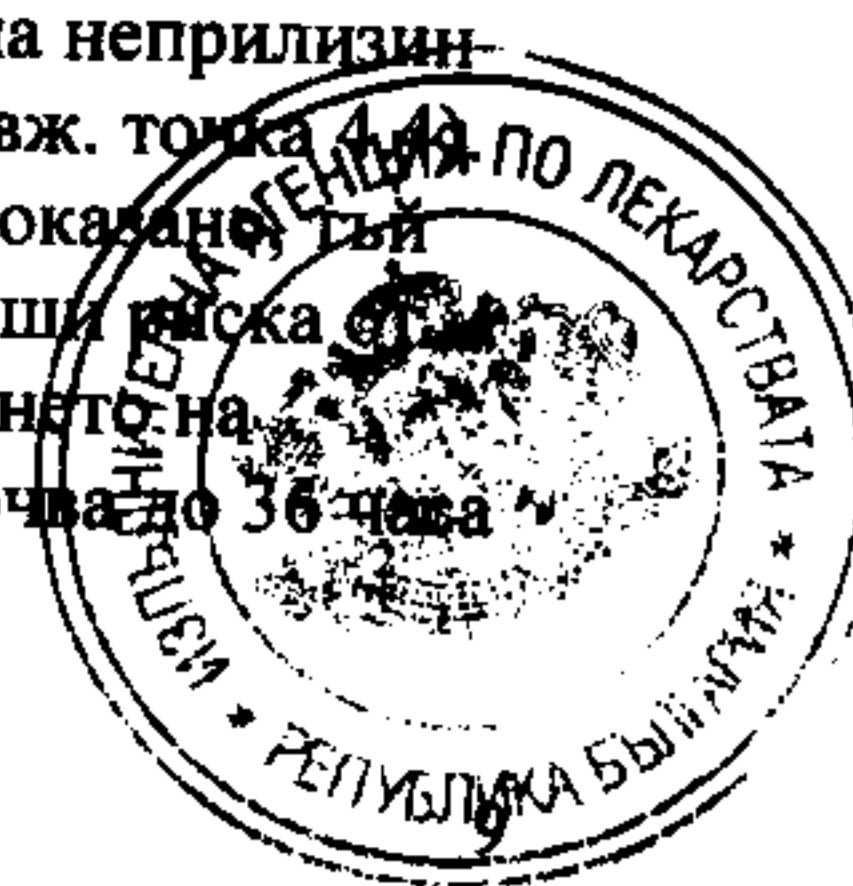
Злато

Рядко е съобщавано за нитритоидни реакции (симптоми, включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, на лечение с инжекционна форма, съдържаща злато (sodium aurothiomalate) и едновременна терапия с АСЕ-инхибитори, включително еналаприлов малеат.

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).

Симпатикомиметици



Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

Антидиабетни

По данни от епидемиологични проучвания едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални антидиабетни средства) може да усилва ефекта на намаляване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Тези прояви се оказват по-вероятни през първите седмици от 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

Едновременното приложение на еналаприлов малеат с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици и бета-блокери е безопасно.

Педиатрична популация

Проучвания върху лекарствените взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

АСЕ-инхибитори:

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

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след експозиция на АСЕ- инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; обаче не може да бъде изключено малко повишение на риска. Освен когато продължителната терапия с АСЕ-инхибитори се смята за наложително, при пациентките, планиращи бременност е необходимо антихипертензивната терапия да се смени с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност.

При установяване на бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да се преустанови незабавно и да се започне алтернативна терапия, ако е подходящо.

