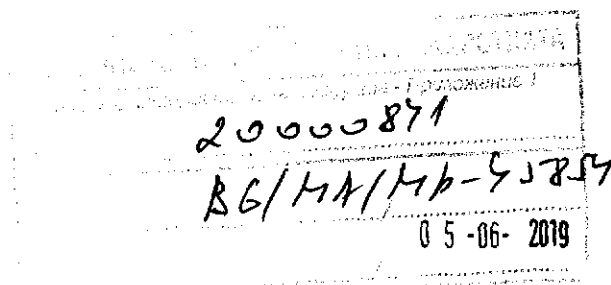


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Енап 1,25 mg/ml инжекционен разтвор

Enap 1.25 mg/ml solution for injection



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от инжекционния разтвор (1 ампула) съдържа 1,25 mg еналаприлат (*enalaprilat*).

Помощни вещества с известно действие:

бензилов алкохол (9 mg/1 ml), натрий (2,5 mg/1 ml).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Инжекционният разтвор е бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Артериална хипертония когато пероралното лечение не е възможно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Обичайната доза за лечение на хипертония е 1 ампула (1,25 mg) през 6 часа.

Когато се преминава от перорално лечение с Енап таблетки към лечение с Енап инжекционен разтвор, обичайната доза е 1 ампула (1,25 mg) на всеки шест часа.

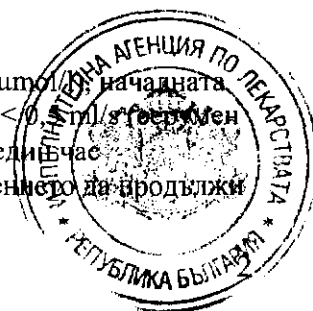
При пациенти на лечение с диуретици, началната доза е ½ ампула (0,625 mg). Ако след един час клиничният отговор не е достатъчен, същата доза може да се повтори и лечението да продължи с пълната доза (1 ампула през интервали от 6 часа) след 6 часа.

Лечението с еналаприлат обикновено продължава 48 часа. Пациентът трябва да продължи лечението с таблетки Енап.

При преминаване от парентерално лечение с от Енап инжекционен разтвор към на перорална терапия с таблетки Енап, препоръчителната начална доза е 5 mg дневно за пациентите, които получават 1 ампула (1,25 mg) еналаприлат на всеки 6 часа. Ако е необходимо, дозата може да бъде увеличена. За пациентите, които първоначално са лекувани с половината от началната доза на еналаприлат, препоръчителната доза при преминаването към перорално лечение е 2,5 mg еналаприл дневно.

Пациенти с бъбречно увреждане:

При пациенти с креатининов клирънс > 0,5 ml/s (серумен креатинин до 265 $\mu\text{mol/l}$), началната доза е 1 ампула (1,25 mg) през 6 часа. При пациенти с креатининов клирънс < 0,5 ml/s (серумен креатинин над 265 $\mu\text{mol/l}$), началната доза е ½ ампула (0,625 mg). Ако след един час клиничният отговор не е достатъчен, същата доза може да се повтори и лечението да продължи с пълната доза (1 ампула през интервали от 6 часа) след 6 часа.



Дозировка при хемодиализа:

Еналаприлат може да бъде диализиран. Дозировката през недиализните дни трябва да се коригира в зависимост от повлияването на кръвното налягане.

При пациенти на хемодиализа, препоръчаната доза е ½ ампула (0,625 mg) през 6 часа.

