

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛАПРИЛЕН® 10 mg таблетки

LAPRILEN® 10 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 200 50 105
Разрешение № П - 9615 / 18. 05. 2010
Одобрение № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Лаприлен съдържа 10 mg еналаприлов малеат (*enalapril maleate*).

Помощни вещества: лактоза и др.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за перорално приложение.

Светло розови, кръгли, плоски, нефилмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

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 (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 35\%$)

4.2. Дозировка и начин на приложение

По лекарско предписание!

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

• Хипертония

Началната доза е от 5mg до максимално 20mg в зависимост от степента на хипертонията и състоянието на пациента. Лаприлен се приема веднъж дневно. При лека степен на хипертония, препоръчителната начална доза е 5-10mg. В началото на лечението може да се прояви рязко понижение на кръвното налягане при пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (напр. реноваскуларна хипертония, недостиг на соли и/или воден дефицит, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония). При тези пациенти лечението трябва да започне с 5 mg или с по-ниска доза и да бъде под пряко лекарско наблюдение.

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до дефицит на течности и риск от хипотония в началото на лечението с enalapril. При тези пациенти лечението трябва да започне с 5mg

или с по-ниска доза. При възможност приложението на диуретици трябва да се преустанови 2-3 дни преди започване на лечение с Лаприлен. Трябва да се проследява бъбречната функция и нивата на серумния калий.

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

• Употреба при пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст дозата трябва да бъде съобразена с бъбречната функция (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Нарушена бъбречна функция).

• Дозировка при болни с бъбречна недостатъчност

В повечето случаи при пациенти с увредена бъбречна функция интервалите между приемите на enalapril трябва да бъдат удължени или дозировката да се редуцира.

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

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

• Сърдечна недостатъчност/ Асимптоматична левокамерна дисфункция

Enalapril може да се използва за лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност, обикновено в комбинация с диуретик и дигиталисов продукт или бета-блоккер, както е подходящо. Началната доза на Лаприлен при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или асимптоматична левокамерна дисфункция е 2,5 mg и трябва да се прилага под медицинско наблюдение, за да се определи началния ефект върху кръвното налягане. Когато няма хипотония или след ефективното лечение на симптоматичната хипотония, след терапията с Лаприлен при сърдечна недостатъчност, дозата му трябва постепенно да се увеличи до поддържаща доза от 20 mg, приложена веднъж или два пъти дневно в зависимост от поносимостта на пациента. Това титриране на дозата е препоръчително да се извърши за период от 2-4 седмици. Максималната доза е 40 mg дневно, разделена на два приема.

Предложено титриране на дозата на Лаприлен при пациенти със Сърдечна недостатъчност/
Асимптоматична левокамерна дисфункция

Седмица	Доза mg/ден
Първа седмица	От първи до 3 ден: 2,5 mg/ден на един прием От четвърти до седми ден: 5 mg/ден на два приема
Втора седмица	10 mg/ден на един или два приема
Трета и четвърта седмица	20 mg/ден на един или два приема

При пациенти с увредена бъбречна функция или приемащи диуретици, трябва да вземат специални предпазни мерки (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Кръвното налягане и бъбречната функция трябва стриктно да бъдат мониторираны преди и след започване на лечението с Лаприлен (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), поради съобщения за развитие на хипотония и (по-рядко) на последваща бъбречна

недостатъчност. При пациенти, лекувани с диуретици, дозата им трябва да се намали, ако е възможно още преди започване на терапията с Лаприлен. Появата на хипотония след прилагане на начална доза Лаприлен не означава, че хипотонията ще възникне при по-нататъшната терапия с Лаприлен и не налага прекратяване на започнатото лечение. Необходимо е също така да бъдат мониторираны нивото на серумния калий и бъбречната функция.

• Употреба при педиатрични пациенти

Има ограничени клинични данни за употребата на Лаприлен при педиатрични пациенти с хипертония (вж. точки 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, 5.1 Фармакодинамични свойства и 5.2 Фармакокинетични свойства).

