

**Inbiotech Ltd  
Bulgaria**

**Enpril tablets 5 mg, 10 mg, 20 mg**

**1/12**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА  
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

### 1. Търговско наименование на лекарствения продукт

**ENPRIL®**

**ЕНПРИЛ®**

### 2. Количествен и качествен състав

Таблетките **ENPRIL** съдържат 5 mg, 10 mg и 20 mg Enalapril maleate като активна съставка.

### 3. Лекарствена форма

Таблетки, предназначени за приемане през устата

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

Enpril е показан за лечение на:

1. Всички степени на есенциална хипертония.
2. Сърдечна недостатъчност (I - IV функционален клас).
3. Реноваскуларна хипертония. (без двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен бъбрек).
4. Профилактика при пациенти със сърдечна недостатъчност.

- При пациенти с лявокамерна дисфункция (фракция на изтласкване на лява камера равна на или под 35%) за намаляване честотата на миокардните инфаркти и хоспитализациите по повод на нестабилна стенокардия, придружаващи появата на симптоматична сърдечна недостатъчност.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Прилага се перорално, по лекарско предписание!

Тъй като абсорбцията на таблетките Enpril не се повлиява от приемането на храна, могат да се назначават преди, по време или след хранене.

- **Есенциална хипертония**

Началната доза е 10 до 20 mg дневно в зависимост от степента на хипертонията и се приема веднъж или два пъти дневно. При лека степен на хипертония се препоръчва начална доза 10 mg дневно. За останалите степени на хипертония началната доза е 20 mg дневно.

Поддържащата доза обикновено е 20 mg дневно, приемана еднократно или двукратно, при запазена бъбречна функция.

Дозата трябва да се адаптира в съответствие с нуждите на пациента до максимум 40 mg дневно.

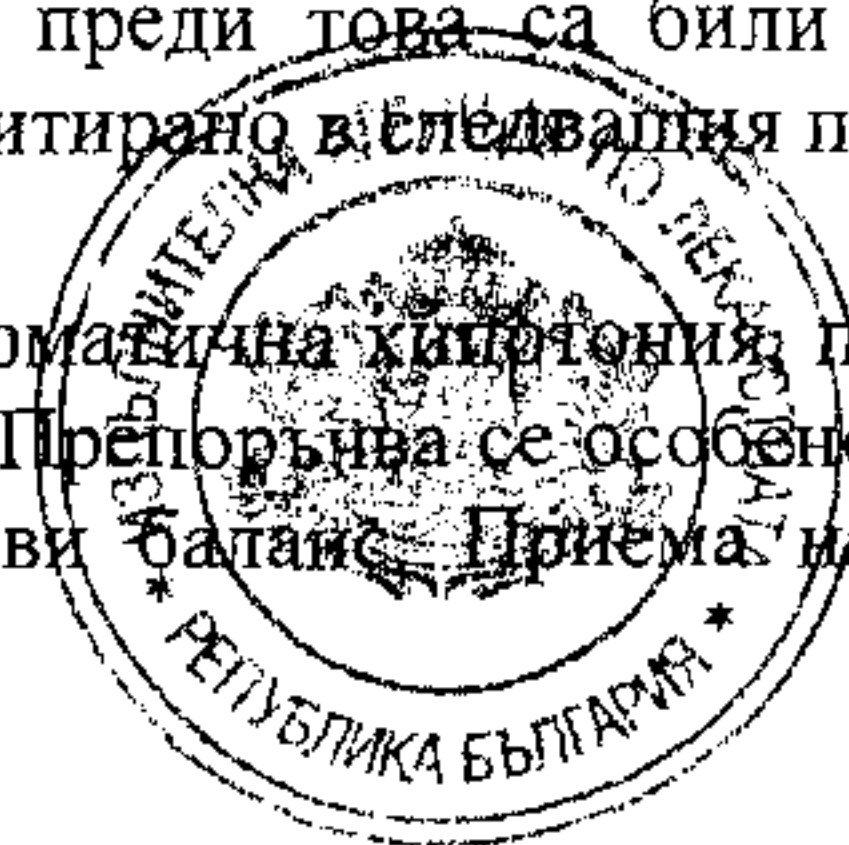
- **Рено-васкуларна хипертония**

Тъй като реналната функция и артериалното налягане при такива пациенти могат да бъдат особено чувствителни към ACE - инхибиране, терапията с Enpril трябва да започне с по-ниски дози (5 mg дневно или по-малко). След това дозата трябва да се адаптира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента. Повечето пациенти се повлияват от една таблетка 20 mg, назначена веднъж дневно. При пациенти с хипертония, на които непосредствено преди това са били прилагани диуретици е необходимо да се подходи с подходящо внимание (цитирано в следващия параграф).

