

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ

Кратка характеристика на продукта

Към Раз. № 20000838/37/40

Разрешение № BG/МНМР-56185-7

29.09.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Енап 5 mg таблетки
Енап 10 mg таблетки
Енап 20 mg таблетки

Енап 5 mg tablets
Енап 10 mg tablets
Енап 20 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg, 10 mg или 20 mg еналаприлов малеат (*enalapril maleate*), който е еквивалентен на 3,8 mg, 7,6 mg или 15,3 mg еналаприл (*enalapril*).

Помощни вещества с известно действие:

	5 mg таблетки	10 mg таблетки	20 mg таблетки
лактоза	123,3 mg	118,4 mg	111,9 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Енап таблетки 5 mg: бели, кръгли, плоски с делителна черта от едната страна. Делителната черта не е за разчупване на таблетката.

Енап таблетки 10 mg: червено-кафяви, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна. Делителната черта не е за разчупване на таблетката.

Енап таблетки 20 mg: светло оранжеви, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна. Делителната черта не е за разчупване на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Енап таблетки е показан за лечение на първична артериална хипертония, вторична хипертония при бъбречни заболявания (също и при бъбречна недостатъчност и диабетна нефропатия), застойна сърдечна недостатъчност и безсимптомна левокамерна дисфункция.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Резорбцията на Енап таблетки не се повлиява от храната.

Дозировката винаги се адаптира според профила на пациента (вж. точка 4.4) и отговора на кръвното налягане. При възможност, пациентът трябва да преустанови лечението с диуретици (или да намали дозата на диуретика) и да спре диетата с ниско съдържание на сол най-малко два до три дни преди началото на лечението. Пациентите трябва да се наблюдават след първата доза и артериалното им налягане трябва да се проследява по-често през първите няколко часа след приложението. Пациентите с висок риск от хипотония след първата доза трябва да я получат в болница, като трябва да се наблюдават внимателно в продължение на най-малко



часа. Междувременно те трябва да останат в легнало положение.

Лечението с Енап изисква редовни лекарски прегледи, особено в началото на лечението и/или в периода на установяване на най-подходящата дозировка.

Хипертония

Препоръчваната начална доза е 5 mg до максималните 20 mg, в зависимост от степента на хипертонията и състоянието на пациента (вж. по-долу). Енап се дава еднократно дневно. Дозата трябва да бъде подбрана в зависимост от достигнатото понижение на кръвното налягане.

При лека хипертония, препоръчителната начална доза е 5-10 mg. Пациенти със силно активирана система ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. реноваскуларна хипертония, намален солеви и/или воден обем, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) могат да получат прекомерно спадане на кръвното налягане след първата доза. При такива пациенти се препоръчва първоначална доза от 5 mg или по-ниска и започване на лечението да се извърши под медицинско наблюдение.

Преди лечение с високи дози диуретици може да се развие хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с еналаприл. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 5 mg или по-ниска. Ако е възможно, лечението с диуретици трябва да се преустанови за 2-3 дни преди започване на лечението с еналаприл. Бъбречната функция и серумния калий трябва да бъдат наблюдавани.

Обичайната поддържаща доза е от 10 до 20 mg, по изключение 40 mg дневно, приложени еднократно или в два разделени приема. Пациентите, които нямат възможност да преустановят приложението на диуретика преди началото на лечението, трябва да получат начална доза от 2,5 mg веднъж дневно.

Реноваскуларната хипертония или подозирана реноваскуларна хипертония трябва да се лекува само от специалисти с опит.

Сърдечна недостатъчност/безсимптомна левокамерна дисфункция

При лечението на симптоматична сърдечна недостатъчност, еналаприл се използва като допълнение към диуретици и, при необходимост, дигиталис или бета-блокери. Началната доза на еналаприл при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или асимптоматична левокамерна дисфункция е 2,5 mg и то следва да се прилага под строг медицински контрол за определяне на първоначалния ефект върху кръвното налягане.

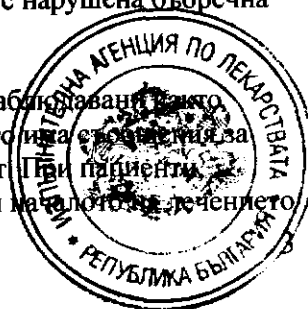
При липса на, или след ефективен контрол на симптоматичната хипотония след започване на лечението с еналаприл при сърдечна недостатъчност, дозата трябва да се увеличи постепенно до обичайната поддържаща доза от 20 mg, давана като една доза или разделена на два приема според поносимостта от страна на пациента. Тази доза се препоръчва да се приема в продължение на 2-4 седмици. Максималната доза е 40 mg дневно, разделени на два приема.

