

1. Име на лекарствения продукт:

Enahexal®
/Енахексал/

2. Количествен и качествен състав:

1 таблетка съдържа: 5 mg enalapril maleate
1 таблетка съдържа: 10 mg enalapril maleate
1 таблетка съдържа: 20 mg enalapril maleate

| | |
|--|------------------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към разрешение за употреба № | 11-13643-5 22.06.06 |
| 699/20.06.06 | <i>M. M. M.</i> |

3. Лекарствена форма:

Enahexal® 5 mg таблетки – бели, продълговати, с бразда от двете страни (делими таблетки) и надпис от едната страна: EN 5
Enahexal® 10 mg таблетки – червеникаво-кафяви, продълговати, с бразда от двете страни (делими таблетки) и надпис от едната страна: EN 10
Enahexal® 20 mg таблетки – оранжеви, продълговати, с бразда от двете страни (делими таблетки) и надпис от едната страна: EN 20

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

- Хипертония
- Сърдечна недостатъчност (в комбинация с диуретици) и особено при тежка сърдечна недостатъчност (в комбинация с дигиталисови продукти)
- Асимптоматична левокамерна дисфункция (фракция на изтласкване на лявата камера $\leq 35\%$)

4.2. Дозировка и начин на приложение:

В началото на терапията може да възникне рязко понижаване на кръвното налягане, особено при пациенти с дефицит на електролити и/или течности (напр. пациенти на диализа, в случай на повръщане/диария, диуретична терапия), сърдечна недостатъчност, тежка бъбречна хипертония. Дефицитът на електролити и/или течности трябва да се коригира, ако е възможно, преди започване на терапията, а съществуващата диуретична терапия да се намали или прекъсне, ако е необходимо. При тези пациенти терапията трябва да бъде започната с най-ниската еднократна доза от 2,5 mg enalapril maleate сутрин. Такива пациенти трябва да бъдат проследявани най-малко 8 часа след приложението на първата доза, също при повишаване на дозата и/или при увеличаване на дозата на диуретиците, за да се избегне поява на неконтролирана хипотонична реакция. Пациенти с малигна хипертония или тежка сърдечна недостатъчност трябва да бъдат хоспитализирани, за да бъде определено лечението с enalapril maleate.

Хипертония

Обичайната начална доза е 5 mg enalapril maleate сутрин. Ако не се постига нормализиране на кръвното налягане при приложение на тази доза, тя може да бъде повишена на 10 mg enalapril maleate дневно. Дозата трябва да се повишава през интервали не по-малки от 3 седмици до 40 mg enalapril maleate дневно. По правило поддържащата доза е 10 mg enalapril maleate дневно. Максималната доза е 40 mg enalapril maleate (2 x 20 mg) дневно.



Сърдечна недостатъчност/асимптоматична левокамерна дисфункция
Enalapril maleate може да бъде приложен като придружаваща терапия към съществуващата с диуретици и дигиталис.

Началната доза е 2,5 mg enalapril maleate сутрин. Лекуващият лекар може да увеличи постепенно дозата в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента към терапията.

По правило поддържащата доза е 5-10 mg enalapril maleate дневно. Максималната доза от 20 mg enalapril maleate не трябва да бъде надвишавана.

Дозировка при пациенти с умерено нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс 30-60 ml/min) и пациенти в напреднала възраст (над 65 години)

Началната доза е 2,5 mg enalapril maleate сутрин.

По правило поддържащата доза е 5-10 mg enalapril maleate дневно. Максималната доза от 20 mg не трябва да бъде надвишавана.

Дозировка при пациенти с тежки нарушения на бъбречната функция (креатининов клирънс под 30 ml/min) и пациенти на диализа

Началната доза е 2,5 mg enalapril maleate сутрин. Пациенти на диализа трябва да приемат тази доза след диализата.

По правило поддържащата доза е 5 mg enalapril maleate дневно. Максималната доза от 10 mg enalapril maleate не трябва да бъде надвишавана.