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Енап инжекционен разтвор при деца под 18-годишна възраст все още не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Енап инжекционен разтвор се прилага интравенозно в спешни случаи и когато пероралното лечение не е възможно.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към еналаприл и/или еналаприлат или към някое от помощните вещества (изброени в точка 6.1) или към други АСЕ-инхибитори.
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предишно лечение с АСЕ-инхибитор.
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точка 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Енап инжекционен разтвор 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 инжекционен разтвор не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5)

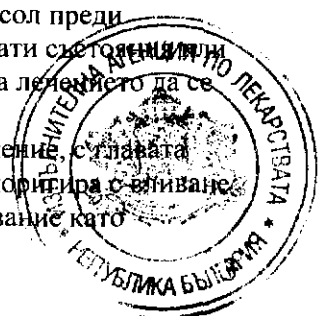
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония. При пациенти с хипертония, получаващи Енап инжекционен разтвор, по-вероятно е да възникне симптоматична хипотония, ако пациентът е с намален обем на течности, например при диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане (вж.точки 4.5 и 4.8). Наблюдавана е симптоматична хипотония при пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без бъбречна недостатъчност. Това е най-вероятно да се появят при тези пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, като реакция от използването на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При тези пациенти, терапията трябва да започне под лекарско наблюдение и пациентите трябва да бъдат следени отблизо, когато се коригира дозата на Енап инжекционен разтвор и/или диуретик. Подобни съображения могат да се прилагат при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчносъдова болест, при които прекомерното повишаване 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, в случай, че лечението с диуретици не може да се преустанови, се препоръчва лечението да се започне с половината доза (1/2 ампула) еналаприлат.

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 като



следващите дози, които може да се прилагат трябва да стане след като кръвното налягане се е повишило след увеличаване на обема.

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

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.

Стеноза на аортната или митралната клапа/хипертонична кардиомиопатия

Както при всички вазодилататори, АСЕ-инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с левокамерна клапна обструкция и обструкция при оттичането и да се избягват в случай на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

Увреждане на бъбречната функция

В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 80 \text{ ml/min}$), първичната доза еналаприл трябва да се коригира според креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2) и в зависимост от отговора на пациента към лечението. Рутинното проследяване на калий и креатинин трябва да са част от обичайната медицинска практика при тези пациенти.

Има съобщения за бъбречна недостатъчност във връзка с приложение на еналаприл главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или прилежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия. Ако бъде диагностицирана навреме и се лекува по подходящ начин, бъбречната недостатъчност, когато е свързана с терапията с еналаприл обикновено е обратима.

Някои пациенти с хипертония, без очевидно предшестващо бъбречно заболяване са развили повишение на кръвната урея и креатинин, когато еналаприл е бил даван едновременно с диуретик. Може да се изисква намаляване на дозата на еналаприл и/или прекратяване на диуретика. Тази ситуация се засилва при стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4, реноваскуларна хипертония).

Реноваскуларна хипертония

Налице е повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек са лекувани с АСЕ-инхибитори. Загуба на бъбречна функция може да се появи само с 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 по отношение на приложението на Енап инжекционен разтвор при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Затова лечението с Енап инжекционен разтвор не се препоръчва.

Чернодробно увреждане

Рядко АСЕ-инхибитори са били свързани със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, получаващи АСЕ-инхибитори, които развиват жълтеница или значително повишаване на чернодробните ензими трябва да прекратят лечението с АСЕ-инхибитори и да получат подходящо медицинско проследяване.

Неутропения/агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са докладвани 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 колагенова съдова болест, едновременно с имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако има предварително съществуваща нарушена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се поддават на интензивна антибиотична терапия. Ако еналаприл се използва при такива пациенти, се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки и пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки признак на инфекция.

Свърхчувствителност/ангионевротичен оток

Ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса е съобщаван при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращият ензим, включително Енап инжекционен разтвор. Това може да стане по всяко време по време на лечението. В такива случаи, Енап инжекционен разтвор трябва да се преустанови незабавно и трябва да започне подходящ мониторинг, за да се осигури пълно изчезване на симптомите, преди да бъде освободен пациентът. Дори и в този случай, където е налице само оток на езика, без респираторен дистрес, пациентите могат да изискват продължително наблюдение, тъй като лечението с анти-хистамини и кортикостероиди може да не бъде достатъчно.

