

- 1 **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
 Епар® tablets 2.5 mg/ ЕНАП таблетки 2.5 mg
 Епар® tablets 5 mg/ ЕНАП таблетки 5 mg
 Епар® tablets 10 mg/ ЕНАП таблетки 10 mg
 Епар® tablets 20 mg/ ЕНАП таблетки 20 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	29-05-06.
разрешение за употреба №	11-13213 + 11-13220
697/22.05.06	<i>M. M. M.</i>

2 **КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Една таблетка съдържа 2.5 mg, 5 mg, 10 mg или 20 mg enalapril maleate (еналаприл малеат).

За помощните вещества виж 6.1.

3 **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки.

Епар таблетки 2.5 mg: бели, кръгли, плоски таблетки.

Епар таблетки 5 mg: бели, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна.

Епар таблетки 10 mg: червено-кафяви, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна.

Епар таблетки 20 mg: светло оранжеви, кръгли, плоски таблетки с делителна черта от едната страна.

4 **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

4.1 **Терапевтични показания**

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 метод на приложение**

Дозировката винаги се адаптира според състоянието и нуждите на пациента. 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 терапията. 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 5 часа. Междувременно те трябва да останат в легнало положение.

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

Лечение на хипертония: Препоръчаната начална доза е 5 mg дневно като еднократна доза. Дозировката трябва да се адаптира според постигнатото понижение на артериалното налягане. 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.



Лечение на застойна сърдечна недостатъчност: Препоръчаната начална доза е 2.5 mg дневно еднократно. Дозата на Епар трябва да се повишава бавно до постигане на максимален клиничен ефект, което обикновено се наблюдава след 2 до 4 седмици. Обичайната поддържаща доза е от 2.5 mg до 10 mg, приложени два пъти дневно; максималната поддържаща доза е 20 mg два пъти дневно.

Лечение на безсимптомна левокамерна дисфункция: Препоръчаната начална доза е 2.5 mg два пъти дневно. Адаптирането на дозата зависи от поносимостта към лекарството. Обичайната поддържаща доза е 10 mg два пъти дневно.

Лечение на вторична хипертония при бъбречно заболяване: Дозировката на Епар се определя според бъбречната функция и/или стойностите на креатининовия клирънс. При пациенти с клирънс на креатинина над 0.5 ml/s (30 ml/min) началната доза е 5 mg дневно; при пациенти с креатининов клирънс под 0.5 ml/s (30 ml/min) тя е 2.5 mg дневно и трябва да се увеличава постепенно до получаване на задоволителен клиничен ефект. По време на лечение с Епар се препоръчва мониториране на бъбречната функция и серумните концентрации на калия.

Пациенти на хемодиализа: 2.5 mg в деня на хемодиализата; през всички останали дни лекарят ще адаптира дозата според нивата на артериалното налягане.

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.

4.3 Противопоказания

Приложението на лекарството е противопоказано при пациенти със свръхчувствителност към enalapril и/или enalaprilat и към някоя от другите съставки на лекарството или към други ACE инхибитори, при пациенти с анамнеза за ангиоедем, свързан с лечение с други ACE инхибитори, при болни с наследствен ангиоедем или анамнеза за ангиоедем от други неизвестни причини, при бременни жени и кърмачки.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

След първата доза, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност, които са в състояние на хиповолемия или хипонатриемия, дължаща се на лечение с високи дози диуретици, или болни на хемодиализа, може да възникне хипотония с всички клинични последствия (вариращи от загуба на съзнание и гадене до остра бъбречна недостатъчност, инсулт или миокарден инфаркт и/или смърт). Тя може да възникне дори няколко часа след приложението на първата доза. Пациенти с повишен риск от хипотония след първата доза са болните със сърдечна недостатъчност (със или без бъбречно увреждане), хипонатриемия, пациенти, лекувани с високи дози диуретици и болни, при които дозата на диуретика е била увеличена преди лечението, пациенти с интензивна диуреза преди лечението, пациенти на хемодиализа и болни в състояние на хиповолемия или хипонатриемия, дължаща се на други причини (диета с ниско съдържание на сол, диария, повръщане). Хипотонията след първата доза може да бъде опасна също и за пациенти със сърдечна исхемия или мозъчно-съдово заболяване и за болни в напреднала възраст.

