

1. Търговско име на лекарствения продукт

LAPRILEN® 5
ЛАПРИЛЕН® 5

2. Количествен и качествен състав

- Enalapril maleate USP 5 mg в една таблетка

За помощните вещества виж т.б.1.

3. Лекарствена форма

Таблетка за перорално приложение

4. Клинични данни

4.1. Показания

а) лечение на хипертония

ЛАПРИЛЕН се прилага при всички степени на есенциална хипертония и реноваскуларна хипертония, когато стандартната терапия е неефективна или неподходяща, поради появата на нежелани реакции. Еналаприл е ефективен самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни лекарствени продукти, особено тиазидни диуретици. Наблюдава се адитивен ефект върху понижаване на кръвното налягане при комбинирането на еналаприл и тиазидните диуретици.

б) лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност

При терапията на конгестивната сърдечна недостатъчност ЛАПРИЛЕН трябва да се прилага в комбинация със салуретици (салидиуретици) и, където е възможно, – дигиталисови гликозиди. Установено е, че ЛАПРИЛЕН подобрява симптоматиката, забавя прогресията на заболяването и намалява риска от хоспитализация, както и смъртността.

в) асимптоматична сърдечна недостатъчност

Прилаган при пациенти с левокамерна дисфункция, еналаприл намалява риска от развитие на остра сърдечна недостатъчност, както и честотата на хоспитализациите при сърдечна недостатъчност.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Възрастни

Препоръчаната дневна доза за пациенти, при които не се прилагат диуретици е 5 mg/ден. Дозировката трябва да е съобразена с клиничния отговор. Обичайната терапевтична доза варира в границите между 10 и 40 mg дневно за еднократен прием или разделена на две отделни дози.

• Есенциална и реноваскуларна хипертония

Лечението трябва да започне с 5 mg дневно еналаприл в комбинация с диуретик. Препоръчителната начална доза еналаприл е 2.5 mg. Обичайната поддържаща доза е 10-20 mg дневно за еднократен прием. При хипертония, дозата може да бъде увеличена максимално до 40 mg дневно за еднократен прием. При пациенти, лекувани с диуретик, е възможна появата на симптоматична хипотензия след приемане на началната доза еналаприл. По възможност, приемането на диуретика трябва да бъде спряно 2-3 дни преди началото на терапията с еналаприл, за да се намали риска от хипотония. Ако самостоятелната терапия с еналаприл не доведе до овладяване на кръвното налягане, диуретичната терапия трябва да бъде подновена. При едновременно приложение на други антихипертензивни лекарства е необходимо намаляване на дозировката. Когато антихипертензивната терапия с β -блокери се замести с еналаприл, дозировката на β -блокера трябва да се намалява постепенно, а не да се спира внезапно. Едновременното приложение на еналаприл и калий-съдържащи добавки, лекарствени продукти, съдържащи калиеви соли, или калий-съхраняващи диуретици, може да доведе до повишени серумни нива на калий.

• Употреба при пациенти в напреднала възраст (над 65 години)

Първоначалната доза трябва да бъде 2.5 mg. Някои възрастни пациенти са по-чувствителни към еналаприла от младите. Дозата може да се титрира съобразно нуждата, за да се овладее кръвното налягане.

• Дозировка при хипертоници с увредена бъбречна функция

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-10385/22.02.05

668/08-02-05

M. M. M.



Обичайната доза на еналаприл се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс по-висок от 30 ml/min (серумен креатинин приблизително 3 mg/dl). За пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min (серумен креатинин по-висок от 3 mg/dl), се започва с доза 2.5 mg веднъж дневно. Дозировката може да бъде повишавана, докато се постигне нормализиране на кръвното налягане или до максимална доза 40 mg/ден.

• Конгестивна сърдечна недостатъчност

Еналаприл се прилага при лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност обикновено в комбинация с диуретик и дигиталисов гликозид. При плацебо контролирани проучвания, показващи подобрена преживяемост, пациентите са приемали дози до 40 mg, разпределени в два приема.

Препоръчителната първоначална доза е 2.5 mg. Препоръчителният дозов интервал е в границите 2.5 до 20 mg, разпределени в два приема. Дозировките могат да бъдат повишавани в поносими за пациента граници в рамките на няколко дни или седмици. Максималната дневна доза, прилагана при клиничните проучвания е 40 mg, разпределена на няколко приема. След приемане на първоначалната доза еналаприл, пациентът трябва да бъде поставен под лекарско наблюдение най-малко в продължение на два часа и допълнително поне още един час след нормализиране на кръвното налягане. В случай, че се приемат и диуретици, тяхната дозировка трябва да се намали, с което се ограничава вероятността от настъпване на хипотония. Появата на хипотония след първоначалната доза еналаприл налага внимателна промяна на дозите, с оглед на нейното овладяване.