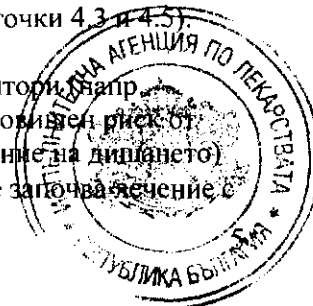
Много рядко, има съобщения за смъртни случаи поради ангиоедем, свързан с оток на ларинкса или оток на езика. Пациенти, при които е засегнат езика, глотиса или ларинкса изпитват затруднено дишане, особено тези с анамнеза за операция на дихателните пътища. Когато има засягане на езика, глотиса или ларинкса, което може да причини обструкция на дихателните пътища, подходящо лечение е прилагането на адреналин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) подкожно и/или да се приложат своевременно мерки, които да осигурят проходимостта на дихателните пътища.

Има съобщения, че чернокожите пациенти, получаващи АСЕ инхибитори развиват с по-висока честота на ангиоедем, в сравнение с останалите раси.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапията с АСЕ инхибитор, могат да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем, докато получават АСЕ-инхибитори. (вижте 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 еналаприл. Лечение с еналаприл 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 ACE инхибитор.

Анафилактични реакции по време на LDL афереза

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

Пациенти на хемодиализа

Анафилактични реакции са докладвани при пациенти на диализа с high-flux мембрани (напр. AN 69 ®) и лекувани едновременно с ACE 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 се започва лечение с ACE-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 ACE-инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на лечението. Кашлицата, предизвикана от ACE-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

ACE инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Повишаване на серумния калий се наблюдава при някои пациенти, лекувани с ACE-инхибитори, включително еналаприл. 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, калий-съдържащи заместители на солта, или при пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, триметоприм, котримоксазол, 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 повишаване 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 ACE инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Литий

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

Педиатрична популация

Ефективността и безопасността на еналаприл при деца не са установени.



Бременност и кърмене

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 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 популация с нисък ренин при чернокожите хипертоници.

Помощни вещества

Бензилов алкохол

Енап инжекционен разтвор съдържа бензилов алкохол. Интравенозното приложение на бензилов алкохол се свързва със сериозни нежелани реакции и смърт при новородени ("Gasping syndrome" – симптомите включват внезапна поява на задух, хипотония, брадикардия и сърдечносъдов колапс). Минималното количество бензилов алкохол, при което може да настъпи токсичност не е известно. Не трябва да се прилага при новородени (до 4 седмици).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. пренебрежимо ниско количество на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Еналаприлат е метаболит на еналаприл. Следователно, по време на лечение с Енап инжекционен разтвор могат да възникнат същите взаимодействия, както и при употребата на Енап таблетки.

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. Калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, 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 е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий. (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 половината от дозата (1/2 ампула) еналаприлат.

Други антихипертензивни лекарства

Едновременната употреба с такива лекарства може да засили 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 с 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 понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС)

Продължителното приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарства може да отслаби антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите. НСПВС (включително COX-2 инхибитори) и АСЕ-инхибиторите имат адитивен ефект върху повишаването на серумния калий и може да доведе до влошаване на бъбречната функция (като например при пациенти в старческа възраст или при такива, които са с обем 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).

Рацекадотрил, mTOR (таргети на рапамицин при бозайници) инхибитори и вилдаглиптин

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

Антидиабетични лекарства

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

Алкохол

Алкохолът увеличава хипотензивния ефект на АСЕ-инхибитори.



Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

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 блокери

Еналаприл може безопасно да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (с кардиологични дози), тромболитици и 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 увеличаване 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 хипоплазия 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 приложението на Енап от кърмачки на преждевременно родени бебета, както и през първите няколко седмици след раждането, поради хипотетичния риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и тъй като няма достатъчно клиничен опит. В случай на по-големи кърмачета, приложението на Енап при кърмещи майки 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



Няма данни за влияние на Енап инжекционен разтвор върху способността за шофиране и 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Еналаприлат е метаболит на еналаприл. Следователно, по време на лечение с Енап инжекционен разтвор може да възникнат подобни нежелани реакции, както и при употребата на Енап таблетки или други инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Във всяка група честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в ред на отслабване на тяхната сериозност.