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 Епар, 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) enalapril.

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 enalapril. 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 Eпар.

Пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии може да получат преходно влошаване на бъбречната функция или дори остра бъбречна недостатъчност, дължаща се на вазодилатацията на гломерулните еферентни артериоли. При пациенти с артериална стеноза на само един бъбрек може да се наблюдава преходно влошаване на бъбречната функция или дори остра бъбречна недостатъчност. Поради това бъбречната функция трябва да се мониторира преди началото и по време на лечението. Реновакуларната хипертония или подозирана реновакуларна хипертония трябва да се лекува само от опитен специалист.

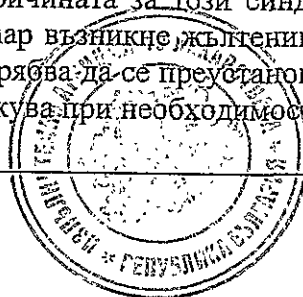
Трябва да се внимава при пациенти с хемодинамично значима стеноза на аортната клапа или със стеноза на отточните пътища на лявата камера и при болни с генерализирана атеросклероза порди риск от хипотония и миокардна, мозъчна и бъбречна исхемия. Пациентите с периферна обструктивна артериална болест или с генерализирана атеросклероза може също да имат реновакуларно заболяване. Поради това те трябва да се лекуват внимателно и лечението винаги трябва да се започва с най-ниската доза enalapril.

По време на лечение с Eпар може да се повишат кръвните нива на калия, особено при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, диабет или при едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (като spironolactone, amiloride, triamterene) или таблетки калий. Поради това едновременната употреба на Eпар с тези лекарства не се препоръчва.

По време на лечение с Eпар може да се появи ангиоедем на лицето и шията, езика, глотиса, гърлото и крайниците. При поява на ангиоедем обикновено е достатъчно да се прекъсне лечението и да се мониторира състоянието на пациента до отзвучаване на симптомите. Ангиоедемът на лицето, устните, шията и крайниците обикновено отзвучава без лечение, въпреки че антихистамините може да са от полза за облекчаване на симптомите. Ангиоедемът на езика, глотиса и гърлото трябва да се лекуват незабавно с adrenaline (подкожно приложение на 0.3 ml до 0.5 ml разтвор на adrenaline в съотношение 1 : 1000), а проходимостта на дихателните пътища трябва да се поддържа чрез интубиране и, при необходимост, чрез ларинготомия.

Има съобщения в литературата за тежка неутропения и агранулоцитоза, при които не може да се изключи причинно-следствена връзка с приложението на enalapril. По време на лечение с Eпар, се налага периодично мониториране на броя на левкоцитите, особено при пациенти със заболяване на съединителната тъкан или с бъбречно заболяване.

По време на лечение с ACE инхибитори са наблюдавани някои случаи на остро чернодробно увреждане с холестатична жълтеница, фулминантна чернодробна некроза и (няколко) случаи с летален изход. Причината за този синдром още не е напълно изяснена. Ако по време на лечение с Eпар възникне жълтеница и повишена активност на чернодробните ензими, лечението трябва да се преустанови незабавно и пациентът да се наблюдава внимателно и да се лекува при необходимост.



Поради повишен риск от анафилактични реакции, Епар не трябва да се прилага при пациенти, подложени на хемодиализа с полиакрилнитрилни мембрани, при болни на афереза с декстран сулфат и непосредствено преди десенсибилизация с отрова на оси или пчели.

Ефективността и безопасността на enalapril при деца не са установени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Епар трябва да се избягват алкохолните напитки, тъй като алкохолът потенцира ефекта му по отношение на намалението на артериалното налягане.