- **Съпътстваща диуретична терапия при хипертония**

След приемането на първата доза Enpril може да се появи симптоматична хипертония, по-вероятно при пациенти лекувани непосредствено преди това с диуретици. Препоръчва се особено внимание към тези пациенти поради вероятност от нарушен водно-солеви баланс. Приема на диуретик

|  |
|--|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към РУ <u>II-1540</u> / <u>13.01.08</u>          |
| Одобрено: <u>3/24.07.07</u>                      |



трябва да бъде преустановен 2-3 дни преди началото на терапията с Enpril. Ако това не е възможно, се прилага по-ниска доза (5 mg дневно или по-малко) до определяне на началния ефект върху кръвното налягане. След това дозата трябва да се адаптира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

#### • Бъбречна недостатъчност

В зависимост от стойностите на креатининовия клирънс при тези пациенти интервалите между отделните приеми трябва да бъдат удължени и/или дозата намалена.

|   |                                |
|---|--------------------------------|
| клирънс на креатинина                       | начална доза                   |
| между 30 и 80 ml/min                        | 5-10 mg на ден                 |
| между 10 и 30 ml/min                        | 2,5-5 mg на ден                |
| по-малко от 10 ml/min ,                     | 2,5 mg в деня на хемодиализа** |
| Обикновено тези пациенти са на хемодиализа* |                                |

\* Виж т.4.4. - специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

\*\*Enalaprilat се отстранява чрез диализата. Дозата през дните без хемодиализа трябва да се адаптира в зависимост от промените в кръвното налягане.

#### • Сърдечна недостатъчност/ Асимптоматична левокамерна дисфункция

Началната доза при пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност или асимптомна дисфункция на лявата камера е 2.5 mg и тя трябва да се прилага при строг медицински контрол за оценка на началния ефект върху кръвното налягане. Enpril може да се използва за лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност обичайно с диуретици и когато е подходящо с дигиталисови гликозиди. След ефективно овладяване на симптомите дозата трябва постепенно да се увеличава до достигане на обичайната поддържаща доза от 20 mg, приемана еднократно или разделена на два приема в зависимост от поносимостта на пациента. Адаптирането на дозата може да се прави в рамките на 2 до 4 седмици или по-кратко време, ако са налице остатъчни белези и симптоми на сърдечна недостатъчност. Този дозов режим е доказал ефективност по отношение на намаляване на смъртността при пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност. Бъбречната функция и артериалното налягане трябва да бъдат внимателно проследявани както преди, така и след започване на леченето с Enpril. При пациенти, лекувани с диуретици дозата им трябва да се намали, при възможност още преди започване на терапията с Enpril. Появата на хипотония след началната доза е транзиторна и не налага прекратяване на започнатото лечение. Необходимо е проследяване нивото на серумния калий.

#### Употреба при деца с хипертония

При пациенти, които могат да поглъщат таблетки и тежат над 30 kg (обикновено деца над 6 г.) се препоръчва начална доза от 0,08 mg/kg (до 5 mg) веднъж дневно. Необходимо е дозата да се адаптира спрямо отговора на кръвното налягане. Дози по-високи от 0.58 mg/kg (над 40 mg) при деца не са проучвани.

Enpril не се препоръчва при новородени и при деца с ниво на гломерулната филтрация < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, поради липса на данни.

#### 4.3. Противопоказания

Enpril е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към някоя от съставките на този продукт; при пациенти с анамнестични данни за ангионевротичен едем, при предишно лечение с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и при такива с херeditарен или идиопатичен ангиоедем; при бременност (втори и трети триместър).

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

##### • Симптоматична хипотония

Симптоматичната хипотония се наблюдава рядко при хипертоници без усложнения. При хипертониците, получаващи Enpril е по-вероятно да се наблюдава хипотония, ако



пациентите са с хиповолемия в резултат на диуретична терапия, ограничаваща солта диета, диализа, диария или повръщане.

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти със сърдечна недостатъчност с или без бъбречна инсуфициенция. По-вероятно е тя да се прояви при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, както и да бъде обусловена от по-високи дози диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При такива пациенти терапията трябва да започне под лекарски контрол и той трябва да е особено прецизен при каквато и да е промяна на дозировката на Enpril и /или/ диуретика. Същите изисквания важат и за пациентите с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдово заболяване, при които едно прекомерно понижаване на кръвното налягане може да бъде причина за миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

Ако при пациента настъпи хипотония, той трябва да легне по гръб и при необходимост може да се назначи интравенозна инфузия на солеви разтвор.

Появата на преходно хипотензивно състояние не е контраиндикация за по-нататъшно приложение на Enalapril и то може да продължи без затруднения при възстановен обем и съответно повишено в желани граници налягане.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да настъпи допълнително понижаване на кръвното им налягане при употребата на Enpril. Този ефект е очакван и обикновено не става причина за прекъсване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи редуциране на дозата и/или спиране на диуретика и/или Enpril.