	много чести	чести	нечести	редки	много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			анемия (включително апластична и хемолитична)	неутропения, понижение на хемоглобина, понижение на хематокрита, тромбоцитопения, потискане на костния мозък, агранулоцитоза, панцитопения, лимфаденопатия, аутоимунни заболявания		
Ендокринни нарушения						синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДХ)
Нарушения на метаболизма и храненето			хипогликемия (вж. точка 4.4)			
Психични нарушения		депресия	обърканост, нервност, безсъние	необичайни сънища, нарушения на съня		
Нарушения на нервната	виене на свят	главоболие,	сънливост, паресте-			



система		синкоп, промяна на вкуса	зия, вертиго			
Нарушения на очите	замъглено зрение					
Нарушения на ухото и лабиринта			тинитус			
Сърдечни нарушения		болка в гърдите, нарушения на сърдечния ритъм, ангина пекторис, тахикар- дия	сърцеби- ене, миокарден инфаркт или мозъчнось дов инцидент* вероятно вследствие на ексцесивна хипотония при високорис- кови пациенти (вж.точка 4.4)			
Съдови нарушения		хипотония (включи- телно ортоста- тична хипото- ния)	ортостати- чна хипотония	синдром на Рейно		
Респираторни, гърдни и медиастинални и нарушения	кашлица	диспнея	ринорея, сухота в гърлото, дрезгав глас, бронхоспа- зъм/астма, бронхит	ринит, белодробен инфилтрат, алергичен алвеолит/ еозинофилна пневмония		
Стомашно- чревни нарушения	гадене	диария, коремна болка, промяна на вкуса	илеус, панкреа- тит, повръща- не, диспепсия, залек, анорексия, стомашно дразнене сухота в устата, пептична язва	стоматит/афт озен улцеративен глосит	интести- нален ангиое- дем	



Хепатобилиарни нарушения				чернодробно увреждане, хепатоцелуларен или холестатичен хепатит, включително некроза, холестаза, (включително жълтеница)		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, свръхчувствителност/ ангиоедем (вж.точка 4.4); ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж.точка 4.4)	изпотяване, уртикария, сърбеж, алоpecia	еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, пемфигус, еритродерма		
Нарушения на мускулно-скелетна система, съединителна тъкан и костите			мускулни крампи			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			нарушена бъбречна функция, бъбречна недостатъчност, протеинурия	олигурия		
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			импотентност	гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	слабост	умора	общо неразположение, висока температура			
Изследвания		хиперкалии	повиша-	повишение на		



		емия, повиша- ване на серумния креатинин	ване на уреята в кръвта, хипо- натриемия	чернодроб- ните ензими, повишение на серумния билирубин		
--	--	--	--	---	--	--

*Броят на инцидентите са сравними с тези на плацебо и групите с активен контрол при клиничните проучвания.

**Има съобщения за комплекс от симптоми: треска, серозит, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положителни ANA, повишена скорост на утаяване на еритроцитите, левкоцитоза, еозинофилия, фоточувствителност, обрив или други кожни симптоми.

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.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Налични са ограничени данни за предозиране при хора. Основната последица от предозирането е хипотонията, започваща около шест часа след поглъщането на таблетките, едновременно с блокада на ренин-ангиотензиновата система и ступор. Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибитори могат да включат 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.

Поведение при предозиране

При възникване на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение, с глава върху ниска възглавница. Ако е необходимо, плазменият обем трябва да се коригира 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. Ако поглъщането е станало наскоро трябва да се предприемат мерки за отстраняването на еналаприловият малеат (напр. повръщане, стомашна промивка, прием на абсорбенти и натриев сулфат).

Еналаприлат може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). При хемодиализа клирънсът на еналаприлат е 38 до 62 ml/min, серумните концентрации на еналаприл след четиричасова хемодиализа намаляват с 45 до 57%. Поставяне на пейсмейкър е показано при устойчива брадикардия. Трябва непрекъснато да се мониторираат жизнените показатели, серумните електролити и концентрацията на креатинин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори АТС код: C09AA02.