При пациенти, които могат да поглъщат таблетки, дозата трябва да се определи индивидуално в зависимост от профила на пациента и от отговора на кръвното налягане. Препоръчителната начална доза е 2,5mg при пациенти между 20 и 50kg и 5mg при пациенти с телесно тегло ≥ 50 kg. Лаприлен се приема веднъж дневно. Дозата трябва да бъде коригирана съгласно нуждите на пациентите максимум до 20 mg дневно при пациенти с телесно тегло < 50 kg и 40 mg дневно при пациенти с телесно тегло ≥ 50 kg (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Лаприлен не се препоръчва при новородени и при педиатрични пациенти с ниво на гломерулната филтрация $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ поради липса на данни при тези групи пациенти.

4.3. Противопоказания

Лаприлен е противопоказан при:

- свръхчувствителност към enalapril, към някои от помощните вещества или към други АСЕ-инхибитори
- анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предхождаща терапия с АСЕ-инхибитори
- вроден или идиопатичен ангиоедем
- втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6 Бременност и кърмене)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

• Свръхчувствителност/ ангионевротичен оток

Ангионевротичен оток, обхващащ лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса е наблюдаван при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително Лаприлен. Това може да се случи по всяко време на лечението. В тези случаи Лаприлен трябва да бъде спряно незабавно и пациентът да бъде подложен на наблюдение до пълно изчезване на симптомите преди изписването. В случаи на ограничен оток само на лицето и устните, състоянието в повечето случаи се подобрява без 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 до 0,5 ml) и/или мерки за освобождаване на дихателните пътища.

Чернокожите пациенти са с повишен риск от развитие на ангионевротичен оток при лечение с АСЕ-инхибитори в сравнение с тези от бялата раса.

Съществува повишен риск за развитие на ангионевротичен оток в хода на лечението с АСЕ инхибитор при пациенти с анамнеза за предхождащ ангиоедем от друг произход.

- **Анафилактични реакции, наблюдавани при десенсибилизация**

Рядко са съобщавани животозастрашаващи анафилактични реакции по време на десенсибилизиращо лечение срещу отрова на ципокрили и едновременно приложение на ACE инхибитор. Тези реакции могат да се избегнат чрез временно преустановяване на лечението с ACE инхибитор преди всяко десенсибилизиращо лечение.

- **Анафилактични реакции по време на LDL-афереза**

Рядко са съобщавани животозастрашаващи анафилактични реакции по време на LDL-афереза (липопротеини с ниска плътност-афереза) с декстран сулфат и едновременно приложение на ACE инхибитор. Тези реакции могат да се избегнат чрез временно преустановяване на лечението с ACE инхибитор преди всяка афереза.

- **Пациенти на хемодиализа**

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

- **Симптоматична хипотония**

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при хипертоници без усложнения. При хипертониците, получаващи Лаприлен, е по-вероятно да се появи хипотония, ако пациентите са с хиповолемия в резултат на диуретична терапия, ограничаваща солта диета, диализа, диария или повръщане (вж. точки 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия и 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Симптоматична хипотония се наблюдава при пациенти със сърдечна недостатъчност - с или без съпътстваща бъбречна недостатъчност. По-вероятно е тя да се появи при пациенти с по-тежка степен сърдечна недостатъчност, в резултат на приложение на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или нарушена бъбречна функция. При тези пациенти лечението започва под лекарски контрол и продължава да се проследява при по-нататъшно адаптиране на дозата на Лаприлен и/или диуретик. Това се има предвид и при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдови заболявания, при които рязкото спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или до мозъчно-съдов инцидент.

При поява на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и при необходимост да му се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за по-нататъшно лечение, което обикновено може да продължи без проблеми след повишение на кръвното налягане с обемозаместителна терапия.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност с нормално или ниско кръвно налягане при приложение на Лаприлен системното кръвно налягане може допълнително да се понижи. Този ефект може да се очаква и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако понижението на кръвното налягане е симптоматично, може да се наложи понижението на дозата и/или преустановяване на приложението на диуретик и/или Лаприлен.

- **Аортна стеноза/ Хипертрофична кардиомиопатия:**

ACE-инхибиторите трябва да се използват внимателно при пациенти с обструкция на изходния кръвоток на лява камера, като не е желателно тяхното приложение при хемодинамично значима обструкция.