- **Аортна стеноза/Хипертрофична кардиомиопатия**

Както всички вазодилатори ACE инхибиторите трябва да бъдат прилагани с повишено внимание при пациенти с обструкция на кръвния поток на левокамерния изход и да бъдат избягвани в случаи на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

- **Увреждане на бъбречната функция**

При някои пациенти след започване на терапия с ACE - инхибитори, вкл. и Enalapril, хипотонията може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция. В такива случаи се съобщава и за настъпване на остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима. При пациенти с бъбречна недостатъчност може да се наложи редуциране на дозата и /или намаляване честотата на приложение на Enpril.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен бъбрек е било отбелязано повишаване на кръвната урея и серумния креатинин, обратимо след спиране на лечението. Това може да се очаква най-често при пациенти с бъбречна недостатъчност.

При някои пациенти без проявено предшестващо бъбречно заболяване се наблюдават обикновено незначителни и преходни покачвания на кръвната урея и серумния креатинин, когато Enpril се прилага едновременно с диуретик. В такива случаи може да се наложи редуциране на дозата и/или прекъсване на диуретика, респективно Enpril.

- **Бъбречно-съдова хипертония**

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с билатерална бъбречна артериална стеноза или стеноза на артерията при единствен функциониращ бъбрек са лекувани с ACE инхибитори. Загуба на бъбречна функция може да се получи само с леки промени на серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствен лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

- **Бъбречна трансплантация**

Поради липса на достатъчно данни, лечение с Enpril не се препоръчва.

- **Чернодробна недостатъчност**



Рядко АСЕ инхибиторите са били свързвани със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресиране до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите получаващи АСЕ инхибитори, които развиват иктер или изразено повишение на чернодробните ензими трябва да прекратят лечението с АСЕ инхибитори и да бъдат проследявани след това.

- **Неутропения/Агранулоцитоза**

При пациенти на АСЕ инхибитори се съобщава за неутропения / агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори неутропения се развива рядко. Enalapril трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с Allopurinol или Procaïnamide, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предварително съществуваща увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в някои случаи случаи не се повлияват от интензивно антибиотично лечение. Ако Enalapril се прилага на такива пациенти се препоръчва периодичен контрол на нивата на левкоцитите и пациентите трябва да бъдат уведомени да съобщават за всяка проява на инфекция.

- **Свръхчувствителност /ангионевротичен оток**

За настъпване на ангионевротичен оток, обхващащ лицето, крайниците, устните, езика, глотиса, и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ - инхибитори, включително Enalapril maleate, има малко съобщения. В този случай Enpril трябва да бъде спряно незабавно и пациентът да бъде подложен на наблюдение до пълно изчезване на симптомите преди изписването. Дори в случаите, когато отока обхваща само езика, без респираторен дистрес синдром, може да се наложи по-продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно. Ангионевротичният оток, засягащ областта на ларинкса, може да бъде фатален. Когато са въвлечени езика, глотиса и ларинкса е възможно да настъпи остра обструкция на дихателните пътища и в такива случаи трябва незабавно да се предприемат подходящи мерки - например приложение на 1:1000 разтвор на адреналин (0,3 ml до 0,5 ml) подкожно. Пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток, несвързан с приложение на АСЕ - инхибитори могат да бъдат с повишен риск за развитие на ангиоедем при употреба на АСЕ – инхибитори, вкл. Enalapril.

- **Анафилактоидна реакция при десенбилизация с Humenoptera**

Рядко, пациенти приемащи АСЕ инхибитори по време на десензибилизация с отрова от humenoptera са развивали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са били избягвани, чрез прекратяване на АСЕ- инхибиторното лечение за периода на десензибилизацията.

- **Пациенти на хемодиализа**

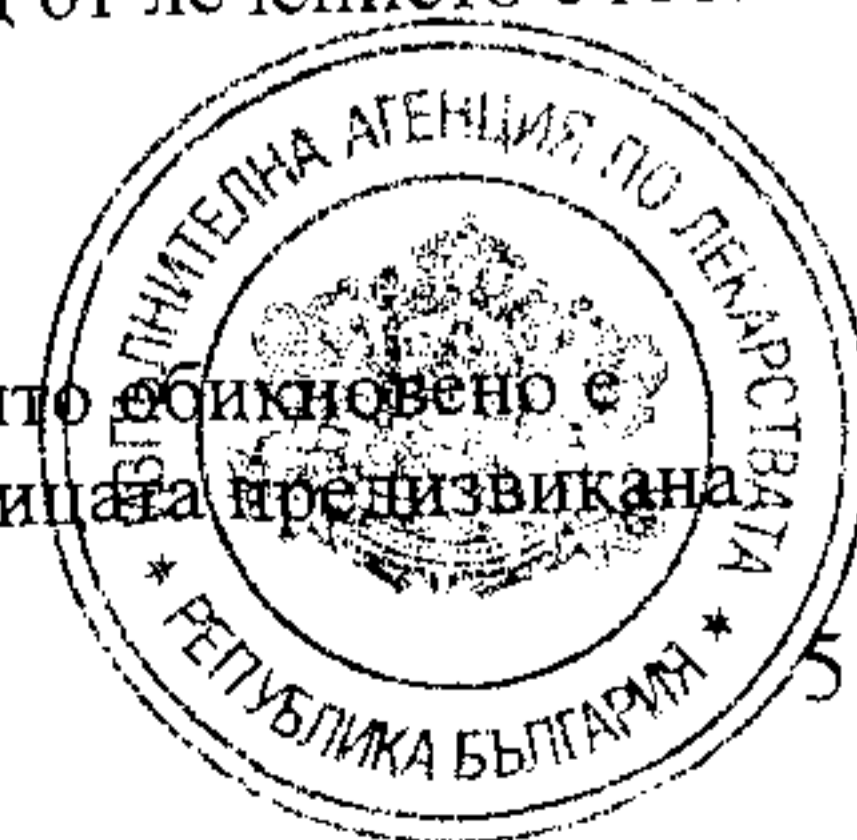
Анафилактоидни реакции са наблюдавани при пациенти, подложени на диализа с high-flux мембрани и лекувани същевременно с АСЕ – инхибитори, вкл. Enalapril. При тези пациенти би трябвало да се обсъди използването на друг вид диализни мембрани или друг клас антихипертензивни средства.