Предложения за титриране на дозата на еналаприл при пациенти със сърдечна недостатъчност/безсимптомна левокамерна дисфункция

Седмица	Дневна доза mg/ден
седмица 1	Дни от 1 до 3: 2,5 mg/дневно* като единична доза. Дни от 4 до 7: 5 mg/дневно разделен на два приема.
седмица 2	10 mg/дневно като еднократна доза или на две дози.
седмица 3 и 4	20 mg/дневно като еднократна или като две отделни дози.

*Специални предпазни мерки трябва да бъдат предприети при пациенти с нарушена бъбречна функция или приемащите диуретици (вж. точка 4.4).

Кръвното налягане и бъбречната функция трябва да бъдат внимателно наблюдавани както преди, така и след започване на лечението с Енап (вж. точка 4.4), тъй като има съществуващ риск за хипотония и (по-рядко) вследствие развитие на бъбречна недостатъчност. При пациенти, лекувани с диуретици, дозата трябва да се намали, ако е възможно преди началото на лечението.



с Енап. Появата на хипотония след първоначалната доза на еналаприл не означава, че хипотонията ще се повтори при продължително лечение с еналаприл и не налага спирането на това лекарство. Серумния калий и бъбречната функция също трябва да бъдат наблюдавани.

Пациенти с бъбречно увреждане

Като цяло, интервалите между приложението на еналаприл трябва да бъде продължителни и/или дозата да бъде намалена.

Таблица 2: Дозировка при бъбречна недостатъчност

Креатининов клирънс (CrCL) ml/min	Начална доза dose mg/ден
30<CrCL<80 ml/min.	5 – 10 mg
10<CrCL 30 ml/min.	2,5 mg
CrCL 10 ml/min.	2,5 mg в деня на диализа*

* Вижте точка 4.4 .

Пациенти на хемодиализа:

Еналаприлат може да се диализира. Трябва да се приемат 2,5 mg в деня на хемодиализата; в деня, в който пациентът няма диализа лекарят ще адаптира дозата според стойностите на артериалното налягане.

Пациенти в старческа възраст:

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

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на Енап при деца под 18-годишна възраст все още не са установени.

Има ограничени клинични проучвания за използване на Енап при хипертензивни педиатрични пациенти (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

При пациенти, които могат да приемат таблетки, дозата трябва да бъде индивидуализирана според профила на пациента и повлияването на кръвното налягане. Препоръчваната начална доза е 2,5 mg при пациенти от 20 до под 50 kg и 5 mg при пациенти ≥ 50 kg. Еналаприл се прилага веднъж дневно. Дозировката трябва да се коригира в зависимост от нуждите на пациента до максимум 20 mg дневно при пациенти от 20 до под 50 kg и 40 mg при пациенти ≥ 50 kg. (вж. точка 4.4).

Енап не се препоръчва при новородени и при деца, които имат скорост на гломерулна филтрация <30 ml/min/1,73 m², тъй като няма налични данни.

Начин на приложение

Пациентите трябва да приемат таблетките цели с малко течност. Те могат да ги приемат преди, по време или след хранене. Трябва да ги вземат редовно по едно и също време през деня. Ако пропуснат таблетка, трябва да я вземат колкото е възможно по-бързо. Ако обаче остават само няколко часа до следващата планирана доза, те трябва да пропуснат забравената таблетка и да вземат само планираната доза. Дозите не трябва никога да се дублират.

Енап таблетки не могат да бъдат разделени на две равни дози, поради което не са подходящи за пациенти, които се нуждаят от доза от 2,5 mg еналаприл (при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или асимптоматична дисфункция на лявата камера, тежък и терминален стадий на бъбречно заболяване, включително такива на хемодиализа). За тези пациенти, ако е необходимо дозиране от 2,5 mg еналаприл, трябва да се потърси алтернативен продукт.

4.3 Противопоказания



- Свръхчувствителност към еналаприл и/или еналаприлат или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към друг АСЕ-инхибитор,
- Анамнеза за ангиоедем, свързана с предишно лечение с други АСЕ-инхибитори,
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем,
- По време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6),
- Едновременната употреба на Енап с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Енап 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 неусложнени пациенти с хипертония. При пациенти с хипертония, получаващи Енап, симптоматична хипотония е по-вероятно да възникне, ако пациентът е бил с намален обем на течности, например, в резултат на диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без придружаваща бъбречна недостатъчност може да се развие симптоматична хипотония. Най-вероятно е това да се прояви при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, в резултат на използването на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При тези пациенти лечението трябва да започне под лекарско наблюдение и пациентите трябва внимателно да се проследяват, когато дозата на еналаприл и/или диуретика се коригират. Подобни съображения трябва да се имат предвид при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчносъдова болест, при които едно прекомерно понижаване на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчносъдов инцидент.