- **Неутропения/Агранулоцитоза**

При пациенти на ACE инхибитори се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения се развива рядко. Enalapril трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с allopurinol или procainamide, или комбинация от тези

усложняващи фактори, особено при предварително съществуваща увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивно антибиотично лечение. Ако enalapril се прилага на такива пациенти, препоръчва се периодично да се контролират нивата на белите кръвни клетки (левкоцитите), и пациентите трябва да бъдат уведомени, че следва да съобщават всяка проява на инфекция.

• Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ-инхибиторите са били свързани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресиране до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите получаващи АСЕ-инхибитори, които развиват жълтеница или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението с АСЕ инхибитора и да получат подходящо лекарско проследяване след това.

• Бременност и кърмене

Enalapril не трябва да се прилага по време на първи триместър на бременността. Лаприлен е противопоказан при втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.3 Противопоказания). След като се установи бременността, приемът на АСЕ-инхибитори трябва да бъде прекратен възможно най-бързо (вж. точка 4.6 Бременност и кърмене). Приложението на enalapril не се препоръчва по време на кърмене.

• Нарушена бъбречна функция

При нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 ml/min), началната доза enalapril се определя според креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение), а след това – от отговора на пациента към лечението. Редовното проследяване на калия и креатинина е част от обичайната лекарска практика за тези пациенти.

Има данни за бъбречна недостатъчност във връзка с приложението на enalapril основно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или с подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия. Бъбречната недостатъчност при приложение на enalapril обикновено е обратима, когато е диагностицирана веднага и е приложено подходящо лечение.

При някои хипертоници без предшестващо бъбречно заболяване се наблюдава повишение на нивата на урея и креатинин в кръвта при комбиниране на enalapril с диуретик. Може да се наложи намаление на дозата на enalapril или преустановяване на диуретика. В тези случаи трябва да се има предвид вероятна подлежаща стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Реноваскуларна хипертония).

• Реноваскуларна хипертония

Съществува риск от развитие на хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или артериална стеноза на единствен бъбрек при лечение с АСЕ инхибитори. Може да настъпи загуба на бъбречната функция при много 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 Лаприлен при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация. По тази причина лечение с Лаприлен не се препоръчва.

• Хиперкалиемия

Повишени серумни нива на калий са наблюдавани при някои пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително enalapril. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременното прилагане на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварска сол; или такива пациенти

получаващи други лекарствени продукти свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин). Ако е наложителна съпътстваща употреба на Лаприлен с кое да е от горе-споменатите средства, то те трябва да се използват внимателно и при редовно следене на нивата на калий в серума.

- **Литий**

Комбинирането на литий и enalapril по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия).

- **Етнически различия**

Както и останалите АСЕ инхибитори, enalapril е по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи, най-вероятно поради високата честота на разпространение на ниско ренинова хипертония при чернокожите.

- **Кашлица**

При употребата на АСЕ-инхибитори се съобщава за появата на кашлица. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, продължителна и изчезва след преустановяване на лечението. Кашлицата, предизвикана от АСЕ-инхибитори, трябва да се вземе под внимание при диференциалната диагноза на кашлицата.

- **Хирургия и анестезия**

При пациенти, подложени на големи хирургични интервенции или по време на анестезия 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.

- **Лактоза**

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/ галактозен синдром на малабсорбция.

- **Диабетици**

При диабетици, които се лекуват с перорални антидиабетни средства или инсулин, през първия месец от приложението на АСЕ инхибитор е необходимо строго проследяване на гликемичния контрол (вж. точка 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия, Антидиабетни лекарства).

- **Педиатрични пациенти**

Има ограничени данни за ефективността и безопасността при деца над 6 години с хипертония. Няма данни за другите показания. Налице са ограничени фармакокинетични данни при деца над 2 месеца (вж. също точки 4.2 Дозировка и начин на приложение 5.1 Фармакодинамични свойства и 5.2 Фармакокинетични свойства). Лаприлен не се препоръчва за приложение при деца, освен за показанието хипертония.

Лаприлен не се препоръчва при новородени и при педиатрични пациенти с ниво на гломерулната филтрация $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ поради липса на данни при тези групи пациенти (вж. точка 4.2. Дозировка и начин на приложение).

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

- **Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)**

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до обемен дефицит и до риск от хипотония в началото на лечението с enalapril (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни

мерки при употреба). Хипотоничните ефекти могат да бъдат намалени като се преустанови приема на диуретик, увеличи се приема на течности и соли или чрез започване на лечението с enalapril в ниски дози.