- **Пациенти с диабет**

При пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, трябва да се осъществява непрекъснат гликемичен контрол през първия месец от лечението с АСЕ инхибитор.

- **Кашлица**

При употреба на АСЕ - инхибитори е възможна поява на кашлица, която обикновено е непродуктивна, постоянна и изчезва след спиране на терапията. Кашлицата предизвикана



от ACE - инхибитор трябва да се има предвид при диференциалната диагноза. Не може да бъде изключена появата на кашлица и при употреба на Enalapril.

- **Хирургия/анестезия**

При пациенти, подложени на голяма хирургическа интервенция или при използване на анестетици, предизвикващи хипотензия, Enpril блокира образуването на ангиотензин II, обусловено от компенсаторното освобождаване на ренин. Ако настъпи състояние на хипотония и се приеме, че това е резултат на вече описания механизъм, то може да се коригира чрез възстановяване на обема.

- **Хиперкалиемия**

При някои пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително Enalapril са наблюдавани покачвания в нивата на серумния калий. Пациентите, които са в риск от развитие на хиперкалиемия включват тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет или тези, които използват едновременно и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта или тези пациенти, които приемат други лекарства, които водят до повишаване на серумния калий (напр. хепарин). В тези случаи е необходимо да се проследява редовно серумния калий.

- **Лактоза**

Enpril съдържа лактоза и затова не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция. Enpril съдържа по-малко от 200 mg лактоза в една таблетка.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

##### Антихипертензивна терапия

При едновременно прилагане на Enpril с други антихипертензивни средства може да се наблюдава адитивен ефект.

Клиничният опит от едновременно приложение на Enalapril и бетаадренергични блокери, метилдопа, нитрати, калциеви антагонисти, празозин и дигоксин не показва данни за значими нежелани лекарствени реакции. При заместване на  $\beta$ -блокери с Enalapril, дозата на  $\beta$ -блокера се намалява постепенно след включване на ACE инхибитора.

##### Серумен калий

Рискови фактори за развитие на хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (в това число спиронолактон, триамтерен или амилорид). Ако едновременна употреба на посочените лекарства се налага, те трябва да се употребяват внимателно и при често проследяване на серумния калий.

Ако Enpril се прилага успоредно с диуретици, чието действие води до загуба на калий, индуцираната от диуретиците хипокалиемия може да бъде подобрена. Употребата на калий съдържащи препарати, калий съхраняващи диуретици, калий съдържащи соли заместители, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на калий в серума.

##### Серумен литий

Както и при другите лекарства, елиминиращи натрия, клирънсът на лития може да бъде намален. Ако се налага успоредно с Enpril да се прилагат литиеви соли, нивото в плазмата на лития трябва да се проследява внимателно.

##### Цитостатици, имunosупресори, кортикостероиди

При едновременно прилагане с цитостатици и имunosупресори, кортикостероиди прокаинамид съществува повишен риск от левкопения.



### Трициклични антидепресанти/ анксиолитици/ анестетици/ наркотични средства

Едновременното приложение на определени анестетици, трициклични антидепресанти и анксиолитици с АСЕ инхибитори може да доведе до по-нататъшно намаляване на кръвното налягане.

### Нестероидни противовъзпалителни средства включително селективни циклооксигеназа-2-инхибитори

НПВС, включително селективни циклооксигеназа-2-инхибитори могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите и диуретиците. Възможно е влошаване на бъбречната функция при пациенти с бъбречни увреждания и едновременно лекувани с НПВС и Enalapril. Тези ефекти са обратими.

### Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

### Антидиабетични средства

При едновременно прилагане с инсулин и перорални антидиабетични средства е възможно намаляване на нивото на кръвната захар с риск от хипогликемия. Този феномен може вероятно да се появи през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

### Алкохол

Алкохолът усилва действието на Enalapril.

### Ацетилсалицилова киселина, тромболитици

Едновременното прилагане на Enalapril с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози) и тромболитици е безопасно.