Хипотонията и тежките ѝ последици са редки и преходни. Тя може да се избегне с преустановяване на лечението с диуретици и диетата с ниско съдържание на сол преди началото на лечението с Енап, ако това е възможно. При другите гореспоменати състояния или в случай, че лечението с диуретици не може да се преустанови, се препоръчва лечението да се започне с най-ниската доза (2,5 mg) еналаприл.

При възникване на хипотония, пациентът трябва да се сложи в легнало положение, с главата върху ниска възглавница. При необходимост, плазменият обем трябва да се коригира с вливане на 0.9% разтвор на натриев хлорид. Преходната хипотония не е противопоказание за лечение с еналаприл. След коригиране на артериалното налягане и плазмения обем обикновено пациентите понасят добре последващите дози.

При рецидивираща симптоматична хипотония трябва да се коригира дозировката или да се преустанови лечението с Енап.

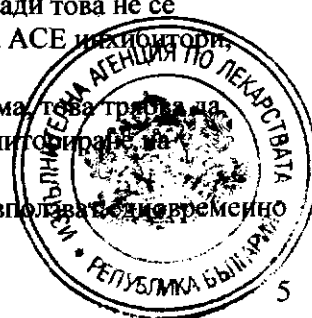
При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да се появи допълнително понижаване на системното кръвно налягане с Енап. Този ефект се очаква и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата и/или прекъсване на диуретика и/или на еналаприл.

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

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.



Увреждане на бъбречната функция

В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <80 ml/min) първоначалната доза еналаприл трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2) и след това в зависимост от отговора на пациента към лечението. Периодичен контрол на калий и креатинин са част от обичайната медицинска практика за тези пациенти. Има съобщения за бъбречната недостатъчност при пациенти, които приемат еналаприл и то главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия. Ако се разпознае веднага и се лекува по подходящ начин, бъбречната недостатъчност, когато е свързана с лечението с еналаприл, обикновено е обратима.

Някои пациенти с хипертония, без видимо предшестващо бъбречно заболяване са получили повишаване на кръвната урея и креатинин, когато еналаприл е даван едновременно с диуретик. Може да се наложи намаляване на дозата на еналаприл и/или спиране на диуретика. По вероятно е това да се случи при пациенти със стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4, Реноваскуларна хипертония).

Реноваскуларна хипертония

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек, които са лекувани с АСЕ-инхибитори. Загуба на бъбречната функция може да настъпи дори и само при леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под строг медицински контрол с ниски дози, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

Бъбречна трансплантация

Няма опит за приложението на Енап при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Затова лечение с Енап не се препоръчва.

Аортна или стеноза на митрална клапа/хипертрофична кардиомиопатия

Трябва да се внимава при пациенти с хемодинамично значима стеноза на аортната клапа или със стеноза на отточните пътища на лявата камера и да се избягва в случаи на кардиогенен шок и хемодинамично значителна обструкция. Пациентите с периферна обструктивна артериална болест или с генерализирана атеросклероза може също да имат реноваскуларно заболяване. Поради това те трябва да се лекуват внимателно и лечението винаги трябва да се започва с най-ниската доза еналаприл.

Свърхчувствителност/ангионевротичен оток

Има съобщения за ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително Енап. Това може да стане във всеки един етап по време на лечението. В такива случаи приема на Енап трябва да бъде спрян веднага и да се започне подходящо проследяване за да се осигури пълно изчезване на симптомите преди изписването на пациента. Дори и в тези случаи, когато има само оток на езика, без респираторен дистрес, пациентите могат да изискват продължително наблюдение, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко са докладвани смъртни случаи поради ангиоедем, свързан с оток на ларинкса или оток на езика. Пациенти, при които са засегнати езика, глотиса или ларинкса е вероятно да получат обструкция на дихателните пътища, особено тези с анамнеза за операция на дихателните пътища. Засягането на езика, глотиса или ларинкса, може да причини запушване на дихателните пътища и да изиска подходящо лечение, което може да включва поддържащо прилагане на разтвор на адреналин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или да се предприемат спешни мерки за осигуряване на проходимост на дихателните пътища.

При чернокожите пациенти, получаващи АСЕ инхибитори са съобщавани по-висока честота на ангиоедем в сравнение с останалите раси.



Пациентите с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапия с АСЕ-инхибитори могат да имат повишен риск от ангиоедем, докато получават АСЕ инхибитор (вж. също точка 4.3.) Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза цилазаприл. Лечение с цилазаприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

Неутропения/агранулоцитоза

Има съобщения за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения се среща рядко. Еналаприл трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с колагеново съдово заболяване, при лечение с имunosупресори при лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако има вече съществуващо нарушение на бъбречната функция. Някои от тези пациенти са развили сериозни инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако еналаприл се използва при такива пациенти е необходимо периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки като пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки признак на инфекция.