• Дозировка при пациенти със сърдечна недостатъчност и бъбречна дисфункция или хипонатриемия

При пациенти със сърдечна недостатъчност и хипонатриемия (ниво на натрий в серума по-малко от 130 mEq/l) или стойности на серумен креатинин, по-високи от 1.6 mg/dl, терапията трябва да започне с 2.5 mg дневно и да се провежда под лекарски контрол. Препоръчително е постепенно повишаване на дозата от 2.5 до 5 mg два пъти на ден. Дозировката може да се повишава на интервали от 4 или повече дни, в случай че това не предизвиква изразена хипотония или сериозно увреждане на бъбречните функции. Като максимална дневна доза се приема 40 mg.

• Асимптоматична левокамерна дисфункция

При проучването върху ефикасността първоначално се прилагат 2.5 mg, два пъти дневно. Дневната доза се повишава до 20 mg (разпределени на отделни приеми). След приемане на началната доза еналаприл, пациентът трябва да бъде поставен под лекарско наблюдение най-малко в продължение на два часа и допълнително поне още един час след нормализиране на кръвното налягане. В случай, че се приемат и диуретици, тяхната доза трябва да се намали, с което се ограничава вероятността от настъпване на хипотония.

Появата на хипотония след първоначалната доза еналаприл налага внимателна промяна на дозите, с оглед на нейното овладяване.

4.3. Противопоказания

Еналаприл е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към лекарството, при бременност и кърмене, при двустранна стеноза на реналните артерии, както и при анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предишно приемане на ACE-инхибитори.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

• Анафилактични реакции

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим повлияват метаболизма на ейкозаноидите и полипептидите, включително и на ендогенния брадикинин. По тази причина, при пациенти, лекувани с ACE-инхибитори (вкл. еналаприл) могат да се наблюдават редица нежелани реакции, някои от които сериозни.

• Ангиоедема

При пациенти, лекувани с ACE-инхибитори (вкл. еналаприл) е наблюдавана ангиоедема на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса. В такива случаи терапията с еналаприл или еналаприл IV трябва да бъде незабавно прекратена и да се осигури подходящо лечение и мониторинг до пълно и продължително отшумяване на симптомите.



В случаите, когато подуването е засегнало лицето и устните, обикновено подобряване е настъпвало и без медикаментозно лечение, въпреки че антихистамините успешно облекчават симптомите. Ларингеалната ангиоедема може да бъде фатална. Когато са засегнати езика, глотиса или ларинкса и има опасност от обструкция на въздухоносните пътища, трябва да се осигури подходящо лечение – подкожно прилагане на разтвор на епинефрин 1:1000 (0.3 ml в 0.5 ml) и/или мерки за осигуряване на дишането на пациента.

При пациенти с анамнеза за ангиоедема, несвързана с приемане на ACE-инхибитори, е възможно да няма повишен риск от ангиоедема при прилагането им.

- **Анафилактични реакции, наблюдавани при десенсибилизация**

Двама пациенти, при които е провеждана десенсибилизация с отрова на ципокрили насекоми, докато са приемали ACE-инхибитори, са развили животозастрашаващи анафилактични реакции. При същите пациенти реакциите са били избегнати при временно спиране на лечението, но са се появили отново при повторното му започване.

- **Анафилактични реакции по време на хемодиализа**

Има съобщения за поява на анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа с използване на високо пропускливи мембрани, които приемат ACE-инхибитор. За такива реакции се съобщава и при пациенти, подложени на LDL-афереза с абсорбент декстран сулфат (манипулация, извършвана с апаратура, която не е одобрена в САЩ).

- **Хипотония**

Остра хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани само с еналаприл. При пациенти със сърдечна недостатъчност, приемащи еналаприл е възможно понижаване на кръвното налягане, особено след първата доза. Не е необходимо прекратяване на терапията, ако се спазват инструкциите за дозиране и се подходи внимателно при нейното започване. Рискови пациенти са тези с остра хипотония, свързана с олигурия и/или прогресивна азотемия и по-рядко с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт, както и тези, които имат сърдечна недостатъчност, хипонатриемия, назначена им е високодозова диуретична терапия, от скоро страдат от повишена диуреза, подложени са на хемодиализа, или имат сериозни нарушения във водно-електролитния баланс. Препоръчително е при пациенти с изразена хипотония, които могат да понесат такива промени в терапията, да се елиминира приема на диуретика (изключение правят пациентите със сърдечна недостатъчност), да се намали дозата му или внимателно да се увеличи приемът на соли, преди да започне терапията с еналаприл или еналаприл IV. Лечението при пациенти с риск от изразена хипотония трябва да се провежда под строг лекарски надзор, като пациентите се проследяват през първите две седмици от терапията и когато дозировката на еналаприла и/или диуретика се увеличава. Подобно проследяване трябва да се извършва и при пациенти със сърдечна исхемия или мозъчно-съдова болест, при които рязкото спадане на кръвното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчен инсулт. При настъпване на остра хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и при необходимост да му се направи интравенозно вливане на физиологичен разтвор. Преходната хипотония не е противопоказание за последващо прилагане на еналаприл. Той може да бъде приеман след като кръвното налягане се стабилизира и/или повиши след овладяване на хиповолемията. Ако се развие симптоматична хипотония, може да се наложи намаляване на дозировката или спиране на приема на еналаприл или на допълнително приемания диуретик.