- **Калий-съхраняващи-диуретици и калиеви добавки**

АСЕ инхибиторите намаляват загубата на калий, причинена от диуретици. Използването на калий съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол едновременно с еналаприл може да доведе до значително увеличение на серумния калий. Ако е показана едновременната употреба при доказана хипокалиемия, приложението трябва да се извърши внимателно и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

- **Литий**

При едновременното прилагане на литий и АСЕ инхибитори е наблюдавано обратимо повишаване на концентрациите на серумния литий и токсичност. Едновременната употреба на тиазидни диуретици и АСЕ инхибитори може допълнително да повиши концентрациите на серумния литий и да повиши риска от литиева токсичност. Не се препоръчва едновременното прилагане на enalapril с литий, но ако е наложително, трябва внимателно да се проследяват серумните концентрации на лития (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

- **Трициклични антидепресанти/ антипсихотици/ анестетици/ наркотици**

Едновременното приложение на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително намаление на кръвното налягане (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

- **Антидиабетни лекарствени продукти**

По данни от епидемиологични проучвания, едновременното прилагане на АСЕ-инхибитори и антидиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства), може да причини повишен ефект на понижаване на глюкозата в кръвта с риск от хипогликемия. Този феномен се проявява по-често през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречни увреждания.

- **Нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС)**

Продължителното лечение с НПВС би могло да намали антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибитора. 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. Остра бъбречна недостатъчност може да възникне рядко, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, напр. в старческа възраст или дехидратация.

- **Симпатикомиметици**

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите.

- **Алкохол**

Алкохолът повишава хипотензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

- **Ацетилсалицилова киселина/тромболитици и бета-блокери**

Enalapril може без проблеми да се използва едновременно с ацетилсалицилова киселина (в дози, препоръчителни за сърдечно-съдова профилактика), тромболитици и бета-блокери.

- **Други антихипертензивни лекарства**

Едновременното приложение на тези лекарства може да усили хипотензивния ефект на enalapril. Едновременното приложение на нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори също може допълнително да понижи кръвното налягане.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на enalapril не се препоръчва през първия триместър на бременността. Ако се планира или е диагностицирана бременност, възможно най-рано трябва да се премине на алтернативно лечение. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с ACE инхибитори върху бременни. Въпреки това в ограничен брой случаи на експозиция през първия триместър не се проявяват малформации в плода в резултат на фетотоксичност у хора, описани по-долу. Употребата на еналаприл по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказна. Продължителната експозиция на enalapril по време на втория и третия триместър на бременността може да предизвика фетотоксичност (влошаване на бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

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

Новородени, чиито майки са приемали Лаприлен, трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Еналаприлът, който преминава през плацентата, може да се отстрани от кръвообръщението на новороденото чрез перитонеална диализа с добър клиничен ефект, а теоретично може да се отстрани с обменно кръвопреливане.

Кърмене:

Еналаприл и еналаприлат се екскретират в кърмата, но не са проучвани ефектите им върху кърмачетата. Следователно не се препоръчва приложението на enalapril при майки-кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появи замаяност или обща отпадналост (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), включително с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Нечести: анемия (включително апластична и хемолитична)

Редки: неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопения, агранулоцитоза, подтискане на костния мозък, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Нечести: хипогликемия (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)

Нарушения на нервната система и психични нарушения:

Чести: главоболие, депресия

Нечести: объркване, сънливост, безсъние, нервност, парестезии, вертиго

Редки: нарушение на съня, необичайни сънища

Очни нарушения:

Много чести: замъглено зрение

Сърдечни и съдови нарушения:

Много чести: замаяност

Чести: хипотония, (включително ортостатична хипотония), синкоп, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент, възможна вторична до ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), болка в гърдите, ритъмни нарушения, ангина пекторис, тахикардия

Нечести: ортостатична хипотония, палпитации

Редки: феномен на Raynaud

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много чести: кашлица

Чести: задух

Нечести: ринорея, възпалено гърло и дрезгав глас, бронхоспазъм/астма

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

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: гадене

Чести: диария, коремна болка, променен вкус

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

Редки: стоматит/афтозни улцерации, глосит

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: чернодробна недостатъчност, хепатит-хепатоцелуларен или холестатичен, включително чернодробна некроза, холестаза (включително жълтеница)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив, свръхчувствителност/ ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/ или ларинкса (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нечести: диафореза, сърбеж, уртикария, алопеция

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

Съобщаван е симптомокомплекс, който може да включва някоя или всички от следните нежелани ефекти: повишена температура, серозит, васкулит, миалгия/ миозит, артралгия/ артрит, положителен ANA титър, повишено СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Може да се проявят кожен обрив, фоточувствителност или други кожни изяви.