Чернодробно увреждане

Рядко, АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до остра чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, получаващи АСЕ инхибитори, които развиват жълтеница или получат повишаване на чернодробните ензими трябва да прекратят приема на АСЕ инхибитора, да бъдат наблюдавани и да получат подходящи медицински грижи.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация към ципокрили

Рядко пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от ципокрили са развили животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват чрез временно спиране на АСЕ-инхибитора преди всяка десенсибилизация.

Анафилактични реакции по време на LDL афереза

Рядко пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на LDL афереза на липопротеин с ниска плътност с декстранов сулфат са развивали животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват чрез временно спиране на АСЕ-инхибитора преди всяка афереза.

Пациенти на хемодиализа

Анафилактични реакции са докладвани при пациенти на диализира с high-flux мембрани (напр. AN 69 ®) и лекувани едновременно с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да се обмисли използването на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно лекарство.

Хипогликемия

Пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни лекарства или инсулин, при които започва лечение с АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат предупредени да следят отблизо за хипогликемия, особено през първия месец на комбинираната употреба. (вж. точка 4.5)

Кашлица



Има съобщения за кашлица при употребата на АСЕ-инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на лечението. Кашлицата, предизвикана от АСЕ инхибитор, трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлица.

Хирургия/анестезия

При пациенти, подложени на голяма операция или по време на анестезия с лекарства, които предизвикват хипотония, еналаприл блокира ангиотензин II образуването с компенсаторно освобождаване на ренин. При поява на хипотония и когато се счита, че тя се дължи на този механизъм, тя може да се коригира чрез увеличаване на обема на течностите.

Хиперкалиемия

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Рискови фактори за развитието на хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, хипоалдостеронизъм, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременно употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, или при пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, познат също като триметоприм/сулфаметаксазол и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери. Използването на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или съдържащи калий заместители на солта, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишение на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. 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

Като правило, комбинацията от литий и еналаприл не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Има ограничен опит по отношение на ефикасността и безопасността при лечение на деца с хипертония > 6 години, но няма опит по отношение на другите показания. Съществуват ограничени фармакокинетични данни при деца над 2-месечна възраст. (Вж. също точки 4.2, 5.1 и 5.2.) Енап не се препоръчва за употреба при деца при други показания освен при хипертония. Енап не се препоръчва при новородени и при деца със скорост на гломерулна филтрация <30 ml/min/1,73 m², тъй като няма налични данни. (вж. точка 4.2).

Бременност

АСЕ инхибитори не трябва да се назначават по време на бременност. Освен, ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитор не се счита за жизнено важно, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато е диагностицирана бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно, и ако е необходимо, да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Етнически различия

Както и при останалите лекарства, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, еналаприл е очевидно по-малко ефективен за понижаване на кръвното налягане при черната раса в сравнение с останалите раси, вероятно поради по-високо разпространение на полиморфизма с нисък ренин при чернокожите хипертоници.

Помощни вещества



Енап съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с 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 котримоксазол (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 едновременното приложение на Енап и тези продукти е категорично необходимо поради хипокалиемия, те трябва да се използват предпазливо и при често мониториране на серумните нива на калия (вж. точка 4.4).

Диуретици (тиазидни и бримкови диуретици)

Лечението с високи дози диуретици може да доведе до хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечение с еналаприл (вж. точка 4.4). Хипотензивните ефекти могат да бъдат намалени при спиране на диуретика, чрез увеличаване на обема на течностите или приема на сол или от започване на лечение с ниска доза еналаприл.

Други антихипертензивни лекарства

Едновременната употреба с такива лекарства може да повиши хипотензивния ефект на еналаприл. Едновременното приложение с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Литий

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност по време на съвместно приложение на литий и АСЕ-инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може допълнително да увеличи литиевите нива и да повиши риска от литиева токсичност при приложението на АСЕ-инхибиторите. Използването на еналаприл с литий не е препоръчително, но ако тази комбинация е необходима трябва да се извърши внимателно проследяване на серумните нива на литий (вж. точка 4.4).

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици/наркотици

Едновременната употреба на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително намаляване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС)



Продължителното приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарства може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите. Нестероидните противовъзпалителни лекарства (включително COX-2 инхибитори) и АСЕ-инхибиторите имат адитивен ефект върху увеличението 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 нарушена бъбречна функция (като например при пациенти в старческа възраст или при такива, които са с обемен дефицит, включително и тези, на лечение с диуретици). Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Златни препарати

Нитритонидни реакции (включват симптоми като зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) се съобщават рядко при пациенти на лечение с инжектиране на злато (натриев уротиомалат) и съпътстваща терапия с АСЕ-инхибитори, включително еналаприл.