- **Неутропения/Агранулоцитоза**

Установено е, че каптоприлът (също ACE-инхибитор) рядко предизвиква агранулоцитоза и костномозъчна депресия при неувредени пациенти. Най-често това се наблюдава при пациенти с бъбречни увреждания, особено ако имат и автоимунно заболяване. Наличните клинични данни за еналаприл не са достатъчни, за да докажат, че той не предизвиква агранулоцитоза в същата степен. Описани са няколко случая на неутропения или агранулоцитоза, чиято връзка с еналаприл не може да се изключи. Препоръчва се периодично мониториране на броя на белите кръвни клетки при пациенти с автоимунни или бъбречни заболявания.

- **Чернодробна недостатъчност**



Макар и рядко, АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат синдром, започващ с холестатична жълтеница, който прогресира до фулминантна чернодробна некроза и понякога има летален изход. Механизмът на този синдром не е добре изучен. При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, които развиват жълтеница или имат значително повишение на нивата на чернодробните ензими, терапията трябва да бъде прекратена и да бъдат поставени под лекарско наблюдение.

• Фетална/неонатална болестност и смъртност

АСЕ-инхибиторите предизвикват увреждания на плода и новороденото, ако се прилагат при бременни. В световната литература са описани няколко десетки подобни случая. След като се установи бременността, приемът на АСЕ-инхибитори трябва да бъде прекратен възможно най-бързо. Употребата на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността, предизвикват увреждания на плода и новороденото, включващи хипотония, черепна хипоплазия, анурия, обратима или необратима бъбречна недостатъчност и смърт. Наблюдава се и олигохидрамнион, който най-вероятно се дължи на намалената бъбречна функция на плода. Той е свързан с контрактури на крайниците при плода, черепно-лицева деформация и хипопластично белодробно развитие. Описани са и недоносеност на плода, забавяне във вътреутробното развитие, както и боталов канал, въпреки че не е ясно дали те се дължат на приема на АСЕ-инхибитори.

Смята се, че тези нежелани реакции не се дължат на приемането на АСЕ-инхибитор, когато то е ограничено до първия триместър на бременността. Тази информация трябва да бъде дадена на майките, подложени на лечение с АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността. Въпреки това, лекарите трябва да направят всичко възможно да преустановят употребата на еналаприл, възможно най-скоро след откриване на бременността.

При по-малко от 1 на хиляда бременности не може да бъде намерена алтернатива на терапията с АСЕ-инхибитори. В тези редки случаи, майката трябва да бъде предупредена за потенциалната опасност за плода и да се проведат редица ултразвукови изследвания, за да се оцени интраамниотичната среда.

Ако се открие олигохидроамнион, терапията трябва да бъде прекратена, освен ако не се приеме, че тя е животоспасяваща за майката. Пациентите и лекарите трябва да знаят, че олигохидроамнионът може и да не се прояви, докато плодът не претърпи необратими увреждания.

Новородени с анамнеза за вътреутробна експозиция на АСЕ-инхибитори, трябва да се наблюдават за появата на хипотония, олигурия и хиперкалемия. Ако настъпи олигурия, трябва да се предприемат мерки за поддържане на кръвното налягане и бъбречната перфузия. Вливания или диализа могат да се прилагат, за да се овладее хипотонията и/или да се замести увредената бъбречна функция. Трансплацентарно преминалият еналаприл се елиминира от неонаталното кръвообращение чрез перитонеална диализа (свързана с някои клинични предимства) и теоритично би могъл да се премахне чрез ексангвинотрансфузия, въпреки че все още няма опит с тази процедура.

При изследванията върху бременни плъхове и зайци не са установени тератогенни ефекти. При база mg/kg, приложените дози са били съответно 333 пъти (при плъхове) и 50 пъти (при зайци) по-високи от максимално допустимата доза при хора.

• Увредена бъбречна функция

В резултат от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, при чувствителни индивиди, могат да настъпят промени в бъбречната функция. При пациенти с остра сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция е зависима от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, терапията с АСЕ-инхибитори, вкл. еналаприл и еналаприлат би могла да бъде асоциирана с олигурия, и/или прогресивна азотемия и по-рядко с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

При клинични проучвания върху хипертоници с унилатерална или билатерална артериална стеноза, 20 % от пациентите имат повишени нива на урея в кръвта и серумен креатинин. Това повишение е почти винаги обратимо в зависимост от преустановяването на терапията с еналаприл и/или диуретик. При тези пациенти се налага мониториране на бъбречната функция през първите няколко дни от терапията. Някои пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност без предшестващи бъбречно-съдови заболявания, развиват повишени нива на урея и серумен креатинин, които обикновено са незначителни и имат преходен характер, особено в случаите, когато еналаприл се комбинира с диуретик. По-вероятно е тези промени да настъпят при пациенти с предшестващи бъбречни



увреждания. В такъв случай е необходимо намаляване на дозата и/или преустановяване на приема на диуретик и/или еналаприл. При оценяване на състоянието на пациентите с хипертония или сърдечна недостатъчност, винаги трябва да се има пред вид и състоянието на бъбречната функция.