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 на мястото на приложение:

Много чести: астения

Чести: умора

Нечести: мускулни крампи, зачервяване, шум в ушите, общо неразположение, висока температура

Изследвания:

Чести: хиперкалиемия, повишен серумен креатинин

Нечести: повишена урея, хипонатриемия

Редки: повишени стойности на чернодробните ензими, повишени стойности на серумния билирубин

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 и ступор. В резултат на предозиране на АСЕ инхибитори могат да се проявят симптоми като циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, замаяност, безпокойство и кашлица. Нивата на серумния enalaprilat са 100 и 200 пъти по-високи след приемане на 300mg респективно 440 mg, в сравнение с обичайно наблюдаваните след терапевтично дозиране.

Препоръчителните мерки при предозиране включват интравенозна (*i.v.*) инфузия на физиологичен разтвор. Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение с повдигнати крака. Ако е налична инфузия на ангиотензин II и/или инфузия на катехоламини може да бъде от полза. Ако приемането на препарата е станало скоро, трябва да се вземат мерки за отстраняването на enalapril maleate (напр. повръщане, стомашна промивка, приложение на абсорбенти и натриев сулфат). Еналаприлатът може да бъде елиминиран от общото кръвообръщение чрез хемодиализа (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, Пациенти на хемодиализа). Пейсмейкър терапията е показана при резистентна брадикардия. Виталните показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина трябва постоянно да се мониторираат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакодинамична група: инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим;

АТС код: C09AA 02

Лаприлен (enalapril maleate) е малеатна сол на enalapril, производно на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин конвертиращият ензим (АСЕ) е пептидил дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I до пресорната субстанция ангиотензин II. След абсорбцията, enalapril се хидролизира до enalaprilat, който инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). Инхибирането на АСЕ води до намаляване на плазмения ангиотензин II, което води до увеличаване на плазмената ренинова активност (в резултат на премахване на негативната обратна връзка на рениново освобождаване), и намаляване на алдостероновата секреция.

АСЕ е идентичен на кининаза II. Така Лаприлен може също да блокира разграждането на брадикинин, мощен вазодепресорен пептид. Обаче, ролята на този ефект на Лаприлен в терапевтично отношение остава да се изясни.

Въпреки че се счита, че механизмът, чрез който Лаприлен понижава кръвното налягане, е първично потискане на ренин-ангиотензин-алдостеронова система, която играе главна роля в регулацията на кръвното налягане, Лаприлен има антихипертензивен ефект, дори при пациенти с ниско-ренинова хипертония.

Приема на Лаприлен при пациенти с хипертония води до намаляване на кръвното налягане, както в легнало, така и в изправено положение без значително увеличаване на сърдечната честота.

Симптоматичната ортостатична хипотония е рядка. При някои пациенти оптималното понижаване на кръвното налягане може да изисква продължителност на терапията няколко седмици. Внезапното спиране на Лаприлен не би трябвало да се свързва с рязко увеличаване на кръвното налягане.

Ефективно инхибиране на ACE активността обикновено настъпва на 2-ия до 4-ия час след перорален прием на единична доза enalapril. Началото на антихипертензивната активност е наблюдавано обикновено на първия час, с максималното намаляване на кръвното налягане, постигнато на 4-ия до 6-ия час след приема. Продължителността на ефекта е зависима от дозата. При препоръчителните дози обаче, антихипертензивният и хемодинамичен ефект се поддържат най-малко 24 часа.