Сакубитрил/валсартан

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

mTOR (таргети на рапамицин при бозайници) инхибитори

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибитори.

Антидиабетни средства

Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да доведе до засилване на ефекта на понижаване на глюкозата в кръвта с риск от хипогликемия. По вероятно е това явление да настъпи през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане. (Вж. точки 4.4 и 4.8)

Алкохол

Алкохолът увеличава хипотензивния ефект на АСЕ-инхибитори.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметаксазол)

Пациентите, които приемат едновременно ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици и бета-блокери

Еналаприл може безопасно да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (с кардиологично дози), тромболитици и бета-блокери.

Циклоспорин

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

Хепарин

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

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

Епидемиологичните доказателства по отношение на риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но въпреки това, слабо увеличение на риска не може да бъде изключено. Освен, ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитор не се счита за жизнено важно, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато е диагностицирана бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е необходимо, да започне алтернативно лечение. Известно е, че експозицията на АСЕ инхибитор по време на втория и третия триместър индуцира при човека фетотоксичност (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамнион, изоставане на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Олигохидрамнион при майката, вероятно представляващ намалена ембрионална бъбречна функция се появява и може да доведе до контрактура на крайниците, черепно-лицеви деформации и хиполазия на белия дроб. В случай, че излагането на АСЕ инхибитор е възникнало през втория триместър на бременността е препоръчителна ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Ограничени фармакокинетични данни са показали много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки, че тези концентрации са без клинично значение, не се препоръчва използването на Енап таблетки от кърмачки на преждевременно родени бебета, както и през първите няколко седмици след раждането, поради хипотетичния риск от сърдечносъдови и бъбречни ефекти и тъй като няма достатъчно клиничен опит. В случай на по-големи кърмачета, употребата на Енап таблетки от кърмещи майка може да се обмисли, ако това лечение е жизнено необходимо за майката, а детето се наблюдава за каквито и да било нежелани реакции.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога могат да се появят замаяване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- 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 (не може да бъде оценена от наличните данни)

Таблично представяне на нежелани лекарствени реакции

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на			анемия, включително апластична и	неутропения, понижение на хемоглобина,	



кръвта и лимфната система			хемолитична	понижение на хематокрита, тромбоцитопения, потискане на костния мозък, агранулоцитоза панцитопени, лимфаденопатия, автоимунни заболявания		
Ендокринни нарушения						синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето			хипогликемия (вж. точка 4.4)			
Психични нарушения		депресия	обърканост, безсъние, нервност	необичайни сънища, нарушения на съня		
Нарушения на нервната система	виене на свят	главоболие, синкоп, промяна на вкуса	сънливост, парестезия, вертиго			
Нарушения на очите	замъглено зрение					
Нарушения на ухото и лабиринта			шум в ушите			
Сърдечни нарушения		болка в гърдите, нарушения на сърдечния ритъм, ангина пекторис тахикар-	сърцебиене, миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент*, вероятно вследствие на прекомерна хипотония			



		дия	при високо рискови пациенти (вж. точка 4.4)			
Съдови наруше ния		Хипото- ния (включит елно ортостати чна хипо- тония)	зачервяване на лицето, ортостатична хипотония	Синдром на Рейно		
Респи- ратор- ни, гръдни и медиа- стинал ни наруше ния	кашлица	диспнея	ринорея, възпалено гърло и дрезгав глас, бронхоспа- зъм/астма	белодробни инфилтрати ринит, алергичен алвеолит/ еозинофилна пневмония		
Стома- шно- чревни наруше ния	гадене	диария коремна болка, промяна на вкуса	илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, запек, анорексия, стомашни раздразнения, сухота в устата, пептична язва	стоматит, афтозни язви, глосит	чревен ангиоедем	
Хепато- билиар ни наруше ния				чернодробно увреждане, хепатоцелу- ларен или холестатичен хепатит, хепатит включително некроза, холестаза (включително жълтеница)		
Наруш ения на кожата и подко жната тъкан*		обрив, свръх- чувствите лност/ ангионе- вротичен оток: ангионе- вротичен оток на лицето, крайни-	изпотяване, уртикария, сърбеж, алопеция	еритема мултиформе, ексфолиати- вен дерматит, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens- Johnson, пемфигус, еритродерма		



		ците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)				
Наруш ения на мускул но- скелет на систем а, съедин ителна тъкан и кости те			мускулни крампи			
Наруш ения на бъбрец ите и пикочн ите пътищ а			бъбречно увреждане, бъбречна недостатъч- ност, протеинурия	олигурия		
Наруш ения на репрод уктивн ата систем а и гърдат а			импотентност	гинекомастия		
Общи наруше ния и ефекти на място то на прило жение	астения	умора	общо неразполо жение, висока температура			
Изслед вания		хиперкал иемия, пови- шаване на серумния креати- нин	повишаване на уреята в кръвта, хипона- триемия	повишение на чернодробни- те ензими, повишение на серумния билирубин, повишение на кръвната урея,		



				повишение на серумния креатинин		
--	--	--	--	---------------------------------------	--	--

* Честота е сравнима с тази при плацебо и активната контролна група по време на клиничните проучвания.