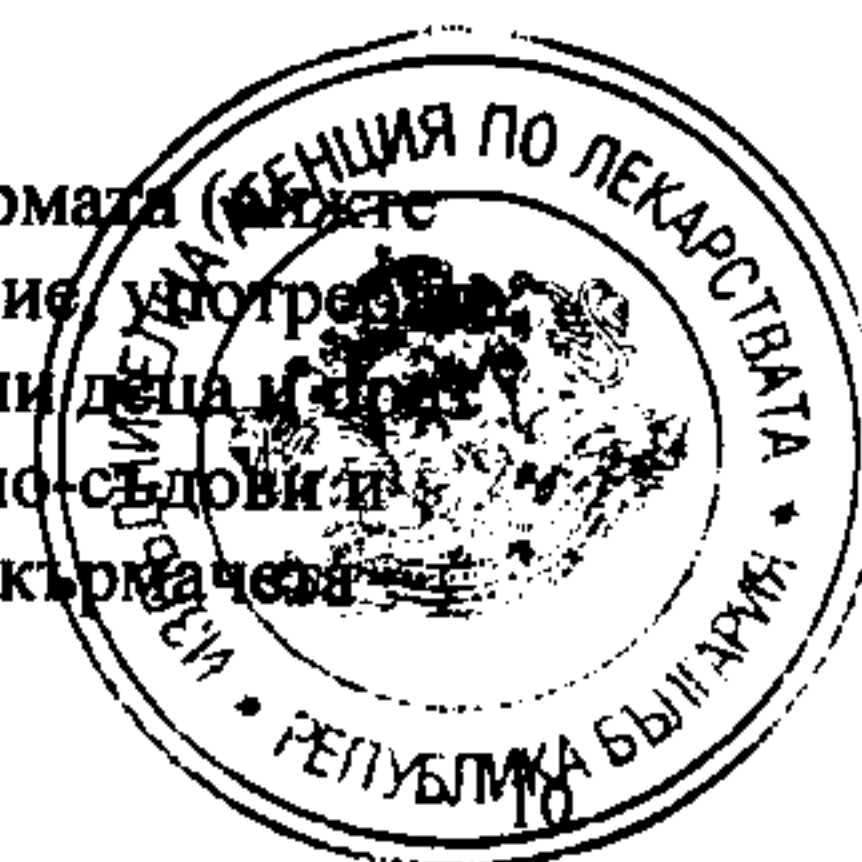
Известно е, че лечението с АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността може да доведе до фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Олигохидрамнион при майката, вероятно представляващ намалена бъбречна функция на плода се появява и може да доведе до контрактура на крайниците, черепно-лицеви деформации и хипоплазия на белите дробове.

Ако експозицията на АСЕ- инхибитори е настъпила от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвукова изследване на бъбречната функция и черепа.

Кърмачета, чиито майки са приемали АСЕ- инхибитори, трябва да бъдат внимателно проследявани за появата на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Огранични фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вижте точка 5.2). Въпреки че тези концентрации най-вероятно нямат клинично значение, употребата на Енахексал по време на кърмене не се препоръчва при преждевременно родени деца и през първите няколко седмици след раждането, поради потенциален риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради липса на достатъчно клиничен опит. При по-големи кърмачета



употребата на Енахексал при кърмещи майки може да се обмисли, ако това лечение е необходимо за майката и ако детето се наблюдава внимателно 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 се появи замаяване или обща отпадналост.

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 рисковите 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, бронхоспазм/астма

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

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене

Чести: диария, коремна болка

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

Редки: стоматит/афтозни улцерации, глосит

Много редки: интестинален ангиоедем

Хепатобилиарни нарушения

Редки: чернодробна недостатъчност; хепатит – хепатоцелуларен или холестатичен; хепатит, включващ некроза; холестаза (включително жълтеница)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нечести: диафореа, 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 уморяемост

Нечести: общо неразположение, повишена температура

Изследвания

Чести: хиперкалиемия, повишен серумен креатинин

Нечести: повишение на уреята в кръвта, хипонатриемия

Редки: 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.

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 едновременно 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 еналаприлов малеат (напр. повръщане, стомашна промивка, приложение на адсорбенти и натриев сулфат).

Еналаприлат може да се очисти от кръвообръщението 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, 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.

Механизъм на действие

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.

Фармакодинамични ефекти

Прилагането на Енахексал при пациенти с хипертония намалява кръвното налягане 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 ACE 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.

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 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.



АСЕ инхибитори и АРБ 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 АСЕ 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.

Клинична ефикасност и безопасност

Едно многоцентрово, 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 многоцентрово, 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), най-вече в резултат на намален брой починали от прогресивна сърдечна недостатъчност (251 в плацебо групата спрямо 209 групата на 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 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).

Педиатрична популация

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 ≥ 20 kg и ниво на гломерулна филтрация > 30 ml/min/1,73 m², пациентите с тегло < 50 kg са приемали или 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg еналаприл дневно, а пациентите с тегло ≥ 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 възрастни пациенти.



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 кумулационен 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, свързването 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 ≤ 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 юноши

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 µg/l четири часа след приема и пикови концентрации на еналаприлат 0,75 µg/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 µg/l и 0,63 µg/l. Еналаприлат не се е откривал в кърмата (< 0,2 µg/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

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-83607 Holzkirchen,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 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

10/2024