## **4.6. Бременност и кърмене**

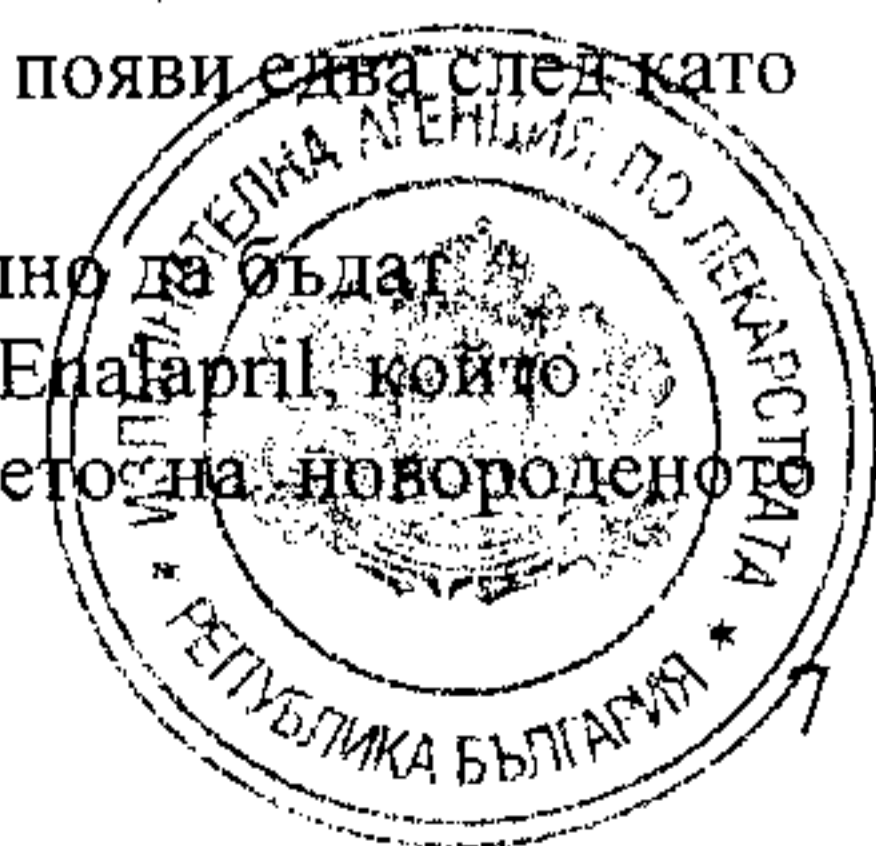
### Употреба при бременност

Употребата на Enpril по време на бременност не се препоръчва. Когато бременността се установи Enpril трябва да бъде спряна колкото се може по-бързо, освен ако не се приеме, че той е от жизненоважно значение за бременната жена /вкл. Enalapril/.

АСЕ - инхибиторите могат да причиняват различни увреждания и дори смърт на плода и новороденото, ако се прилагат при бременни жени във втория и третия триместър на бременността . Употребата на АСЕ - инхибитори по време на този период в повечето случаи води до увреждане на фетуса, респективно новороденото, включващи хипотония, бъбречна недостатъчност, хиперкалиемия и/или черепна хипоплазия на новороденото. При майката може да се наблюдава олигохидрамнион, най-вероятно като резултат от намалена бъбречна функция и като последица да се развият контрактури на крайниците, лицево-черепни деформации и хипоплазия на белите дробове у новороденото. Ако се наложи да се приложи Enpril, бъдещата майка трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода.

Подобни тератогенни ефекти върху ембриона и фетуса изглежда, че са резултат от интраутеринна експозиция на АСЕ - инхибитор в рамките на първия триместър на бременността. В редките случаи, когато прилагането на АСЕ - инхибитори /вкл. Enalapril/ по време на бременност се счита за крайно наложително, са необходими периодични ултразвукови прегледи. Ако се установи наличие на олигохидрамнион, Enpril трябва да бъде спряна веднага, освен ако не се счита животоспасяващ за майката. Пациентките и техните лекари трябва да знаят обаче, че олигохидрамнион може да се появи едва след като фетусът е претърпял необратимо увреждане.

Новородените, чиито майки са приемали Enpril трябва много внимателно да бъдат наблюдавани за развитие на хипотензия, олигурия или хиперкалиемия. Enalapril, който преминава през плацентата, може да се отстранява от кръвообращението на новороденото



чрез перитонеална диализа с добър клиничен ефект, а теоритично може да се отстрани и чрез обемно кръвопреливане.

#### Употреба по време на кърмене

Enalapril и Enalaprilat се секретират в майчиното мляко в незначителни количества. Ако Enpril се прилага при кърмачки, то това трябва да става с особено внимание.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.**

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появи замайване или обща отпадналост.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции.**

Enpril показва добра обща поносимост. В по-голямата си част нежеланите реакции са леки и преходни по характер и не изискват прекратяване на терапията.