- **Хиперкалиемия**

Повишени серумни нива на калий (по-високи от 5.7 mEq/l) се наблюдават приблизително при 1% от хипертониците при клиничните проучвания. При повечето случаи има изолирани стойности, въпреки продължителната терапия. Хиперкалиемията е причина за спиране на терапията при 0.28% от хипертониците. При клинични проучвания върху сърдечната недостатъчност, хиперкалиемия се наблюдава при 3.8% от пациентите, но тя не е причина за спиране на терапията. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, инсулинзависим диабет и едновременното прилагане на калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи добавки, както и медикаменти под формата на калиеви соли, чието едновременно приложение с еналаприл трябва да бъде внимателно.

- **Кашлица**

При употребата на АСЕ-инхибитори се съобщава за появата на кашлица. Тя е суха, персистираща и спира при прекратяване на терапията. Кашлицата, предизвикана от АСЕ-инхибитори, трябва да се вземе под внимание при диференциалната диагноза на кашлицата.

- **Анестезия при хирургични интервенции**

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

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

- **Диуретици**

Пациенти, подложени на диуретична терапия, особено когато тя е скоро назначена, могат да получат хипотония след започване на терапия с еналаприл или еналаприлат. Хипотоничните ефекти на еналаприла или еналаприлата могат да бъдат намалени като се преустанови приема на диуретик или се увеличи поемането на соли преди започване на лечението с еналаприл или еналаприлат. Ако е необходимо да се продължи диуретичната терапия, то трябва да се осигури лекарско наблюдение поне в продължение на два часа след приемане на началната доза и един час след стабилизиране на кръвното налягане.

- **Ренин-освобождаващи лекарствени продукти**

Антихипертензивното действие на еналаприла се повишава от антихипертензивни агенти, предизвикващи освобождаване на ренин (напр. диуретици).

- **Други сърдечно-съдови лекарства**

Еналаприл е използван в комбинация с β -адренергични блокери, метилдопа, нитрати, калциеви антагонисти, хидралазин, празозин и дигоксин без да се установят клинично значими нежелани взаимодействия.

- **Вещества, повишаващи серумните нива на калий**

Еналаприл намалява загубата на калий, причинена от тиазидните диуретици. Калий съхраняващите диуретици (спиронолактон, триамтерен или амилорид), калий-съдържащите добавки или лекарства, съдържащи калиеви соли, могат да доведат до значително повишаване на серумния калий. Ако е необходима едновременна употреба на тези вещества, поради хипокалиемия, то тяхното прилагане трябва да става внимателно, при постоянно мониториране на серумните нива на калий. Калий съхраняващи лекарствени продукти не бива да се прилагат при пациенти със сърдечна недостатъчност, приемащи еналаприл.

- **Литий**

Литиева токсичност се наблюдава при пациенти, приемащи литий едновременно с еналаприл. Съобщено е за няколко случая на литиева токсичност при пациенти, приемали едновременно еналаприл/еналаприл IV и литий. Тя е



имала обратим характер при преустановяване на приема и на двата медикамента. Препоръчително е да се проследяват серумните нива на литий при едновременното му прилагане с еналаприл.

- **Опиоидни и антипсихотични лекарства**

Възможна е постурална хипотония при едновременно прилагане с АСЕ-инхибитори.

- **Алопуринол, имunosупресори, цитостатици, системни кортикостероиди, прокаинамид**

Едновременно прилагане с АСЕ-инхибитори води до повишен риск от левкопения.

- **Инсулин и перорални хипогликемични лекарствени продукти**

По данни от епидемиологични проучвания, едновременното прилагане на АСЕ-инхибитори и инсулин или орални антидиабетни лекарства може допълнително да намали нивото на кръвната захар, като крие риск от хипогликемия. Този ефект настъпва по-често през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречни увреждания.

Продължителните клинични проучвания с еналаприл не потвърждават тези заключения и не изключват употребата на еналаприл при диабетици. Въпреки това е препоръчително да се подхожда с внимание към тази група пациенти.

- **Нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС)**

Прилагането на НПВС би могло да намали антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибитора. Въпреки това, при фармакологично клинично проучване, индометацин е прилаган на хипертоници лекувани с ЛАПРИЛЕН и няма данни за подтискане на антихипертензивното му действие. Установено е, че НПВС и АСЕ-инхибиторите имат адитивен ефект по отношение на серумното ниво на калий, което може да доведе до увреждане на бъбречната функция. По принцип тези ефекти са обратими и са характерни за пациенти с нарушена бъбречна функция.

- **Антиацидни лекарствени продукти**

Индуцират понижаване на бионаличността на АСЕ-инхибиторите.

- **Симпатикомиметици**

Редуцират антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите. Необходим е мониторинг на терапията, за да се потвърди постигане на желания терапевтичен ефект.