Enalapril maleate може да се приема с достатъчно количество течност независимо от храненията. По правило определената дневна доза се приема еднократно сутрин, но е възможно и да бъде разделена на 2 приема - сутрин и вечер.

4.3. Противопоказания:

Enahexal® не трябва да се прилага при:

- свръхчувствителност към enalapril maleate, към други ACE- инхибитори или към някоя от другите съставки на продукта
- известен ангионевротичен едем като резултат от предишна терапия с ACE-инхибитори, както и наследствен/идиопатичен ангионевротичен едем (виж също т. 4.4)
- стеноза на бъбречна артерия (билатерална или унилатерална, в случай на един бъбрек)
- след бъбречна трансплантация
- хемодинамично значима стеноза на аортната, митралната клапа или хипертрофична кардиомиопатия
- първична хепатопатия или чернодробна недостатъчност
- по време на бременност (изключение преди/контрацепция по време на терапия) и кърмене

При диализно лечение едновременното приложение на enalapril maleate и високопропускливи мембрани от полиакрилонитрил, натриев-2-метилалил сулфонат ("AN 69") предполага риск от анафилактични реакции (реакции на свръхчувствителност до шок). Тази комбинация трябва да се избегне чрез прилагане на друга мембрана за диализа или приложение на друг продукт (различен от ACE-инхибитор) за лечение на високо кръвно налягане или сърдечната недостатъчност (виж също т.4.4).



4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба:

Хипотония

Enalapril maleate може да предизвика значително понижаване на кръвното налягане, особено при първоначално приложение. Хипотония възниква често при пациенти с дефицит на електролити или течности (напр. при терапия с диуретици, в случаи на безсолна диета, повръщане, диария или след диализа) и е била наблюдавана главно при пациенти с изразена сърдечна недостатъчност с или без бъбречна дисфункция. При тях терапията с enalapril maleate трябва да бъде започната под много стриктно наблюдение от лекар.

Специални грижи се изискват също и при пациенти с исхемична болест на сърцето или цереброваскуларна артериална обструкция. При тези случаи в резултат на рязко понижаване на кръвното налягане може да възникне миокарден инфаркт или инсулт.

При тези пациенти терапията трябва да бъде започната с ниски дози и дозировката да бъде повишавана внимателно след проследяване на бъбречната функция и нивото на калий. При започване на терапията трябва временно да се спре съществуващата диуретична терапия, ако е възможно.

Реноваскуларна хипертония/стеноза на бъбречната артерия (виж също т. 4.3.)

При пациенти с реноваскуларна хипертония и съществуваща билатерална или унилатерална (в случай на един бъбрек) бъбречна артериална стеноза при прием на enalapril maleate съществува повишен риск от рязко понижаване на кръвното налягане и бъбречна недостатъчност. Нарушенията на бъбречната функция могат да бъдат свързани само с леки промени в стойностите на серумния креатинин, дори при пациенти с унилатерална бъбречна артериална стеноза.

Терапията при такива пациенти трябва да бъде започната под непосредствен лекарски контрол в болница с ниска доза и внимателно титриране на дозата. Провежданото лечение с диуретици трябва временно да бъде прекъснато и бъбречната функция да бъде точно проследявана през първите седмици от терапията.

Бъбречна недостатъчност

Поради блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, при рискови пациенти се очакват промени в бъбречната функция. Поради това enalapril maleate трябва да се дозира внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно да се наложи намаляване на дозата (виж т. 4.2.).

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min) и пациенти на диализа (виж т.4.2) enalapril maleate може да бъде приложен само след много критична оценка на съотношението полза/риск и при непосредствено проследяване на бъбречната функция преди и по време на терапията.

За пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или бъбречни заболявания (включително бъбречна артериална стеноза) е била съобщена бъбречна недостатъчност, свързана с ACE-инхибиторната терапия. При пациенти без някакво явно бъбречно заболяване са били измерени повишени стойности на



урея и креатинин в кръвта при едновременно приемане на ACE-инхибитор и диуретик. В тези случаи може да се наложи намаляване на дозата на ACE-инхибитора и/или спиране на диуретика.

Пациенти на хемодиализа

Едновременното приложение на enalapril maleate и високо-пропускливи мембрани от полиакрилонитрил, натриев-2-метилаллил сулфонат ("AN 69") при диализно лечение включва риск от анафилактични реакции (реакции на свръхчувствителност до шок). Първите симптоми са оток на лицето, зачервяване, хипотония и диспнея, и се появяват няколко минути след започване на хемодиализата. Тази комбинация трябва да се избегне чрез прилагане на друга мембрана за диализа или приложение на друг продукт (различен от ACE-инхибитор) за лечение на високото кръвно налягане или сърдечната недостатъчност (виж също т.4.3).

Хиперкалиемия

По време на лечение с enalapril maleate може да възникне хиперкалиемия, особено при случаи на бъбречна и/или сърдечна недостатъчност. Принципно приложението на калий-съхраняващи диуретици или калиеви препарати като придружаваща терапия не се препоръчва, тъй като може да доведе до значително повишаване нивото на калий в серума. Необходимо е проследяване концентрациите на калия в серума през регулярни интервали.

Първичен хипералдостеронизъм

Обикновено пациенти с първичен хипералдостеронизъм не реагират на антихипертензивни средства, ефекта на които се основава на инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това не се препоръчва използването на EnaHexal®.

Протеинурия

При пациенти със съществуваща рестрикция на бъбречната функция или след приложение на относително високи дози от ACE-инхибитор може да възникне протеинурия. В случаи на клинично значима протеинурия (повече от 1 g/ден) EnaHexal® може да бъде прилаган само след много критична преценка на съотношението риск/полза при регулярно проследяване на клиничните и лабораторни параметри.

Пациенти в напреднала възраст

Пациентите в напреднала възраст е възможно да реагират по-добре на ACE-инхибитори, отколкото по-млади болни. При пациенти над 65 години се препоръчва дневна доза от 2,5 mg enalapril maleate, като се проследяват кръвното налягане и/или лабораторните параметри, особено при започване на терапията.

Деца

Не се препоръчва лечение на деца с EnaHexal®, тъй като не е достатъчно доказана ефикасността и безопасността на приложението му.



LDL-липидна афереза/десенсибилизираща терапия

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на LDL (липопротеин с ниска плътност) афереза с декстран сулфат могат да възникнат животозастрашаващи анафилактични реакции. По време на десенсибилизираща терапия срещу отрови на насекоми (напр. пчелна отрова, ужилване от оса) и едновременно приложение на АСЕ-инхибитор също могат да възникнат животозастрашаващи анафилактични реакции (напр. спадане на кръвното налягане, диспнея, повръщане, алергични кожни реакции). Ако е необходима LDL афереза или десенсибилизираща терапия срещу отрови на насекоми, АСЕ-инхибиторът трябва временно да бъде заменен с друго лекарство, прилагано при хипертония или сърдечна недостатъчност.

Ангионевротичен едем (виж също т.4.3)

При пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително enalapril maleate, са били наблюдавани ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глътката и/или ларинкса. Те могат да се появят по всяко време при лечението. При тези случаи лечението с enalapril maleate трябва да бъде спряно незабавно и пациентът да бъде наблюдаван. Отоците, ограничени върху лицето и устните, обикновено изчезват при преустановяване на терапията. Антихистамините са доказали своите предимства при отстраняване на тези симптоми. При пациенти с анамнеза за ангиоедем е налице повишен риск от развитието на такъв и след прием на АСЕ-инхибитори.

При чернокожи пациенти са съобщавани по-често случаи на ангиоедем по време на терапия с АСЕ-инхибитори.