Възможно е да се наблюдават следните нежелани реакции, които макар и в редки случай са наблюдавани при лечение с Enalapril:

#### Нарушения на кръвна и лимфна система

не чести: анемия (включително апластична и хемолитична)

редки: неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопения, агранулоцитоза, костно-мозъчно подтискане, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания

#### Нарушения на метаболизма и храненето

не чести: хипогликемия при пациенти с диабет.

#### Нарушения на нервна система и психични увреждания

чести: главоболие, депресия

не чести: обърканост, сънливост, безсъние, нервност, парастезии, вертиго;

редки: нарушен сън, необичайни сънища

#### Очни нарушения

много чести: замъглено виждане

#### Сърдечно съдова система

много чести: замайване

чести: хипотония, ортостатична хипотония, синкоп, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент, болка в гръдния кош, ритъмни нарушения, стенокардия, инфаркт на миокарда и мозъчно съдови инциденти, най-вероятно вследствие на тежка хипотония при пациенти с висок риск;

не чести: зачервяване на лицето, палпитации

редки: феномен на Raynaud

#### Дихателни, торакални и медиастинални нарушения

много чести: кашлица

чести: задух

не чести: назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм, астма, редки: белодробни инфилтрати; ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония

#### Гастро-интестинална система

много чести: гадене

чести: диария, коремни болки, променен вкус

не чести: остър корем, повръщане, констипация, диспепсия, хепатит, панкреатит, анорексия

илеус, сухота в устата, пептична язва;

редки: стоматит/автозни улцерации (язви), глосит





много редки: интестинален ангиоедем

#### Чернодробни и жлъчни нарушения

редки: чернодробна недостатъчност, хепатит (хепатоцелуларен или холестатичен), хепатит включващ некроза, холецистит (включително иктер)

#### Кожни реакции

чести: обрив, повишена чувствителност

редки: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотис и/или ларинкса са били докладвани

не чести: диафореза, сърбежи, уртикария, алопеция;

редки: еритема мултиформе, синдром на Steven-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пурпура, кожен лупус еритематодес, пемфигус, еритродерма

#### Бъбречни и уринарни нарушения

не чести: бъбречна дисфункция или бъбречна недостатъчност, протеинурия

редки: олигурия

#### Нарушения на репродуктивните органи и млечната жлеза

не чести: импотентност

редки: гинекомастия

#### Общи смущения и такива свързани с мястото на прилагане

много чести: астения

чести: умора

не чести: мускулни крампи, зачервяване на лицето, шум в ушите, общо неразположение, висока температура

#### Лабораторни

чести: хиперкалиемия, повишен серумен креатинин

не чести: повишена кръвна урея, хипонатриемия

редки: повишени стойности на чернодробните ензими, повишени стойности на серумния билирубин

### **4.9. Предозиране**

Има ограничени сведения относно предозиране при хора.

Най-важните симптоми свързани с предозиране са : изразена хипотония, започваща около 6 часа след прилагане на таблетките, придружена с блокада на ренин-ангиотензиновата система и ступор.

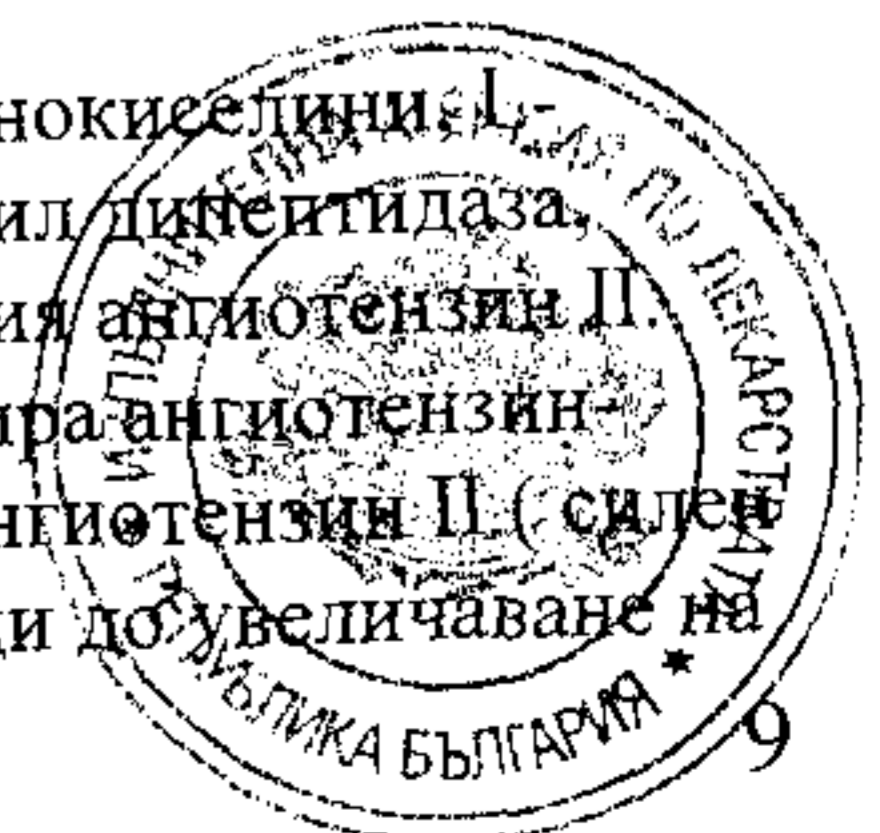
Има съобщение за сто до двеста пъти по-високи серумни нива Enalaprilat след приемане на 300 mg, респективно 440 mg Enalapril, в сравнение с обичайно наблюдаваните след терапевтично дозиране.