- **Алкохол**

Засилва хипотензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите.

- **Циклоспорин**

Повишава риска от хиперкалиемия.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: Прилагането на еналаприл по време на втория и третия триместър на бременността се асоциира с фетална и неонатална болестност и смъртност. Установено е че АСЕ-инхибиторите предизвикват олигохидрамнион, който има като резултат контрактури на крайниците, черепно-лицеви деформации и белодробна хипоплазия. При новородени се срещат и хипотония, бъбречна недостатъчност, хиперкалиемия и черепна хипоплазия. Предполага се, че тези нежелани реакции при ембриона и плода не са свързани с прилагане на АСЕ-инхибитор по време на първия триместър. Поради тези факти Лаприлен е противопоказан при бременност. При установяване на бременност, лечението с Лаприлен трябва да бъде прекратено възможно най-бързо.

Кърмене: Еналаприл и еналаприлат се екскретират в следи в кърмата, но приложението им при кърмачки трябва да бъде ограничено.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лаприлен не оказва въздействие върху способността за управление на моторни превозни средства и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

- **Хипертония**

Нежеланите реакции, които се наблюдават при повече от 1 % от пациентите, лекувани с еналаприл, по време на контролирано клинично изпитване са представени на табл. 1. При пациенти, лекувани с



еналаприл -10 mg, максималната продължителност на терапията е била 3 години; при пациенти, получавали плацебо, продължителността на приема е била 12 седмици.

Таблица 1:

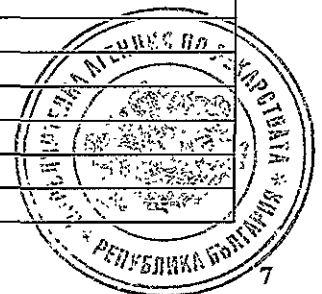
	Честота на нежеланите реакции, водещи до спиране на лечението при Еналаприл (n=2314)	Честота на нежеланите реакции при Плацебо (n=230)
Общи		
Умора	3.0 (<0.1)	2.6
Ортостатични ефекти	1.2 (<0.1)	0.0
Астения	1.1 (0.1)	0.9
Гастроинтестинални		
Диария	1.4 (<0.1)	1.7
Гадене	1.4 (0.2)	1.7
Неврологични/Психиатрични		
Главоболие	5.2 (0.3)	9.1
Замаяност	4.3 (0.4)	4.3
Дихателни		
Кашлица	1.3 (0.1)	0.9
Кожни		
Обриви	1.4 (0.4)	0.4

• **Сърдечна недостатъчност**

Нежеланите реакции, които се наблюдават при повече от 1% от пациентите, лекувани с еналаприл, по време на контролирано клинично изпитване са представени на табл. 2. Случаите представят опита от контролирани и неконтролирани клинични проучвания (максималната продължителност на терапията е една година). Случаите, за които е съобщено, при пациенти, получаващи плацебо са от контролираното проучване (максималната продължителност на терапията е 12 седмици). Пациентите с остра сърдечна недостатъчност (NYHA Клас IV) са 29% и 43%, съответно за лекувани с еналаприл и получавали плацебо.

Таблица 2:

	Честота на нежеланите реакции, водещи до спиране на лечението с Еналаприл (n=673)	Честота на нежеланите реакции при Плацебо (n=339)
Общи		
Ортостатични ефекти	2.2 (0.1)	0.3
Припадъци	2.2 (0.1)	0.9
Болка в гърдите	2.1 (0.0)	2.1
Умора	1.8 (0.0)	1.8
Абдоминална болка	1.6 (0.4)	2.1
Астения	1.6 (0.1)	0.3
Сърдечно-съдови		
Хипотония	6.7 (1.9)	0.6
Ортостатична хипотония	1.6 (0.1)	0.3
Стенокардия	1.5 (0.1)	1.8
Миокарден инфаркт	1.2 (0.3)	1.8
Гастроинтестинални		
Диария	2.1 (0.1)	1.2
Гадене	1.3 (0.1)	0.6



Повръщане	1.3 (0.0)	0.9
Неврологични/Психиатрични		
Замаяност	7.9 (0.6)	0.6
Главоболие	1.8 (0.1)	0.9
Световъртеж	1.6 (0.1)	1.2
Дихателни		
Кашлица	2.2 (0.0)	0.6
Бронхит	1.3 (0.0)	0.9
Диспнеа	1.3 (0.1)	0.4
Пневмония	1.0 (0.0)	2.4
Кожни		
Обриви	1.3 (0.0)	2.4
Урогенитални		
Инфекции на уринарния тракт	1.3 (0.0)	2.4

По-долу в низходяща последователност са изброени други сериозни нежелани реакции, проявили се при постмаркетинговите проучвания или наблюдавани при 0.5 – 1.0% от пациентите с хипертония или сърдечна недостатъчност.

