

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТЕнар[®] solution for injection 1.25 mg/1 ml / Енар инжекционен разтвор 1.25 mg/ml**2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 ml от инжекционния разтвор (1 ампула) съдържа 1.25 mg enalaprilat.

Помощните вещества са изброени в раздел 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор: бистър, безцветен разтвор.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Артериална хипертония, когато пероралното лечение не е възможно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Обичайната доза за лечение на хипертония е 1 ампула (1.25 mg) през 6 часа.

Когато се преминава от перорално лечение с Енар таблетки към лечение с Енар инжекционен разтвор, обичайната доза е 1 ампула (1.25 mg) през 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 час) след 6 часа.

Дозировка при бъбречна недостатъчност: При пациенти с креатининов клирънс > 0.5 ml/s (серумен креатинин до 265 µmol/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 µmol/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 час) след 6 часа.

Дозировка при хемодиализа: При пациенти на хемодиализа, препоръчаната доза е ½ ампула (0.625 mg) през 6 часа.

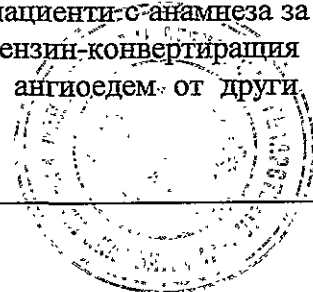
Лечението с enalaprilat Обикновено продължава 48 часа. След това пациентът трябва да продължи лечението с Енар таблетки.

Когато се преминава от парентерално лечение с Енар инжекционен разтвор към перорално лечение с Енар таблетки, препоръчаната доза е 5 mg дневно при пациентите, получавали 1 ампула (1.25 mg) enalaprilat през 6 часа. При необходимост, дозата може да се увеличи. При пациенти, лекувани първоначално с половината от началната доза enalaprilat, препоръчаната доза при преминаване към перорална терапия е 2.5 mg enalapril дневно.

4.3 Противопоказания

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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13221/29.05.06	
697/22.05.06	



4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

След първата доза и/или дози на лекарството може да възникне хипотония с всички клинични последици (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 това. 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 половината доза (1/2 ампула) enalaprilat.

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 Епар.

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 на единствения бъбрек. Поради това бъбречната функция трябва да се мониторира преди началото и по време на лечението. Тези пациенти трябва да се лекуват с enalaprilat много предпазливо и лечението трябва да започва винаги с половината доза.

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 поради риск от хипотония и миокардна, мозъчна и бъбречна исхемия. Пациентите с периферна обструктивна артериална болест или с генерализирана атеросклероза може също да имат реноваскуларно заболяване. Поради това те трябва да се лекуват внимателно и лечението винаги трябва да се започва с най-ниската доза enalaprilat.

По време на лечение с Епар таблетки 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 Епар с тези лекарства не се препоръчва и при едновременно лечение с Епар инжекционен разтвор.



По време на лечение с Епар инжекционен разтвор 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. Поради това и по време на лечение с Епар инжекционен разтвор, се препоръчва 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 Епар 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.

Специални предупреждения за другите съставки

Епар инжекционен разтвор съдържа бензилов алкохол. Лекарства, които съдържат бензилов алкохол, са противопоказани при кърмачета и деца под 3-годишна възраст.

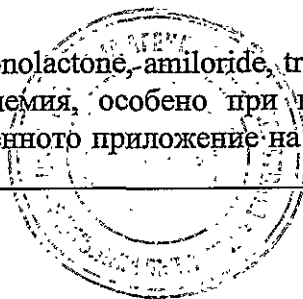
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Enalaprilat е метаболит на enalapril. Следователно, по време на лечение с Епар инжекционен разтвор могат да възникнат същите взаимодействия, както и при употребата на Епар таблетки.

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

Едновременната употреба на Епар и диуретици има синергичен ефект върху артериалното налягане. По възможност, пациентът трябва да спре приема на диуретика (или да намали дозата) и да преустанови диетата с ниско съдържание на сол поне два до три дни преди началото на лечението. Ако това не е възможно, рискът от хипотония може да се намали чрез прилагане на инфузия на 0.9% разтвор на натриев хлорид преди началото на лечението с Епар или като лечението се започне с половината доза (1/2 ампула) enalaprilat.

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 Енар 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 Енар и литий трябва да се избягва.

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

В литературата има две съобщения за остра бъбречна недостатъчност след трансплантация на бъбрек. Пациентите са 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 до се извършва внимателно.