** Има съобщения за комплекс от симптоми, които могат да включват някои или всички от следните симптоми: повишена температура, серозинт, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положителен ANA, повишена СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Обрив, фоточувствителност или други кожни прояви могат да се появят.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Налични са ограничени данни за предозиране при хора. Най-важните характеристики на предозиране съобщавани до момента са изразена хипотония, започваща около шест часа след поглъщането на таблетките, едновременно с блокада на ренин-ангиотензиновата система, и ступор. Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибиторите могат да включват циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, тревожност и кашлица.

Има съобщения за серумни нива на еналаприлат 100 - и 200 пъти по-високи, отколкото обикновено се наблюдава след терапевтични дози след прием на 300 mg и 440 mg еналаприл, съответно

При възникване на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение, с глава върху ниска възглавница. Ако е необходимо, трябва да се коригира плазмения обем чрез вливане на 0,9% разтвор на натриев хлорид. Ако е възможно, трябва да се обмисли лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини.

Поведение при предозиране

В случай на поглъщане на голям брой таблетки се препоръчва стомашна промивка (при скорошно поглъщане) и приложение на активиран въглен. Трябва непрекъснато да се мониторира артериалното налягане, дишането, серумните концентрации на уреята, креатинина и калия, както и диурезата на пациента. Хипотонията се лекува чрез инфузия на 0,9% разтвор на натриев хлорид.

При по-тежки случаи, еналаприлат може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Поставяне на пейсмейкър е показано при устойчива брадикардия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим



Механизъм на действие

Еналаприл е слаб инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. В организма той бързо се метаболизира до еналаприлат, който е мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Инхибирането на ангиотензин-конвертиращия ензим води до намаление на концентрациите на ангиотензин II, повишение на активността на плазмения ренин и намаляване на секрецията на алдостерона.

Фармакодинамични ефекти

Антихипертензивните и хемодинамични ефекти на Енап при пациенти с повишено артериално налягане предизвикват дилатация на резистентните кръвоносни съдове и намаление на общото периферно съпротивление, което постепенно води до понижаване на артериалното налягане. Сърдечната честота и минутният обем обикновено остават непроменени.

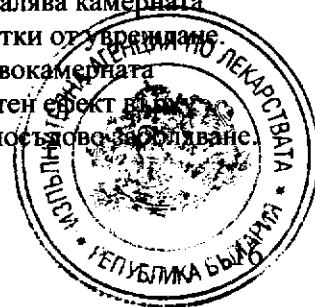
При пациенти с хипертония еналаприл намалява артериалното налягане с 15 до 20% след 6 до 8 часа. Действието на еналаприл обикновено персистира до 24 часа, като по този начин позволява прием веднъж или два пъти дневно. Равномерен терапевтичен ефект върху артериалното налягане се достига за няколко седмици лечение. След преустановяване на лечението с еналаприл, артериалното налягане не се повишава незабавно.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, таблетките Енап, които обикновено се прилагат едновременно с дигиталис и диуретици, подобряват хемодинамиката и инхибират неврохормоналните ефекти на активирането на ренин-ангиотензиновата система. Енап намалява пред- и след-натоварването, като по този начин облекчава камерите, намалява вентрикулната хипертрофия и разпространението на колагена и предпазва миокардните клетки от увреждане. Поради намаляване на сърдечната честота и облекчаване на сърцето, той подобрява и коронарната хемодинамика, намалява консумацията на кислород от миокардните клетки, което допълнително намалява чувствителността на сърцето към исхемични увреждания и намалява честотата на опасни камерни аритмии. Терапевтичният хемодинамичен ефект на еналаприл обикновено се наблюдава 2 часа след приложението и персистира до 12 часа. Максималният клиничен ефект обикновено се наблюдава след 2 до 4 седмици. Еналаприл обикновено се прилага на две дози при пациенти със сърдечна недостатъчност и нормална бъбречна функция. Продължителните ефекти от лечението с Енап таблетки включват: по-слабо изразени симптоми на заболяването, повишена поносимост при натоварване, по-малка необходимост от хоспитализиране, по-добро качество на живот и удължена преживяемост.