В хемодинамични изследвания при пациенти с есенциална хипертония, спадането на кръвното налягане е свързано с редуция на периферното съдово съпротивление, повишение на сърдечния дебит и отсъстваща или слаба промяна на сърдечната честота. След прием на Лаприлен се повишава бъбречният кръвоток, а скоростта на гломерулната филтрация остава непроменена. Няма признаци за задръжка на натрий и вода. Обаче при пациенти с ниска скорост на гломерулната филтрация преди лечението, тази скорост обикновено се увеличава.

При провеждане на краткосрочни клинични проучвания при пациенти с бъбречни заболявания с и без придружаващ диабет след приложение на enalapril са наблюдавани намаляване на албуминурията, екскрецията на уринни IgG и на протеини в урината.

Ако Лаприлен се прилага съвместно с тиазидни диуретици, ефектът на намаляване на кръвното налягане е адитивен. Лаприлен може да намали или предотврати развитието на тиазид-индуцираната хипокалиемия.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с дигиталис и диуретици, терапията с перорален и инжекционен enalapril е била свързана с намаляване на периферното съпротивление и кръвното налягане. Сърдечният дебит се повишава, докато сърдечната честота (обикновено увеличена при пациенти със сърдечна недостатъчност) се понижава. Белодробното капилярно заклинено налягане също се понижава. Според критериите за оценка на New York Heart Association, толерансът при натоварване и тежестта на сърдечна недостатъчност също се подобряват. Тези ефекти се поддържат по време на дългосрочна терапия.

При пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност, enalapril забавя нивото на прогресивната сърдечна дилатация и недостатъчност, което се обяснява с намаляване на крайния диастоличен и крайния систолен обем на лявата камера и подобряване на фракцията на изтласкване.

Многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано изследване е проведено при хора с асимптоматична левокамерна дисфункция (LVEF<35%). 4228 пациента са рандомизирани на плацебо (n=2117) или enalapril (n=2111). В плацебо-групата, 818 пациента са получили сърдечна недостатъчност или са починали (38,6%) в сравнение с 630 от enalapril-групата (29,8%) (намаление на риска: 29%; 95% поверителен интервал: 21-36%; p<0,001). 518 пациента от плацебо-групата с (24,5%) и 434 от enalapril-групата (20,6%) са починали или са били хоспитализирани по повод новопоявила се или влошена сърдечна недостатъчност (намаление на риска: 20%; 95% поверителен интервал: 9-30%; p<0,001).

Популация със симптоматична застойна сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция (ФИ<35%) е проучена в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (проучването SOLVD treatment). 2569 пациента, лекувани конвенционално за сърдечна недостатъчност, са рандомизирани на плацебо (n=1284) или на enalapril (n=1285). В плацебо-групата са наблюдавани 510 смъртни случая (39,7%), в сравнение с 452 (35,2%) в enalapril-групата (намаление на риска: 16%; 95% поверителен интервал: 5-26%; p<0,0036). В плацебо-групата са наблюдавани 461 смъртни случая от сърдечно-съдови заболявания в сравнение с 399 случая в enalapril-групата (намаление на риска: 18%; 95% поверителен интервал: 6-28%; p<0,002); това се обяснява най-вече с намаление на смъртните случаи по повод напреднала сърдечна недостатъчност (251 в плацебо-групата спрямо 209 в enalapril-групата, намаление на риска: 22%; 95% поверителен интервал: 6-35%). По-малка част от пациентите умират или са хоспитализирани по повод влошаване на сърдечната недостатъчност (736 в плацебо-групата и 613 в enalapril-групата; намаление на риска: 26%; 95% поверителен интервал: 18-34%; p<0,0001). Като общо, Лаприлен намалява риска от инфаркт на миокарда с 23% (95% поверителен интервал: 11-34%; p<0,001) и риска от хоспитализиране по повод нестабилна ангина пекторис с 20% (95% поверителен интервал: 9-29%; p<0,001) в проучването SOLVD при пациенти с левокамерна дисфункция.