Ангиоедем, засягащ езика, глътката и/или ларинкса може да бъде животозастрашаващ. В този случай трябва да се предприеме спешно лечение с 0,3-0,5 mg епинефрин, приложен подкожно или 0,1 mg епинефрин, приложен бавно интравенозно като се проследяват ЕКГ и кръвното налягане. След това се назначават системни глюкокортикоиди и се осигурява проходимостта на въздухоносните пътища. Препоръчително е интравенозното приложение на антихистамини и H₂-рецепторни антагонисти.

Пациентите трябва да бъдат лекувани в болнични условия и да бъдат наблюдавани най-малко 12-24 h, за да се гарантира пълно отстраняване на симптомите преди изписване на пациента.

Неутропения/агранулоцитоза

При пациенти с хипертония, лекувани с АСЕ-инхибитори, в редки случаи е била наблюдавана неутропения или агранулоцитоза. Това се наблюдава по-често при пациенти с нарушена бъбречна функция, особено ако е налице съпътстващо заболяване на съдовата система и съединителната тъкан (като системен лупус еритематозус или склеродермия) или ако едновременно се провежда и имunosупресивна терапия. През регулярни интервали от време при тези пациенти трябва да се изследват левкоцитите. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след прекъсване на лечението с АСЕ-инхибитор.

Съвет към диабетиците:

1 таблетка съдържа 0,01 въглехидратни единици.



4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Описани са лекарствени взаимодействия с:

- натриев хлорид: понижаване на антихипертензивния ефект на еналаприл и неговия положителен ефект върху симптомите на сърдечната недостатъчност
- антихипертензивни лекарства: засилване на антихипертензивния ефект на enalapril maleate, особено от диуретици
- аналгетици, противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина, индометацин): възможно е понижаване на антихипертензивния ефект на enalapril maleate
- калий, калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, амилорид, триамтерен), както и други лекарства, които довеждат до повишаване на концентрацията на калий в серума (напр. хепарин)
- литий: повишава се серумната концентрация на литий (регулярно проследяване)
- алкохол: засилва се ефекта на алкохола
- хипнотици, наркотици, анестетици: рязко спадане на кръвното налягане (необходимо е информиране на анестезиолога за терапията с enalapril maleate)
- алопуринол, цитостатици, имunosупресорни агенти, системни кортикостероиди, прокаинамид: причиняват левкопения
- перорални антидиабетични средства (напр. сулфанилуриейни продукти/бигванидини), инсулин: засилват антихипертензивния ефект на enalapril maleate.

4.6. Бременност и кърмене:

Приложението на enalapril maleate е противопоказано по време на бременност и кърмене (виж т. 4.3. Противопоказания). Преди да се започне терапия с ACE-инхибитори трябва да се изключи евентуална бременност при жени в детородна възраст. По време на лечението трябва да се вземат подходящи мерки за контрацепция. Ако въпреки това се установи бременност по време на лечението, трябва да се обмислят други терапевтични възможности с по-малък риск за плода. ACE-инхибиторите, приети по време на второто и трето тримесечие на бременността, могат да доведат до увреждане на плода.

Няма достатъчно опит относно безопасното приложение по време на бременност. През последните години са описани случаи на фетален синдром, свързан с приема на ACE-инхибитор, характеризиращ се с тежка краниална хипоплазия, забавяне на интраутеринния растеж, олигохидрамнион, неонатална анурия, които могат да доведат до смърт на новороденото. Счита се, че причина е хипотензивния ефект на ACE-инхибитора върху фетуса през втория и третия триместър от бременността. Няма данни дали приложението на ACE-инхибитор през първия триместър може да увреди плода.