Едновременната употреба на Епар и диуретици има синергичен ефект върху артериалното налягане.

Едновременната употреба на Епар и дигиталисови гликозиди, бета-блокери, метилдопа, нитрати, калциеви антагонисти, hydralazine или prazosin има слаб синергичен ефект.

Едновременната употреба на Епар и spironolactone, amiloride, triamterene или калиеви добавки може да доведе до хиперкалиемия, особено при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Ако едновременното приложение на Епар и тези продукти е категорично необходимо поради хипокалиемия, те трябва да се използват предпазливо и при често мониториране на серумните нива на калия.

Едновременната употреба на Епар и литий може да доведе до литиева интоксикация поради намален клирънс на лития. По време на лечението трябва да се проследяват серумните концентрации на лития и дозите да се коригират съответно. Ако е възможно, едновременното лечение с Епар и литий трябва да се избягва.

Едновременната употреба на Епар и нестероидни противовъзпалителни средства и аналгетици (поради инхибирането на простагландиновата синтеза) може да намали ефективността на Епар и да увеличи риска от влошаване на бъбречната функция и/или от сърдечна недостатъчност.

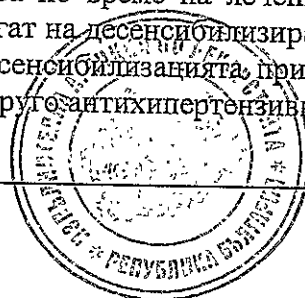
В литературата има съобщения за остра бъбречна недостатъчност след трансплантация на бъбрек на двама пациенти, получавали едновременно enalapril и cyclosporine. Счита се, че причината за острата бъбречна недостатъчност е намаления кръвоток през бъбреците, предизвикан от cyclosporine, и намалената гломерулна филтрация, причинена от enalapril. Поради това се препоръчва едновременното приложение на enalapril и cyclosporine да се извършва внимателно.

При едновременна употреба на Епар и теофилин полуживотът на теофилина може да се намали.

При едновременна употреба на Епар и cimetidine, полуживотът на Епар може да се удължи.

В литературата има съобщения за опасни анафилактични реакции (подуване на лицето, зачервяване, хипотония и диспнея) при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори по време на хемодиализа с полиакрилнитрилни мембрани, или по време на афереза с dextran sulphate. При тези пациенти трябва да се използват друг тип диализни мембрани или друго антихипертензивно средство.

В литературата има и съобщения за анафилактични реакции при пациенти, подложени на десенсибилизация с пчелна отрова по време на лечение с enalapril. Болни, лекуващи се с Епар, не трябва да се подлагат на десенсибилизационо лечение с отрова от пчели или оси. Преди началото на десенсибилизацията, приложението на Епар трябва да се преустанови и да се предпише друго антихипертензивно средство.



При пациенти след голяма операция и при болни, получавали лекарствени средства, предизвикващи хипотония по време на анестезия, enalaprilat може да блокира образуването на ангиотензин II поради компенсаторно освобождаване на ренин. Хипотонията, която лекарят счита, че може да е свързана с този механизъм, може да се коригира чрез приложение на обемни заместители.

4.6 Бременност и кърмене

Бременни жени (особено във второто и третото тримесечие на бременността) и кърмачки не трябва да използват лекарството.

Изследванията с животни са показали, че ACE инхибиторите (включително enalaprilat) преминават през плацентарната бариера и навлизат в плода. По време на ранната органогенеза те нямат ембриотоксични ефекти. В по-късен стадий, ембриотоксичните ефекти възникват поради намаления кръвоток в матката и поради инхибирането на ACE активността на плода, което обикновено води до вътрематочно забавяне на растежа и до по-висока перинатална смъртност на потомството.

ACE инхибиторите също преминават през плацентарната бариера при човека и може да увредят плода. В терапевтични дози обаче те не повлияват ранната органогенеза. По време на късната бременност може да възникнат фетотоксични ефекти.