- **Общи нежелани реакции**

Анафилактични реакции

- **Сърдечно-съдови**

Сърдечен блок, миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инсулт, като възможен резултат от остра хипотония при рискови пациенти (вж. Специални предупреждения, Хипотония); белодробен емболизъм или белодробен инфаркт, белодробен оток, ритъмни нарушения, включително предсърдна тахикардия и брадикардия, предсърдно мъждене, трептене.

- **Гастро-интестинални**

Илеус, панкреатит, хепатоцелуларен или холестатичен хепатит, иктер, абдоминална болка, повръщане, анорексия, диспепсия, констипация, глосит, стоматит, сухота в устата.

- **Скелетно-мускулни**

Мускулни крампи

- **Неврологични/психиатрични**

Замаяност и главоболие са най-честите нежелани ефекти. Наблюдават се също и депресия, объркване, атаксия, сънливост, безсъние, световъртеж, повишена нервност, периферна невропатия (пр. парестезия, диастезия).

- **Респираторни**

Бронхоспазъм, ринорея, диспнея, остър тонзилит и пресипаност, астма, инфекция на горните дихателни пътища, белодробни инфилтрати.

- **Кожни**

Ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, херпес зостер, мултиформна еритема, уртикария, пруритус, алопеция, зачервяване, обилно изпотяване, фоточувствителност.

- **Сетивност**

Замъглено зрение, промени във вкуса, загуба на обоняние, тинитус, конюнктивит, сухота в очите.

- **Урогенитални**

Бъбречна недостатъчност, олигурия, бъбречна дисфункция, болки в слабините, гинекомастия, импотентност.

- **Разни**

Наблюдаван е комплекс от симптоми, включващ тест за антинуклеарни антитела, повишено СУЕ, артралгия/артрит, миалгия, треска, серозит, васкулит, левкоцитоза, еозинофилия, фоточувствителност, зачервяване и други дерматологични реакции.

- **Ангиоедем**

Описани са случаи на ангиоедема при пациенти, приемали еналаприл (0.2%). Ангиоедема на ларинкса може да бъде фатална. Ако в резултат от лечението с еналаприл се появи ангиоедема по



лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса, то трябва да бъде незабавно прекратено и да се назначи подходяща терапия.

- **Хипотония**

При хипертонии, хипотония се проявява при 0.9%, а синкоп - при 0.5% от пациентите след първоначалната доза или след продължителна терапия. Хипотонията и синкопа са довели до спиране на терапията при 0.1% от пациентите. При 6.7% от пациентите със сърдечна недостатъчност се наблюдава хипотония, а при 2.2% - синкоп. Хипотонията и синкопа са довели до спиране на терапията при 1.9% от пациентите със сърдечна недостатъчност.

- **Фетална и неонатална болестност и смъртност**

АСЕ-инхибитори, прилагани при бременни могат да предизвикат увреждания и смърт на плода. В световната литература са описани няколко десетки подобни случая. След установяване на бременността, трябва да се преустанови приема на АСЕ-инхибитори.

- **Кашлица**

В резултат от терапията с АСЕ-инхибитори, пациентите се оплакват от кашлица. Тя е непродуктивна, персистираща и спира след преустановяване на терапията. Кашлицата, дължаща се на АСЕ-инхибитори трябва да се вземе под внимание при диференциалната диагноза на кашлицата.

Промяна в лабораторните показатели

- **Серумни електролити**

Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, инсулинзависим диабет, както и едновременно приложение на калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи добавки и лекарствени продукти, съдържащи калиеви соли. В тези случаи използването на еналаприл или еналаприл IV трябва да става много внимателно.

- **Креатинин и урея**

В контролирани клинични проучвания, при 0.2% от пациентите с есенциална хипертония, лекувани само с еналаприл, се наблюдава слабо повишение на нивата на уреята и серумния креатинин. То има обратим характер и след прекратяване на терапията, стойностите се нормализират. Повишение в стойностите е по-вероятно да възникне при пациенти, лекувани с диуретици и при такива със стеноза на бъбречните артерии. При 11% от пациентите със сърдечна недостатъчност, които са лекувани с диуретици, с или без включване на дигиталисови препарати, е установено повишаване на серумния креатинин и уреята. То има обратен характер и след прекратяване на терапията, стойностите се нормализират. Повишени стойности на серумния креатинин и уреята са причина за преустановяване на терапията при 1.2% от пациентите.

- **Хематологични показатели**

При пациенти с хипертония или конгестивна сърдечна недостатъчност, лекувани с еналаприл е възможно слабо повишение на хемоглобиновите нива и хематокрита (приблизително 0.3 g % и съответно 1.0 об. %). Тези повишения рядко имат клинично значение, освен ако няма друга причина за анемия. При клиничните проучвания по-малко от 0.1% от пациентите преустановяват терапията, поради анемия. Съобщено е за случаи на хемолитична анемия, включително и хемолиза при пациенти с G-6 PD недостатъчност, но не е установена следствена връзка с еналаприл. Описани са случаи на намаляване на броя на тромбоцитите и белите кръвни клетки, както и редки случаи на неутропения, тромбоцитопения, потискане на костно-мозъчната функция и агранулоцитоза, но не е установена следствена връзка с Лаприлен.