Енап намалява реноваскуларната резистентност, засилва кръвотока през бъбреците, гломерулната филтрация, екскрецията на натрий и вода, запазва калия, намалява екскрецията на протеини и кумулирането на макромолекули в мезангиума, като така предотвратява увреждането на мезангиума и развитието на гломерулосклероза. По този начин, той поддържа и подобрява бъбречната функция и забавя развитието на хронично прогресиращо бъбречно заболяване и при пациенти, които все още не са развили хипертония. При бъбречна недостатъчност екскрецията на еналаприл се забавя, което предизвиква риск от кумулиране на лекарството. Дозата на Енап трябва да се намали или да се увеличи интервала на дозиране. Не се препоръчва интервал на дозиране по-дълъг от 24 часа, защото това може да доведе до значителна флукутация в серумните концентрации на еналаприл. При пациенти с бъбречна недостатъчност дозирането трябва да се адаптира към нуждите на болния и към бъбречната функция (клирънс на креатинина).

След миокарден инфаркт, Енап намалява некрозата на миокарда, подобрява метаболизма и намалява честотата на поява на аритмии след реперфузия на миокарда, намалява камерната хипертрофия, разпространението на колагена и предпазва миокардните клетки от увреждане. Употребата на еналаприл след миокарден инфаркт може да предотврати левокамерната дисфункция и появата на сърдечна недостатъчност. Енап оказва благоприятен ефект върху мозъчното кръвообращение при пациенти с хипертония и хронично мозъчно-съдово заболяване.

Клинична ефикасност и безопасност



Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова 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 сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Еналаприл бързо се резорбира от стомашно-чревния тракт. 60% от лекарството се резорбира и резорбцията не се повлиява от храната. Максималните серумни концентрации се достигат след 1 час; концентрацията бързо намалява след 4 часа; елиминационният полуживот в плазмата е 2 часа.

Биотрансформация

Еналаприл се метаболизира в активното лекарствено вещество еналаприлат в черния дроб. Максималните серумни концентрации на еналаприлат се достигат 3 до 5 часа след приложението на Енап таблетки. След четири дни на лечение полуживотът на превръщане на еналаприл в еналаприлат се стабилизира на 11 часа.

Разпределение

Еналаприл се разпределя в повечето телесни тъкани, предимно в белите дробове, бъбреците и кръвоносните съдове, но няма данни за преминаване в мозъка, когато се прилага в терапевтични дози. Полуживотът на разпределение на еналаприл е 4 часа. 50 до 60% от лекарството се свързва със серумните протеини.

Еналаприлат не се метаболизира и почти в 100% се елиминира с урината.

Елиминиране

Екскрецията е комбинация от гломерулна филтрация и тубулна секреция. Бъбречният клирънс на еналаприл и еналаприлат е 18 l/h и 8,1 до 9,5 l/h, съответно.



Еналаприлат може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Клирънсът на еналаприлат при хемодиализа е 38 до 62 ml/min; серумните концентрации на еналаприлат след 4-часова хемодиализа се намаляват с 45 до 57%.

Бъбречно увреждане

Елиминирането на еналаприлат се забавя при пациенти с бъбречно увреждане; поради това, дозите на еналаприлат трябва да се коригират според бъбречната функция (вж. Дозировка).

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробна недостатъчност метаболизмът на еналаприлат може да се забави. Фармакокинетиката и фармакодинамиката на еналаприлат не се променят при пациенти със сърдечна недостатъчност или чернодробна недостатъчност.

Старческа възраст

Елиминирането на еналаприлат може да се забави също и при пациенти в напреднала възраст, но то е пропорционално на креатининовия клирънс. Поради това пациентите в старческа възраст трябва да приемат по-ниски дози или дозировката на еналаприлат трябва да се коригира според клирънса на креатинина.

Други специални популации

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, резорбцията и метаболизмът на еналаприлат може да са забавени. Обемът на разпределение може също да е намален и елиминирането да се забави поради евентуално бъбречно увреждане. Поради това пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с по-ниски начални дози еналаприлат.