Поради това, не се препоръчва приложението на Епар при жени, които планират да забременеят. Препоръчва се жените, които забременеят по време на лечение с Епар, да се консултират с лекуващия си лекар колкото е възможно по-рано относно по-нататъшното лечение, защото хипертонията по време на бременност е опасна, както за майката, така и за плода. Употребата на ACE инхибитори не налага прекратяване на ранна, желана бременност, тъй като тези лекарства не са тератогенни по време на ранната органогенеза. ACE инхибиторът обаче трябва да се замени колкото е възможно по-рано с лекарство с по-малък тератогенен ефект. ACE инхибитор може да се прилага през второто и третото тримесечие на бременността само при изключително тежки случаи, когато ползата за майката надхвърля риска за плода (при често ехографско мониториране на плода и/или изключване на олигохидрамнион). Трябва да се проследяват артериалното налягане, екскрецията на урина и серумните нива на калия на новороденото, което е било изложено на ACE инхибитори по време на бременността. При наличие на олигоурия, трябва да се поддържат артериалното налягане и кръвната перфузия на бъбреците. Enalaprilat може да се отстрани от кръвообращението на новороденото чрез хемодиализа и перитонеална диализа.

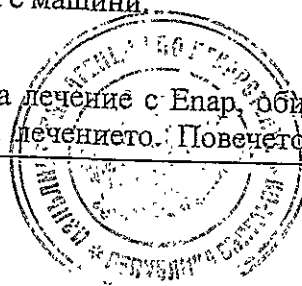
Изследванията с животни с белязан ¹⁴C enalapril показват, че само минимални количества от лекарството се екскретират в кърмата. Enalapril и enalaprilat се екскретират в кърмата и при човека. След прилагане на еднократна доза от 20 mg enalapril, дневната доза enalaprilat, която кърмачето получава с млякото не надхвърля 2 µg. Въпреки че съдържанието на enalaprilat в кърмата е ниско, то трябва да се има предвид при избор на антихипертензивно лечение за жената, която желае да кърми. Поради това кърменето по време на лечение с Епар не се препоръчва. Ако не е възможен друг начин на хранене, артериалното налягане, серумните нива на калия и бъбречната функция на кърмачето трябва да се проследяват внимателно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При отделни пациенти лекарството може да предизвика прекомерна хипотония и замайване, особено в началото на лечението, като по този начин непряко и преходно може да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

Нежеланите реакции, които се появяват по време на лечение с Епар, обикновено са леки и преходни и не налагат преустановяване на лечението. Повечето от тях са



обратими при спиране на лечението и обикновено не възникват отново след подновяването му. По време на контролирани клинични изпитвания честотата на нежелани реакции на enalapril (с изключение на тези, които се дължат на терапевтичния му ефект) са били сравними с честотата на ефектите на плацебо.

Чести нежелани реакции са непродуктивна кашлица, замайване, световъртеж, главоболие, умора и слабост.

По-редките нежелани реакции включват хипотония, ортостатична хипотония, синкоп, гадене, диария, мускулни крампи, кожни обриви, бъбречна недостатъчност и олигурия.

Много рядко може да се получат реакции на свръхчувствителност (ангиоедем, фоточувствителност) и промени на вкуса или гласа.

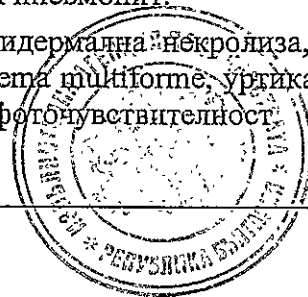
Може да възникнат също и неутропения, тромбоцитопения, подтискане на функцията на костния мозък. Поради това, по време на лечение с Енар се налага периодичен контрол на кръвната картина.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или болни с бъбречна трансплантация е наблюдавано 10 до 15% намаление на хемоглобина след продължителна употреба на enalapril. Това се дължи на инхибирането на образуване на еритропоетин в бъбреците.