Приложение по време на кърмене

ACE-инхибиторите могат да се екскретират с майчиното мляко. Не е изследвано тяхното влияние върху кърмачето. По време на терапия с ACE-инхибитори трябва да бъде прекратено кърменето.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Лечението с enalapril maleate изисква постоянен лекарски контрол. Тъй като пациентите могат да реагират индивидуално на терапията, реактивността им може да бъде повлияна така, че да възникнат нарушения в способността за шофиране, работа с машини или в нестабилно положение (напр. при изкачване на стълба). Това се отнася за началото на лечението, при повишаване на дозата или смяна на лекарствения продукт, както и при употреба на алкохол по време на терапията.

4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Наблюдавани са следните нежелани лекарствени реакции по време на терапията с enalapril maleate или други ACE-инхибитори:

Кардиоваскуларна система

Рядко могат да възникнат рязко понижаване на кръвното налягане (хипотония, ортостаза) със симптоми като замаяване, чувство за слабост, зрителни нарушения, по-рядко загуба на съзнание (синкоп). Това се наблюдава в началото на терапията и при пациенти с дефицит на електролити и/или течности (напр. при предварително лечение с диуретици), сърдечна недостатъчност, тежка или бъбречна хипертония и също при повишаване на дозата на enalapril maleate и/или диуретици.

Съобщени са отделни случаи на нежелани лекарствени реакции, свързани с бързо спадане на кръвното налягане: тахикардия, палпитации, аритмии, болка в гърдите, ангина пекторис, миокарден инфаркт, преходни исхемични пристъпи, мозъчен инсулт.

Бъбреци

Рядко може да възникне или да се засили съществуваща бъбречна дисфункция, в отделни случаи дори до остра бъбречна недостатъчност. Рядко е била наблюдавана протеинурия.

Респираторен тракт

Рядко могат да се наблюдават суха кашлица, възпалено гърло, дрезгав глас и прояви на бронхит. В редки случаи възникват диспнея, синусит, ринит, отделни случаи на бронхоспазъм/астма, белодробни инфилтрати, стоматит, глосит и сухота в устата.

В отделни случаи приложението на ACE-инхибитори е индуцирало ангионевротичен едем с промени в ларинкса, гърлото и/или езика (виж т. 4.4).

Гастроинтестинален тракт/черен дроб

Рядко са наблюдавани гадене, болки в горната част на корема, нарушения в храносмилането, повръщане, диария, запек и липса на апетит.

Рядко лечението с ACE-инхибитори е било свързано със синдром, започващ с холестатичен иктер до чернодробна некроза (понякога със смъртен изход). Причините не са изяснени. Ако се появи иктер или чернодробните ензими се повишат значително, терапията с ACE-инхибитор трябва да бъде прекъсната и пациентите да бъдат под лекарски контрол.

Описани са били отделни случаи на чернодробна дисфункция, хепатит, чернодробна недостатъчност, панкреатит и илеус.



Кожа, съдове

Рядко нежеланите лекарствени реакции могат да включват алергични кожни реакции като екзантема, уртикария, пруритус, както и ангионевротичен едем на устните, лицето и/или крайниците (виж т.4.4).

При отделни болни са описани тежки кожни реакции като пемфигус, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, както и токсична епидермална некролиза.

Кожните промени могат да бъдат придружени от повишена температура, миалгия/миозит, артралгия/артрит, васкулит, серозит, еозинофилия, левкоцитоза, повишени ESR и/или повишени ANA-титри.

В случай на тежки кожни реакции трябва да се потърси незабавно консултация с лекар и да се прекъсне терапията с enalapril maleate.

Наблюдавани са и подобни на псориазис промени на кожата, фоточувствителност, зачервяване, диафореза, алопеция, онихолиза и засилване симптоматиката на Raynaud.

Нервна система

Рядко могат да възникнат главоболие и умора, сънливост, депресии, нарушения на съня, импотентност, периферна невропатия с парестезии, нарушения в равновесието, мускулни крампи, нервност, обърканост, шум в ушите, замъглено виждане, както и промени или временна загуба на вкуса.