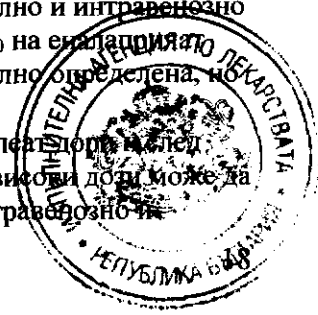
Кърмене

След еднократна перорална доза 20 mg при пет родилки, средното пиково ниво на еналаприлат в млякото е 1,7 µg/L (от 0,54 до 5,9 µg/L) на 4 до 6 час след приемане на дозата. Средните пикови нива на еналаприлат са 1,7 µg/L (от 1,2 до 2,3 µg/L); пикове се наблюдават в различно време през 24-часов период. Използвайки данните за пиковите стойности в млякото, очакваният максимален прием само при кърмене на новороденото би могъл да бъде около 0,16% дозата на майката съобразена с теглото ѝ. Жена, която е приемала перорално еналаприлат 10mg дневно в продължение на 11 месеца има пикови нива на еналаприлат в млякото от 2 µg/L 4 часа след прием на дозата и пикови стойности на еналаприлат 0,75 µg/L около 9 часа след прием на дозата. Общото количество на еналаприлат и еналаприлат измерени в кърмата по време на 24 часовия период са съответно 1,44 µg/L и 0,63 µg/L. Стойностите на еналаприлат в кърмата са незначителни (<0,2 µg/L) 4 часа след единична доза от еналаприлат 5 mg при една от майките и 10 mg при две от тях; стойностите на еналаприлат не са определяни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните изследвания, проведени с многобройни експериментални животни, показват безопасност и ниска токсичност на еналаприлат малеат и еналаприлат след еднократно приложение. Пероралната LD₅₀ на еналаприлат е над 2 g/kg при гризачи (мишки и плъхове) (или точно под споменатата доза), 250 mg/kg при мъжки кучета и 125 mg/kg при женски кучета. След интраперитонеално приложение на еналаприлат на гризачи, LD₅₀ е между 300 и 600 mg/kg; след подкожно приложение, тя е над 1 g/kg, а след интравенозно приложение е около 900 mg/kg. Еналаприлат не е токсичен за мишки след интраперитонеално и интравенозно приложение. Стойностите на LD₅₀ са над 7 g/kg и над 2 g/kg, съответно. LD₅₀ на еналаприлат при плъхове след интраперитонеално и интравенозно приложение не е напълно определена, но е сигурно, че тя е над 600 mg/kg.

Токсикологичните изследвания показват ниска токсичност на еналаприлат малеат след многократно приложение. Въпреки това, продължителното приложение на високи дози може да предизвика промени в бъбречната функция и структура. Многократното интравенозно приложение



интрамускулно приложение на Енап (Krkа) инжекционен разтвор също не е предизвикало системна токсична активност, само тъканното увреждане на мястото на инжектиране (кръвоносни съдове, мускули), в известна степен е по-проявено при животни, които получават еналаприлат в сравнение с контролните животни.

Репродуктивните изследвания показват, че еналаприл не предизвиква тератогенни ефекти. Фетотоксични ефекти на изпитваното вещество са отбелязани при няколко видове животни.

В изследвания *in vivo* и *in vitro*, еналаприл малеат и еналаприлат не са били мутагенни.

Няма данни за евентуален канцерогенен ефект на лекарството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

5 mg таблетки:

лактоза монохидрат

хидроксипропилцелулоза (E463)

царевично нишесте

натриев хидрогенкарбонат

талк (E553b)

магнезиев стеарат (E470b)

10 mg и 20 mg таблетки:

лактоза монохидрат

царевично нишесте

натриев хидрогенкарбонат

талк (E553b)

магнезиев стеарат (E470b)

железен оксид, червен (E172)

железен оксид, жълт (E172) - само в таблетките от 20 mg

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (Al, OPA/Al/PVC фолио): 20 таблетки от 5 mg в кутия.

Блистерна опаковка (Al, OPA/Al/PVC фолио): 30 таблетки от 5 mg в кутия.

Блистерна опаковка (Al, OPA/Al/PVC фолио): 60 таблетки от 5 mg в кутия.

Блистерна опаковка (Al, OPA/Al/PVC фолио): 90 таблетки от 5 mg в кутия.

Блистерна опаковка (Al, OPA/Al/PVC фолио): 20 таблетки от 10 mg в кутия.

Блистерна опаковка (Al, OPA/Al/PVC фолио): 30 таблетки от 10 mg в кутия.

Блистерна опаковка (Al, OPA/Al/PVC фолио): 60 таблетки от 10 mg в кутия.

Блистерна опаковка (Al, OPA/Al/PVC фолио): 90 таблетки от 10 mg в кутия.

Блистерна опаковка (Al, OPA/Al/PVC фолио): 20 таблетки от 20 mg в кутия.

Блистерна опаковка (Al, OPA/Al/PVC фолио): 30 таблетки от 20 mg в кутия.



Блистерна опаковка (Al, OPA/AluPVC фолио): 60 таблетки от 20 mg в кутия.
Блистерна опаковка (Al, OPA/Al/PVC фолио): 90 таблетки от 20 mg в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20000838 – Енап 5 mg
Рег. № 20000839 – Енап 10 mg
Рег. № 20000840 – Енап 20 mg

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

Дата на първо разрешаване: 29.05.2006г.
Дата на последно подновяване: 31.08.2011г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