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

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

В литературата има съобщения за опасни анафилактични реакции (подуване на лицето, зачервяване, хипотония и диспнея) при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим 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, лекувани с enalapril и едновременно подложени на хипосенсибилизация (десенсибилизация) с пчелна отрова. Болни, лекуващи се с Енар, не трябва да се подлагат на хипосенсибилизация с отрова от пчели или оси. Преди началото на хипосенсибилизацията приложението на Енар трябва да се преустанови и да се предпостави 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 увеличение на количеството на циркулиращата течност.

4.6 Бременност и кърмене

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

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим също преминават през плацентарната бариера при човека и може да увредят плода. В терапевтични дози те не повлияват ранната органогенеза. По време на по-късната бременност може да възникнат фетотоксични ефекти.

Лекарството 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 инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим 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.

Enalaprilat се екскретират в кърмата при човека. 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

Няма данни за влияние на Епар инжекционен разтвор върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

Enalaprilat е метаболит на enalapril. Следователно, по време на лечение с Епар инжекционен разтвор може да възникнат подобни нежелани реакции, както и при употребата на Епар таблетки или други инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим.

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-честите нежелани реакции включват непродуктивна, суха и дразнеща кашлица, замаяване, световъртеж, главоболие, умора и слабост.

По-редките нежелани реакции включват хипотония, ортостатична хипотония, синкоп, гадене, диария, мускулни крампи, кожни обриви, увреждане на бъбречната функция с повишение на уреята и креатинина и олигурия.

В много редки случаи може да се получат реакции на свръхчувствителност (ангиоедем, фоточувствителност) и промени на вкуса или гласа.

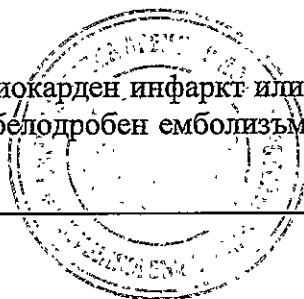
Може да възникнат също и неутропения, тромбоцитопения, подтискане на функцията на костния мозък, рядко агранулоцитоза. Поради това, по време на лечение с Епар се налага периодичен контрол на кръвната картина.

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 Епар 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 с намаляваща тежест:

- Системни: анафилактикоидни 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, сърцебиене, 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:** екسفолитивен дерматит, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, пемфигус, herpes zoster, erythema multiforme, уртикария, сърбеж, алопеция, зачервяване на кожата, изпотяване, фоточувствителност.
 - **Сензорни органи:** размазано зрение, промяна на вкуса, аносмия, 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, плазменият обем трябва да се коригира чрез вливане на 0.9% разтвор на натриев хлорид.

По време на лечението на предозирането трябва да се мониторира артериалното налягане, дишането, серумните концентрации на калия, както и диурезата на пациента. Enalaprilat може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа. При хемодиализа клирънсът на enalaprilat е 38 до 62 ml/min, серумните концентрации на enalaprilat след четиричасова хемодиализа намаляват с 45 до 57%.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Enalaprilat е парентерален инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Според Анатомио-терапевтичната химическа класификация – АТС, той принадлежи към инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (C09AA02).

Enalaprilat 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.

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

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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Enalaprilat се резорбира лошо след перорално приложение и е практически неактивен. Поради това той се прилага изключително интравенозно. 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. Enalaprilat се свързва със серумните протеини в 50 до 60%. Той не се метаболизира и почти в 100% се елиминира с урината. Екскрецията е комбинация от гломерулна филтрация и тубулна секреция. Елиминационният му полуживот е около 35 часа.

Намерени са разлики между фармакокинетиката на enalaprilat при по-млади пациенти и лица в напреднала 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.

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

Фармакокинетиката на enalaprilat 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.

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

Enalaprilat преминава плацентарната бариера и се екскретира в малки количества в кърмата.

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. 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 enalaprilat 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. 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. Стойностите

на LD₅₀ на enalaprilat при пътховете 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 enalapril maleate 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 Енар (Krka) инжекционен разтвор също не е предизвикало системна токсична активност, само тъканното увреждане на мястото на инжектиране (кръвоносни съдове, мускули), в известна степен е 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 видове 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

Benzyl alcohol, sodium chloride, sodium hydroxide, water for injections.

6.2 Несъвместимости

Enalaprilat не трябва да се смесва по време на инжектиране или инфузия с amphotericin B и phenytoin, защото сместа може да се размъти или да се образува утайка.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Ампула: 5 ампули от 1 ml инжекционен разтвор (1.25 mg/1 ml) в сгъваема кутия.

6.6 Указания за употреба и работа с продукта

Енар инжекционен разтвор трябва да се прилага бавно интравенозно, в продължение на най-малко 5 минути. Той може да се прилага и разреден в 50 ml 5% глюкоза, 0.9% разтвор на натриев хлорид (физиологичен разтвор), 5% глюкоза в 0.9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкоза в разтвор на Ringer lactate.

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

26 април, 2002 г.