Лабораторни параметри (кръв, урина)

Рядко могат да възникнат спадане на хемоглобина, хематокрита, броя на левкоцитите и тромбоцитите. В редки случаи, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, заболявания на съединителната тъкан или съпътстваща терапия с алопуринол, прокаинамид или имunosупресивни лекарства може да възникне анемия, тромбоцитопения, неутропения, еозинофилия, в отделни случаи агранулоцитоза или панцитопения.

В отделни случаи може да възникне хемолiza/хемолитична анемия, особено при наличие на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност, без да е потвърдена връзка с приема на ACE-инхибитори.

Рядко, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, могат да се повишат серумните концентрации на урея, креатинин, калий и да се понижат натриевите концентрации в кръвния серум. При пациенти със захарен диабет може да се повиши концентрацията на калий в серума.

Възможна е повишена екскреция на протеин с урината и отделни случаи на повишени концентрации на чернодробните ензими и билирубин.

Гореспоменатите лабораторни параметри трябва да бъдат проследявани преди и регулярно по време на терапията с enalapril maleate.

Необходимо е изследването на серумните електролити и концентрациите на серумния креатинин, както и броя на кръвните телца - особено в началото на лечението и при рискови пациенти (с бъбречна недостатъчност, колагенози, пациенти, получаващи имunosупресори, цитостатици, алопуринол или прокаинамид).

Броят на левкоцитите трябва да бъде изследван, ако възникнат симптоми като повишена температура, подути лимфни възли и/или възпалено гърло



4.9. Предозиране:

Симптоми на предозиране

При предозиране са възможни следните симптоми в зависимост от степента на предозиране: тежка хипотония, брадикардия, кардиоваскуларен шок, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност.

Терапевтични мерки при предозиране

Терапевтичните мерки зависят от начина и времето на приложение на продукта, както и от вида и тежестта на симптомите. Освен общи мерки, осигуряващи елиминирането на enalapril maleate (напр. стомашна промивка, приложение на адсорбенти и натриев сулфат в рамките на 30 мин. след приема на enalapril maleate), жизнените параметри трябва да бъдат проследени или коригирани в условията на интензивно отделение.

Enalapril maleate може да се диализира.

В случай на хипотония, най-напред е необходимо да се осъществи набавяне на натрий и течности. Ако пациентът не реагира, трябва да се приложат интравенозно катехоламини. Може да се наложи терапия с ангиотензин II антагонисти.

В случаи на рефрактерна брадикардия трябва да се осъществи терапия с пейсмейкър и да бъдат проследени серумните електролити и креатининовите концентрации.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

Enalapril maleate се хидролизира в черния дроб до еналаприлат, който е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ) е пептидил дипептидаза, катализираща превръщането на ангиотензин I до вазоконстриктора ангиотензин II.

Инхибирането на АСЕ довежда до намалено образуване на вазоконстриктора ангиотензин II в тъканите и плазмата. Понижаването на алдостероновата секреция може да доведе до значително повишаване на концентрациите на калий в серума. Отрицателният ефект на ангиотензин II върху рениновата секреция се блокира, което води до повишаване на плазмената активност на ренин.

Тъй като АСЕ също катализира разграждането на брадикинина – вазодилататорен пептид, инхибирането на АСЕ довежда до повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кининова система (което довежда до активиране на простагландиновата система). Вероятно този механизъм е свързан с антихипертензивното действие на АСЕ-инхибиторите и е частично отговорен за определени нежелани лекарствени реакции.

Enalapril maleate намалява кръвното налягане – в легнало и в изправено положение – при пациенти с хипертония, без да предизвика компенсаторно повишаване на сърдечната честота. Хемодинамични проучвания са показали, че enalapril maleate предизвиква значимо отслабване на периферното артериално съпротивление. По правило не са наблюдавани клинично значими промени в бъбречния плазмоток или степента на гломерулна филтрация. Начален антихипертензивен ефект е бил наблюдаван при повечето пациенти около 1 час след перорално приложение на enalapril maleate и максималният ефект е бил постигнат след 4 до 6 часа. По правило максималният



антихипертензивен ефект на определената доза се постига след 3 до 4 седмици.