- **Изследвания за чернодробни ензими**

Наблюдава се повишение на нивата на чернодробните ензими и/или серумния билирубин.

- **Свърхчувствителност/ ангионевротичен едем**

Ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса се срещат рядко.

- **Хиперкалиемия и хипонатриемия**

Обикновено са обратими при преустановяване на приема на Лаприлен.

Описан е комплекс от симптоми, включващ треска, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия, артрит, позитивен тест за ANA (антинуклеинови антитела), повишена СУЕ, еозинофилия и



агранулоцитоза. Могат да се наблюдават обриви, фоточувствителност и други дерматологични промени.

4.9. Предозиране

Има ограничени данни за предозиране при хора. Най-характерните белези на предозирането са: изразена хипотония, започваща около 6 часа след поемане на таблетката и съпътствана от блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, ступор. Описано е повишаване на серумните нива на еналаприлат след приемане на дози от 300 и 440 mg. Те се повишават 100 и съответно 200 пъти в сравнение с нивата при прием на терапевтични дози.

Препоръчителните мерки при предозиране включват i.v. инфузия на физиологичен разтвор. При скорошен прием трябва да се предизвика повръщане. Еналаприлатът може да бъде елиминиран от общото кръвообръщение чрез хемодиализа, а от неонаталното кръвообръщение – чрез перитонеална диализа.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

• Механизъм на действие

Перорално приетият еналаприл се хидролизира до еналаприлат и инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) при хора и животни. АСЕ е пептидил дипептидаза, която катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторната субстанция ангиотензин II. Ангиотензин II стимулира алдостероновата секреция от кората на надбъбреците. Благоприятните ефекти на еналаприла върху хипертонията и сърдечната недостатъчност са резултат преди всичко от подтискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на плазмените нива на ангиотензин II, което от своя страна предизвиква намалена вазопресивна активност и намалена алдостеронова секреция. Въпреки, че това намаление е малко, то води до намаляване на серумните нива на калий. При хипертоници, лекувани само с еналаприл в продължение на 48 седмици, средното повишение на калия в серума е в рамките на 0.2 mEq/l. При пациенти, лекувани с комбинация от еналаприл и тиазиден диуретик, не се наблюдават значими промени в нивата на серумния калий. Премахването на обратната регулация върху рениновата секреция, води до повишена плазмена активност от страна на ренина.

АСЕ е идентичен с кининазата – ензим, който разгражда брадикинина. Все още не е изяснено дали повишените нива на брадикинина (пептид с мощен съдосвиващ ефект), имат значение за терапевтичния ефект на еналаприла. Предполага се, че първичния механизъм, по който еналаприлът понижава кръвното налягане е подтискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, но е установено, че той оказва антихипертензивен ефект дори при хипертоници с ниско съдържание на ренин. Въпреки че еналаприлът оказва антихипертензивен ефект при всички раси, при хипертоници от негроидната раса (популация с обичайно ниско съдържание на ренин), средният терапевтичен отговор на монотерапията с еналаприл е по-малък в сравнение с пациенти от другите раси.

• Фармакодинамични ефекти

1) **Хемодинамични ефекти, дължащи се на влиянието на еналаприла върху кръвното налягане**
Понижаващите кръвното налягане ефекти на еналаприла са демонстрирани при редица животински модели (плъхове със спонтанна хипертония, Дал-чувствителни плъхове, плъхове с дефицит на натрий, плъхове с бъбречна хипертония, кучета с бъбречна хипертония). При проучванията, сравняващи еналаприл с каптоприл, е установено, че еналаприлът оказва по-мощно действие, а в еквивалентни дози – ефектът на еналаприла е по-дълготраен. Еналаприлът е по-ефективен при тези модели, при които ренин-ангиотензин-алдостероновата система оказва доминираща роля върху регулацията на кръвното налягане. Въпреки че той е ефективен също и при плъхове със спонтанна и бъбречна хипертония, намаляващите кръвното налягане ефекти се засилват от хидрохлортиазида. Този ефект върху кръвното налягане е продължителен, като продължава до 10 седмици след спирането на лекарството.

2) **Ефекти, свързани със съдовата резистентност**



Резултатите от изследванията, проведени върху перфузия от бъбреци на плъх, показват, че еналаприлът и каптоприлът намаляват съдовата реактивност чрез механизъм, който не включва ангиотензин-конвертиращия ензим или чрез простагландин-зависим съдов механизъм.

3) Сърдечно-съдови ефекти

Не са наблюдавани сериозни промени в сърдечните показатели (сила и честота на сърдечните съкращения, ударен обем, налягане върху стената на лявата камера при систола). Проучени са ефектите на еналаприла при остра и хронична сърдечна недостатъчност. Той се проявява като артериален вазодилататор при кучета с хронична, но не и с остра сърдечна недостатъчност.

4) Влияние върху бъбречната функция

Проучвания върху плъхове с отстранена значителна част от бъбречната тъкан показват, че еналаприлът предотвратява системна хипертония, нормализира налягането в гломерулните капиляри и забавя прогресията на загубата на бъбречна функция.