По време на лечение с Енар може да се наблюдават следните нежелани реакции: протеинурия, повишение на серумните концентрации на уреята, креатинина, калия, билирубина, активността на чернодробните ензими или намаление на серумните концентрации на натрия или хемоглобина, както и на хематокрита.

Нежелани реакции, съобщени по време на клиничните изпитвания или след излизането на лекарството на пазара, категоризирани по органи и системи и изброени по честота в низходящ ред:

- Системни: анафилактични реакции.
- Сърдечно-съдови: сърдечен арест, миокарден инфаркт или инсулт (вследствие на хипотония при рискови пациенти), белодробен емболизъм, белодробен инфаркт, белодробен оток, нарушения на сърдечния ритъм, ортостатична хипотония, стенокардия, сърдечиене, хемодинамична вертебробазиларна недостатъчност.
- Стомашно-чревни: илеус, панкреатит, чернодробно увреждане, хепатоцелуларен или холестатичен хепатит, жълтеница, коремна болка, мелена, повръщане, диспепсия, запек, анорексия, глосит, стоматит, сухота в устата.
- Хематологични: неутропения, тромбоцитопения, подтискане на функцията на костния мозък, анемия, агранулоцитоза, еозинофилия, инхибиране на агрегацията на тромбоцитите.
- Мускулно-скелетни: мускулни крампи.
- Нервни/психични: депресия, световъртеж, объркване, атаксия, сънливост, безсъние, нервност, периферна невропатия (парестезии, дизестезии), абнормни сънища.
- Дихателни: бронхоспазъм, диспнея, пневмония, бронхит, кашлица, ринорея, сухота в гърлото, прегракналост, астма, възпаление на горните дихателни пътища, белодробни инфилтрати, еозинофилен пневмонит.
- Кожа: ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, пемфигус, herpes zoster, erythema multiforme, уртикария, сърбеж, алоpecia, зачервяване на кожата, изпотяване, фоточувствителност.



- Сензорни органи: размазано зрение, промяна на вкуса, anosmia, назална конгестия, ринорея, шум в ушите, глухота, конюнктивит, сухота на конюнктивите, сълзене.
- Пикочо-полови: бъбречна недостатъчност, олигоурия, пикочна инфекция, болка в областта на бъбреците, гинекомастия, импотентност.
- Разни: съобщава се за следния комплекс от симптоми: фебрилитет, серозит, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, позитивни ANA, повишена скорост на утаяване на еритроцитите, левкоцитоза, еозинофилия, фоточувствителност, обрив или други дерматологични прояви.

4.9 Предозиране

Основната последица от предозирането е хипотонията. 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.

Интоксикация: В случай на поглъщане на голям брой таблетки се препоръчва стомашна промивка (при скорошно поглъщане) и приложение на активиран въглен. Трябва 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, enalaprilat може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (C09AA02)

Enalapril е слаб инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. В организма той бързо се метаболизира до enalaprilat, 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.

Антихипертензивните и хемодинамични ефекти на Енар 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 enalapril намалява артериалното налягане с 15 до 20% след 6 до 8 часа. Действието на enalapril 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 enalapril, артериалното налягане не се повишава незабавно.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, таблетките Енар, които обикновено се прилагат едновременно с дигиталис и диуретици, подобряват хемодинамиката и инхибират неврохормоналните ефекти на активирането на ренин-ангиотензиновата система. Енар намалява пред- и следнатоварването, 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 enalapril обикновено се наблюдава 2 часа след приложението и персистира до 12 часа. Максималният клиничен ефект обикновено се наблюдава след 2 до 4 седмици. Enalapril обикновено се прилага на две дози при пациенти със сърдечна недостатъчност и нормална бъбречна функция. Продължителните ефекти от лечението с Енар 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.