Ако лекарството се приема според препоръчителните дневни дози, антихипертензивният ефект се поддържа по време на продължителната терапия. Рязкото спиране на enalapril maleate не води до бързо и рязко повишаване на кръвното налягане (rebound ефект).

Хемодинамични проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали, че enalapril maleate е довел до намаляване на периферната системна резистентност и повишаване на венозния капацитет, което води до редуция на сърдечното пред- и следнатоварване (понижаване на налягането на вентрикуларното пълнене).

При лечение с enalapril maleate е било наблюдавано повишаване на ударния обем, сърдечния индекс и капацитета на натоварване.

5.2. Фармакокинетични свойства:

Enalapril maleate е прекурсор и се активира в черния дроб до активната субстанция еналаприлат. Резорбцията на enalapril maleate е 50-70 % и не се повлиява от едновременния прием на храна. Максималните плазмени концентрации на еналаприлат се достигат 3-4 часа след перорално приложение. Степента на свързване с плазмените протеини е 50 %.

Еналаприлат се елиминира предимно през бъбреците. Кумулационният полуживот на еналаприлат след повторно приложение на enalapril maleate е 11 часа. Елиминационният полуживот на еналаприлат е 35 часа.

Екскрецията на еналаприлат е намалена при пациенти с нарушена бъбречна функция в зависимост от степента на функционално нарушение.

Еналаприлат може да се диализира. Хемодиализата понижава плазмените концентрации на еналаприлат средно с 46 %. Също еналаприлат може да бъде отстранен от плазмата чрез перитонеална диализа.

Бионаличност

Enahexal® tabl. 10 mg

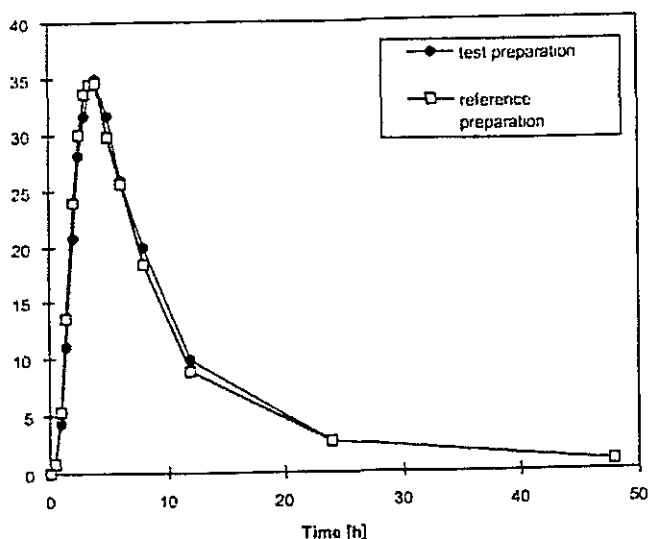
Сравнително проучване на бионаличността, проведено през 1994 год. (отворено, кръстосано, рандомизирано) с 33 здрави жени и мъже (20-40 годишна възраст) е показало следните данни след единичен прием на активния метаболит еналаприлат, сравнени с тези на референтния продукт:

| | Тестов продукт | Референтен продукт |
|--|----------------|--------------------|
| C_{max} [ng/ml] максимална серумна концентрация | 38,7 ± 15,5 | 39,8 ± 15,9 |
| t_{max} [h] време на максимална серумна концентрация | 3,8 ± 0,8 | 3,6 ± 0,9 |
| AUC _(0-t) [ng/ml*h] площ под кривата концентрация/време | 357,7 ± 109,6 | 347,3 ± 103,4 |
| AUC _(0-∞) [ng/ml*h] площ под кривата концентрация/време | 372,8 ± 107,4 | 361,1 ± 105,2 |



Данните са изразени като средни аритметични стойности със стандартно отклонение.