При предозиране се препоръчва интравенозна инфузия с изотоничен физиологичен разтвор. Ако е налична, инфузия с ангиотензин II може да бъде от полза. Ако поглъщането на препарата е станало наскоро, е необходимо да се предизвика повръщане. Enpril може да бъде отстранен от кръвообращението и чрез хемодиализа.

## **5. Фармакологични данни**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Enpril (Enalapril maleate) е малеатна сол на Enalapril, дериват на две аминокиселини L-аланин и L-пролин. Ангиотензин конвертирация ензим (АКЕ) е пептидил дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I до пресорната субстанция ангиотензин II. След абсорбцията, Enalapril се хидролизира до Enalaprilat, които инхибира ангиотензин-конвертирация ензим (АКЕ). Това води до намаляване на плазмения ангиотензин II (силен вазоконстриктор и стимулатор на алдостероновата секреция), което води до увеличаване на



плазмената ренинова активност (в резултат на премахване на негативната обратна връзка на рениновото освобождаване) и намаляване на алдостероновата секреция. Намалява пред и след натоварването на сърцето, сърдечната помпа става по-ефикасна, сърдечния дебит се увеличава и се намалява сърдечната честота. Подобрява устойчивостта към физическо натоварване и ежедневната активност на болните.

Приема на Enpril при пациенти с артериална хипертония води до намаляване на кръвното налягане, както в легнало, така и в изправено положение без значително увеличаване на сърдечната честота. Симптоматичната хипотония е рядка. При някои пациенти оптималното понижаване на кръвното налягане може да изисква продължителност на терапията няколко седмици. Внезапното спиране на Enpril не би трябвало да се свързва с рязко увеличаване на кръвното налягане.

Ефективното инхибиране на ACE активността обуславя благоприятния ефект при артериалната хипертония и застойна сърдечна недостатъчност. След еднократен прием действието му настъпва още на 2-ия до 4-ия час. Началото на антихипертензивната активност е наблюдавано обикновено на първия час, с пиково намаляване на стойностите на кръвното налягане на 2-ия до 6-ия час след приема. Продължителността на ефекта е зависим от дозата и се поддържа в продължение на 24 часа.

Enpril, приложен като монотерапия, е ефикасен при всички стадии на артериална хипертония. При необходимост е възможна комбинация с диуретици или с  $\beta$ -блокери. Лечението с Enpril е свързано с благоприятен ефект върху фракциите на плазмените липо-

протеини и благоприятен или липсващ ефект върху нивата на общия холестерол. При пациенти с лека до умерено тежка сърдечна недостатъчност, Enalapril забавя прогресията на сърдечната дилатация и недостатъчност, доказано чрез редуцията на левокамерния краен диастолен и систолен обем и подобрената фракция на изтласкване.

Едно многоцентрово, плацебо-контролирано, двойно сляпо клинично проучване на дисфункцията на лявата камера (SOLVD), проведено върху 6 797 пациенти е имало за цел да оцени ефективността на Enalapril. 2 569 пациенти с всички възможни степени на проявена сърдечна недостатъчност (главно лека до средна – II и III клас по NYHA) са били включени в рандомизирана терапевтична група, а 4 228 пациенти с асимптомна дисфункция на лявата камера са били включени в рандомизирана профилактична група. Обединените резултати показват един средно понижен риск от развитие на сериозни исхемични инциденти. Enalapril понижава честотата на миокардния инфаркт и намалява броя на хоспитализациите по повод нестабилна angina pectoris при пациенти с дисфункция на лявата камера.

Освен това в профилактичната група Enalapril значимо предотвратява развитието на симптомите на сърдечна недостатъчност и редуцира броя на хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност. В терапевтичната група Enalapril, приложен в допълнение към конвенционалната терапия, сигнификантно е редуцирал общата смъртност и хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност и в този смисъл е подобрил съответния функционален клас по NYHA.

В друго подобно проучване, в което са били включени 253 пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV клас по NYHA), приложението на Enalapril е довело до положителни промени в симптоматиката и значимо намаление на смъртността.

Кардиопротективните свойства на Enalapril са демонстрирани в тези проучвания, чрез подобряване на преживяемостта и забавяне на прогресията при сърдечна недостатъчност на пациенти със симптоматична такава; забавяне на развитието на симптоматичната сърдечна недостатъчност при асимптомни пациенти с дисфункция на лявата камера; и предпазване от коронаро-исхемични инциденти при пациенти с дисфункция на лявата камера, отчетливо намаление на честотата на миокардния инфаркт и хоспитализирането по повод нестабилна стенокардия.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

- Резорбция и биотрансформация



След перорално приложение Enalapril maleate се резорбира бързо. След резорбцията се деестерифицира в черния дроб до Enalaprilat, мощен инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим.