Механизъм на действие



Еналаприлат инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим, който катализира превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II. 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 понижение на артериалното налягане. Сърдечната честота и минутният обем обикновено остават непроменени. След интравенозно инжектиране ефектът му обикновено се наблюдава още след 5 до 15 минути, като максималният ефект настъпва след 1 до 4 часа и действието му персистира в продължение на около 6 часа.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Еналаприлат се резорбира лошо след перорално приложение и е практически неактивен. Поради това той се прилага изключително интравенозно.

Разпределение

След интравенозно инжектиране той се разпределя бързо в повечето телесни тъкани, с най-високи концентрации в белите дробове, бъбреците и кръвоносните съдове, но няма данни за преминаване в мозъка, когато се прилага в терапевтични дози. Полуживотът на разпределение е 4 часа. Еналаприлат се свързва със серумните протеини в 50 до 60%.



Метаболизъм

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

Екскреция

Екскрецията е комбинация от гломерулна филтрация и тубулна секреция. Елиминационният му полуживот е около 35 часа.

Пациенти в старческа възраст

Намерени са разлики между фармакокинетиката на еналаприлат при по-млади пациенти и лица в старческа възраст. Те зависят от промените в бъбречната функция и метаболизма в старческа възраст. Цялата площ под кривата на кръвната концентрация (AUC) е по-голяма при пациенти в напреднала възраст, обемът на разпределение е по-малък, полуживотът е по-продължителен, бъбречният клирънс е по-нисък, на няма разлики в чувствителността към инхибиране на ангиотензин-конвертиращия ензим. Поради това фармакодинамичният отговор на пациенти в напреднала възраст е по-голям.

Бъбречна недостатъчност

Елиминирането е забавено при пациенти с бъбречна недостатъчност. Поради това коригирането на дозата според бъбречната функция е задължително.

Сърдечна недостатъчност

Фармакокинетиката на еналаприлат е променена в известна степен при пациенти със сърдечна недостатъчност: елиминационният полуживот е удължен, бъбречният клирънс е забавен, което показва необходимост от намаление на дозата.

Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката на еналаприлат не се променя при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Кърмене

След еднократна перорална доза 20 mg при пет родилки, средното пиково ниво на еналаприл в млякото е 1,7 µg/L (от 0,54 µg 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 еналаприл 10 mg дневно в продължение на 11 месеца има пикови нива на еналаприл 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 единична доза от еналаприл 5 mg при една от майките и 10 mg при две от тях; стойностите на еналаприл не са определяни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните изследвания, проведени с многобройни експериментални животни, показват безопасност и ниска токсичност на еналаприл малеат и еналаприлат след еднократно приложение. След перорално приложение стойностите на LD₅₀ са над 2 g/kg при мишки и плъхове (или малко под споменатата доза), 250 mg/kg при мъжки кучета и 125 mg/kg при женски кучета. След интраперитонеално приложение на еналаприлат на гризачи, стойностите на LD₅₀ са между 300 и 600 mg/kg; след подкожно приложение, те са над 1 g/kg, а след интравенозно приложение - 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.

Стойностите на LD₅₀ на еналаприлат при плъхове след интраперитонеално и интравенозно приложение не са напълно определени, но е сигурно, че те са над 600 mg/kg.



Токсикологичните изследвания показват ниска токсичност на еналаприл малеат дори и след многократно приложение, въпреки че продължителното приложение на високи дози може да предизвика промени в бъбречната функция и структура. Многократното интравенозно и интрамускулно приложение на Енап (Kрка) 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 вида 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

бензилов алкохол
натриев хлорид
натриев хидроксид (E524)
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Ампула: 5 ампули от 1 ml инжекционен разтвор (1,25 mg/1 ml) 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.№: 20000841

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



Дата на първо разрешаване: 28.12.2000 год.
Дата на последно подновяване: 31.08.2011 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