Енар 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 enalapril се забавя, което предизвиква риск от кумулиране на лекарството. Дозата на Енар 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 флукуация в серумните концентрации на enalapril. При пациенти с бъбречна недостатъчност дозирането трябва да се адаптира към нуждите на болния и към бъбречната функция (клирънс на креатинина).

След миокарден инфаркт, Енар 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 enalapril след миокарден инфаркт може да предотврати левокамерната дисфункция и появата на сърдечна недостатъчност. Енар оказва благоприятен ефект върху мозъчното кръвообращение при пациенти с хипертония и хронично мозъчно-съдово заболяване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Enalapril 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.

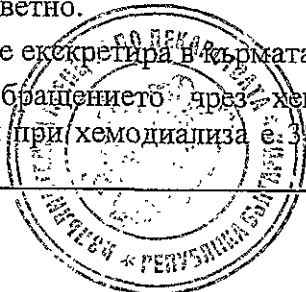
Enalapril се метаболизира в активното лекарствено вещество enalaprilat в черния дроб. Максималните серумни концентрации на enalaprilat се достигат 3 до 5 часа след приложението на Енар таблетки. След четири дни на лечение полуживотът на превръщане на enalapril в enalaprilat се стабилизира на 11 часа.

Enalaprilat 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 enalaprilat е 4 часа. 50 до 60% от лекарството се свързва с кръвните протеини.

Enalaprilat не се метаболизира и почти в 100% се елиминира с урината. Екскрецията е комбинация от гломерулна филтрация и тубулна секреция. Бъбречният клирънс на enalapril и enalaprilat е 18 l/h и 8.1 до 9.5 l/h, съответно.

Enalaprilat преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при човека.

Enalaprilat може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Клирънсът на enalaprilat при хемодиализа е 38 до 62 ml/min;



серумните концентрации на enalaprilat след 4-часова хемодиализа се намаляват с 45 до 57%.

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

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

При пациенти със сърдечна недостатъчност, резорбцията и метаболизмът на enalapril 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 enalapril.

При пациенти с чернодробна недостатъчност, метаболизмът на enalapril може да е забавен.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на enalaprilat не се променят при пациенти със сърдечна недостатъчност или с чернодробна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните изследвания, проведени с многобройни експериментални животни, показват безопасност и ниска токсичност на enalapril maleate и enalaprilat след еднократно приложение. Пероралната LD₅₀ на enalapril 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 enalaprilat 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. Enalaprilat 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 enalaprilat 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 enalapril maleate дори и след многократно приложение. Въпреки това, продължителното приложение на високи дози може да предизвика промени в бъбречната функция и структура. Многократното интравенозно и интрамускулно приложение на Enap (Krka) 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 enalaprilat в сравнение с контролните животни.

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

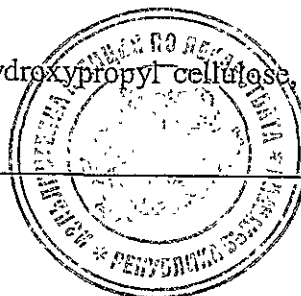
В изследвания *in vivo* и *in vitro*, enalapril maleate и enalaprilat не са били мутагенни.

Няма данни за евентуален канцерогенен ефект на лекарството.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Enap 2.5 mg и Enap 5 mg: lactose monohydrate, hydroxypropyl cellulose, maize starch, sodium hydrogen carbonate, talc, magnesium stearate.



Enap 10 mg и Enap 20 mg: lactose monohydrate, maize starch, sodium hydrogen carbonate, talc, magnesium stearate, iron oxide (E172).

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се пази от влага. Да не се съхранява при температура над 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Al фолио, OPA/Al/PVC фолио): 20 таблетки от 2.5 mg в сгъваема кутия.

Блистерна опаковка (Al фолио, OPA/Al/PVC фолио): 60 таблетки от 2,5 mg в сгъваема кутия.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.6 Указания за употреба и работа с продукта

Не се изискват специални указания.

7 ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9 ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

25 февруари, 2005 г.