При орално приложение на здрави доброволци максимална плазмена концентрация на активния метаболит Enalaprilat се достига 3-4 часа след приемането на Enalapril и се доказва в черния дроб след 72 до 96 часа. Максималните серумни концентрации на Enalapril и Enalaprilat са съответно около 40-50 и 30-40 mg/L след еднократен прием на 10 mg Enalapril от здрави доброволци и от пациенти с хипертония. Максималните серумни концентрации нарастват линейно с повишаване дозата на Enalapril, докато AUC не се променя линейно.

• **Елиминиране**

След орално приложение на 10 mg Enalapril на здрави хора, 33% от дозата се излъчва чрез фекалиите (6% като Enalapril и 27% като Enalaprilat) и 61% чрез урината (18% като Enalapril и 43% като Enalaprilat). Екскреция на Enalaprilat чрез жлъчката е наблюдавана при кучета и плъхове, но не е доказана при хора. Главното елиминиране се осъществява чрез бъбреците.

**5.3. Предклинични данни за безопасност**

Enalapril има ниска остра токсичност. LD 50 per os при мишки и плъхове е 2000 mg/kg. Подчертано потенциране на токсичността е наблюдавано при плъхове, приемащи 90 mg/kg Enalapril дневно, подложени на диета без достатъчен прием на натрий.

Тератогенност

Няма доказателства за тератогенен ефект при плъхове и зайци, както и за неблагоприятни ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове.

Канцерогенност

Изследванията върху мишки и плъхове в продължение на 96 и 106 седмици не показват данни за канцерогенен ефект на препарата.

Мутагенност

Изследванията на препарата с тестове на Еймс, сестрински хроматиден обмен и E-coli не показват данни за мутагенен ефект.

**6. Фармацевтични данни**

**6.1. Списък на помощните вещества и техните количества в mg/таблетка**

| Съставки в таблетка           | 5 mg    | 10 mg   | 20 mg   |
|-------------------------------|---------|---------|---------|
| Lactose monohydrate           | 60.0 mg | 70,0 mg | 88,3 mg |
| Wheat starch                  | 39.0 mg | 52,3 mg | 67,0 mg |
| Silica colloidal<br>anhydrous | 0.3 mg  | 0,5 mg  | 0,5 mg  |
| Talc                          | 3.0 mg  | 4,0 mg  | 5,0 mg  |
| Magnesium stearate            | 1.0 mg  | 1,2 mg  | 1,2 mg  |
| Gelatin                       | 1.7 mg  | 2,0 mg  | 3,0 mg  |

**6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

**6.3. Срок на годност**

3 (три) години от датата на производство.

**6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява на сухо и защитено от светлина място, при температура до 25°C. Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

**6.5. Данни за опаковката.**



#### **6.5.1. Енприл 5 mg**

- По 20 ( или 60) таблетки в тъмна стъклена банка с обем 5 (12) ml, затворени с полиетиленови капачки. Върху всяка банка е поставен етикет със съответни означения. Етикетиранията банка, заедно с листовка за пациента е поставена в единична картонена кутия.

#### **6.5.2. Енприл 10 mg**

- По 20 (50 или 60) таблетки в тъмна стъклена банка с обем 5 (12) ml, затворени с полиетиленови капачки. Върху всяка банка е поставен етикет със съответни означения. Етикетиранията банка, заедно с листовка за пациента е поставена в единична картонена кутия. Предлага се и в опаковка по 28 таблетки (4 блистера от Alu/Alu фолио по 7 таблетки).

#### **6.5.3. Енприл 20 mg**

- По 20 ( или 50 ) таблетки в тъмна стъклена банка с обем 5 (12) ml, затворени с полиетиленови капачки. Върху всяка банка е поставен етикет със съответни означения. Етикетиранията банка, заедно с листовка за пациента е поставена в единична картонена кутия.

#### **6.6. Препоръки при употреба**

Употребява се по лекарско предписание.

#### **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

ИНБИОТЕХ ООД, България, София 1000, ул. Триадица № 5 А  
тел.: 987-95-37; факс: 988-04-57; [biopharm@mbox.infotel.bg](mailto:biopharm@mbox.infotel.bg)

#### **8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ**

**Енприл 5 mg**  
№ 20020210 /12.03.2002 г.

**Енприл 10 mg**  
№ 20010294 /09.03.2001 г.

**Енприл 20 mg**  
№ 20020211 /12.03.2002 г.

#### **9. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт**

**Енприл 5 mg**  
12.03.2002 г.

**Енприл 10 mg**  
05.10.1993 г.

**Енприл 20 mg**  
12.03.2002 г.

Дата на последна редакция на текста: 18.01.2008 г.