5.2. Фармакокинетични свойства

Еналаприлът е моноетилов естер на активния АСЕ-инхибитор – еналаприлат. Използва се под формата на продраг, за да се подобри абсорбцията му, тъй като еналаприлатът се отличава със слаба абсорбция. Еналаприлът се превръща в еналаприлат в резултат на алкална хидролиза в черния дроб. В човешкия организъм не настъпват други метаболитни промени. Елиминирането се осъществява през бъбреците под формата на непроменен еналаприлат и малка част еналаприл. При здрави индивиди се наблюдава бърза абсорбция след орален прием на еналаприл. Максималната плазмена концентрация на еналаприл и на активния метаболит еналаприлат се достига съответно до 1 и 3-4 часа след пероралното му приложение. Еналаприлът все още може да бъде открит 72 до 96 часа след приемането му. Максималните плазмени концентрации на еналаприл и еналаприлат са съответно 40-50 и 30-40 $\mu\text{g/l}$; след перорален прием на единична доза от 10 mg. При здрави индивиди, нивата на абсорбция и хидролиза са сходни в терапевтичния дозов интервал 2.5 - 40 mg.

Разпределение

Свързването на еналаприл с плазмените протеини е по-малко от 50%. Идентифицирани са две места на свързване в протеиновата структура. Едното е с нисък афинитет и висок капацитет, а другото – с висок афинитет и нисък капацитет. Второто най-вероятно служи за свързване на еналаприлата с циркулиращия АСЕ, което определя удължената терминална фаза на плазмения профил на еналаприлата. Няма сигурни данни, дали еналаприлът или еналаприлатът се екскретират в кърмата или преминава през плацентарната бариера.

Елиминиране

В черния дроб еналаприлът хидролизира до еналаприлат. В човешкия организъм, еналаприлът или еналаприлатът не претърпяват по-нататъшни метаболитни промени. Екскрецията на непромененото вещество се осъществява чрез урината и фекалиите.

Екскреция

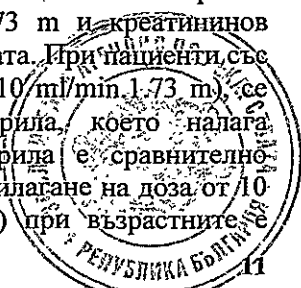
След перорално приемане на еналаприл в доза 10 mg, при здрави пациенти, 33% от дозата се открива във фекалиите (6% е под формата на еналаприл, а 27% на еналаприлат), а 61% в урината (18% - еналаприл и 43% - еналаприлат).

Време на полуживот

При здрави индивиди терминалното време на полуживот след перорално прилагане на единична доза от 10 mg е 30 – 35 часа. При периодично перорално прилагане на дози от 10 mg еналаприл на всеки 4 часа, стационарна концентрация (steady state) се достига след 3 до 4 дози.

Влияние на възрастта и заболяванията върху фармакокинетиката

При увредена бъбречна функция, се установяват повишени и забавени във времето максимални плазмени концентрации на еналаприлата и понижени нива на екскреция. При пациенти с бъбречна дисфункция (нива на гломерулна филтрация по-ниски от 20-230 ml/min/1.73 m и креатининов клирънс по-малък или равен на 40 ml/min) е препоръчително понижаване на дозата. При пациенти със сериозни нарушения на бъбречната функция (нива на гломерулна филтрация 10 ml/min/1.73 m), се наблюдава изразено повишение на серумната концентрация на еналаприла, което налага допълнително понижаване на дозировката. Фармакокинетиката на еналаприла е сравнително проучена при млади и по-възрастни доброволци след еднократно перорално прилагане на доза от 10 mg. Площта под кривата време/концентрация (AUC – area under the curve) при възрастните



увеличена, а тоталния системен клирънс е понижен. Бъбречната функция при възрастните е понижена в корелация с клирънса на еналаприла.

Тъй като еналаприлт се хидролизира в черния дроб до еналаприлат, при пациенти с чернодробна дисфункция може да се наблюдава забавеното му навлизане в плазмата.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма значими предклинични данни за безопасност.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Maize starch	30.470 mg
Lactose	66.700 mg
Maleic acid	1.025 mg
Purified water	0.013 ml
Hypromellose (Hydroxypropyl methylcellulose-HPMC 5 cps)	0.055 mg
Isopropyl alcohol	0.0008 mg
Dichloromethane	0.0013 mg
Zinc stearate	1.125 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

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

6.3. Срок на годност

24 месеца

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30°C!

6.5. Данни за опаковката

Блистер с 10 таблетки, заедно с листовка за пациентата, в картонена кутия, съдържаща 3 блистера x 10 таблетки или двуслойна лента Al/Al (strip pack), 3 x 10 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ЕОФАРМ ГРУП АД

1421 София, бул. "Черни връх" 14, бл.3

Факс: 963 15 61

Телефон: 963 15 96

БЪЛГАРИЯ

8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на последната редакция на текста

Февруари, 2004 г.