Кривите на средните серумни концентрации за еналаприлат, сравнени с тези на референтния продукт са представени на диаграмата концентрация/време:



Enahexal® tabl. 20 mg

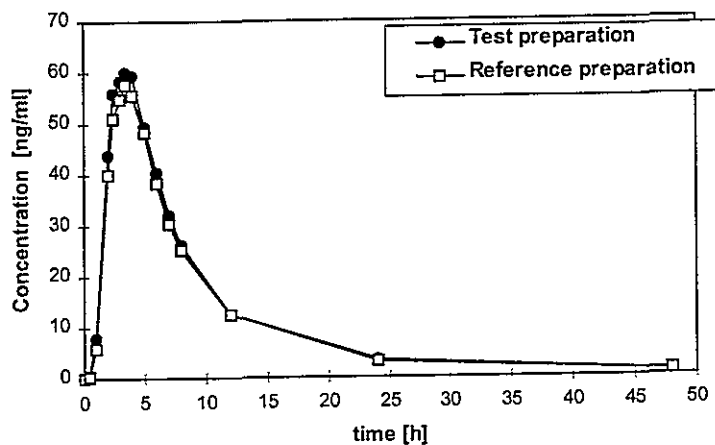
Сравнително проучване на бионаличността, проведено през 1992 год. (отворено, кръстосано, рандомизирано) с 36 здрави жени и мъже доброволци (20-31 годишна възраст) е показало следните данни след единичен прием на активния метаболит еналаприлат, сравнени с тези на референтния продукт:

| | Тестов продукт | Референтен продукт |
|---|-------------------|--------------------|
| C_{max} [ng/ml], максимална серумна концентрация | $63,8 \pm 23,7$ | $60,5 \pm 19,1$ |
| t_{max} [h], време на максимална серумна концентрация | $3,4 \pm 0,7$ | $3,5 \pm 0,7$ |
| $AUC_{(0-t)}$ [ng/ml*h], площ под кривата концентрация/време | $521,9 \pm 169,9$ | $501,9 \pm 156,0$ |
| $AUC_{(0-\infty)}$ [ng/ml*h], площ под кривата концентрация/време | $541,2 \pm 173,3$ | $520,0 \pm 157,7$ |

Данните са изразени като средни аритметични стойности със стандартно отклонение.



Кривите на средните серумни концентрации за еналаприлат, сравнени с тези на референтния продукт са представени на диаграмата концентрация/време:



5.3. Предклинични данни за безопасност:

Enalapril maleate не е показал мутагенни или канцерогенни свойства при стандартни *in vitro* и *in vivo* тестове.

6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества:

Enahexal® tabl. 5 mg

hypolose
lactose monohydrate
maize starch
magnesium stearate
sodium hydrogen carbonate
talc

Enahexal® tabl. 10 mg

sodium hydrogen carbonate
lactose monohydrate
maize starch
talc
magnesium stearate
ferric (III) oxide

Enahexal® tabl. 20 mg

sodium hydrogen carbonate
lactose monohydrate
maize starch
talc
magnesium stearate
ferric (III)oxide
ferric oxide hydrate

6.2. Физико-химични несъвместимости:

Не са известни.



6.3. Срок на годност:

Срокът на годност на препаратa е 3 години от датата на производство. Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

6.4. Инструкции за съхранение:

Да не се съхранява при температури над 25°C.

6.5. Опаковка:

Блистери алуминий/алуминий.
Оригинална опаковка, съдържаща 30 таблетки.

6.6. Инструкции за употреба:

Няма специални инструкции за употреба.

7. Притежател на разрешителното за употреба

Hexal AG
Industriestrasse 25, D-83607Holzkirchen, Germany
Tel.: 08024/908-0, Fax: 08024/908 1290

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

Enahexal® tabl. 5 mg -20010634
Enahexal® tabl. 10 mg -20010635
Enahexal® tabl. 20 mg -20010636

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешението)**

18.06.2001

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Май 2003