Налице са ограничени данни за приложението при педиатрични пациенти над 6 години с хипертония. В клинично проучване със 110 педиатрични пациенти с хипертония на възраст 6-16 години, телесно тегло $\geq 20\text{kg}$ и скорост на гломерулна филтрация $>30\text{ml/min/1,73m}^2$, пациентите с тегло $<50\text{kg}$ получават 0,625mg, 2,5mg или 20mg enalapril на ден, а пациентите с телесно тегло $\geq 50\text{kg}$ получават 1,25, 5 или 40mg enalapril на ден. Приложението на enalapril еднократно дневно понижава кръвното налягане в зависимост от дозата. Дозозависимият антихипертензивен ефект на enalapril е значителен при всички подгрупи (възраст, стадий на Танер, пол, расова принадлежност). Най-ниските проучвани дози обаче, 0,625mg и 1,25mg, които съответстват на средно 0,02mg/kg веднъж дневно, не показват значителна антихипертензивна ефикасност. Максималната проучвана доза е 0,58mg/kg (до 40 mg) веднъж дневно. Профилът на нежеланите ефекти при педиатрични пациенти не се различава от този при възрастни.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пероралният enalapril се абсорбира бързо, с пикови серумни концентрации на enalapril, настъпващи в рамките на първия час. На базата на откриване в урината, при перорален прием на enalapril под формата на таблетки, степента на абсорбция на enalapril е приблизително 60%. Абсорбцията на пероралния enalapril не се повлиява от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт.

След абсорбцията, пероралният enalapril бързо и продължително се хидролизира до enalaprilat, мощен инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим. Максималните серумни концентрации на enalaprilat настъпват около 4-ия час след пероралния прием на enalapril таблетки. Ефективното акумулативно време на полуживот на enalaprilat е 11 часа след многократен перорален прием на enalapril. Серумните концентрации на enalaprilat в стационарно състояние се достигат около 4 дни след началото на лечението при пациенти с нормална бъбречна функция.

В рамките на терапевтично-значими концентрации, свързването на enalaprilat с плазмените протеини е не повече от 60%.

Освен превръщането в enalaprilat, няма други данни за значителен метаболизъм на enalapril.

Екскрецията на enalaprilat се осъществява главно с бъбреците. Основните компоненти в урината са enalaprilat, който съставлява около 40% от дозата, и непроменен enalapril (около 20%).

Бъбречно увреждане

Експозицията към enalapril и enalaprilat се увеличава при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40-60 ml/min), steady state AUC на enalaprilat е около 2 пъти по-висока от тази при пациенти с нормална бъбречна функция след прием на 5 mg веднъж дневно. При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min), AUC е повишена около 8 пъти. Ефективното време на полуживот на enalaprilat след многократно дозиране на enalapril се удължава до това ниво на бъбречна недостатъчност, а времето за достигане на стационарно състояние се забавя (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Enalaprilat може да бъде отстранен от системното кръвообращение чрез хемодиализа. Диализният клирънс е 62 ml/min.

Деца и юноши

Фармакокинетично проучване с многократно дозиране е проведено при 40 педиатрични пациенти, момичета и момчета, с хипертония на възраст от 2 месеца до ≤ 16 години след перорално приложение на 0,07 до 0,14mg/kg enalapril дневно. Няма големи разлики във фармакокинетиката на enalaprilat у деца, в сравнение с наличните данни при възрастни. Данните показват нарастване в AUC (нормализирано според доза на телесно тегло) с увеличаване на възрастта. Когато обаче данните се нормализират според телесна повърхност, не се наблюдава нарастване в AUC. При стационарно състояние, средното ефективно време на полуживот за акумулация на enalaprilat е 14 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не разкриват особени рискове за хора, базирайки се на конвенционални проучвания от фармакология на безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност и карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност предполагат, че enalapril няма ефект върху възпроизводителната способност и репродуктивното поведение при плъхове и не е тератогенен. В проучване, в което женски плъхове са третирани преди чифтосване и по време на бременността, по време на лактацията се наблюдава повишена смъртност на поколението плъхове. Демонстрирано е, че веществото преминава през плацентата и се секретира в млякото. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, като клас, са показали фетотоксичност (чрез засягане и/или смърт на плода), когато се прилагат през втори или трети триместър на бременността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Царевично нишесте
Лактоза
Еритрозин
Малеинова киселина
Хипромелоза
Цинков стеарат

6.2. Несъвместимости

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

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30⁰С!

6.5. Данни за опаковката

Блистер с 10 таблетки, заедно с листовка за пациентата, в картонена кутия, съдържаща 3 блистера x 10 таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД

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

България

тел: 963 15 96

факс: 963 15 61

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

Дата на първо разрешение: 22.02.2005 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2010 г.

