

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Име на лекарствения продукт:

Invoril 5 mg, 10 mg и 20 mg

(Enalapril maleate tablets USP)

### 2. Количествен и качествен състав:

Всяка таблетка съдържа enalapril maleate Ph.Eur 5 mg, 10 mg или 20 mg.

### 3. Лекарствена форма

Таблетки за перорална употреба.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

*Лечение на хипертония:* Всички степени на есенциална хипертония и реноваскуларна хипертония.

*Лечение на сърдечна недостатъчност*

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Максималната препоръчителна дневна доза е 40 mg.

Храната не повлиява абсорбцията на enalapril.

*Есенциална и реноваскуларна хипертензия:* Препоръчителната начална доза е 5 mg веднъж дневно. При съпътстващо приложение на диуретик, се препоръчва начална доза от 2.5 mg веднъж дневно (Виж *При съпътстваща диуретична терапия*). Дозата на enalapril следва да се титрува до оптимизиране на кръвното налягане. Обичайната поддържаща доза е 10-20 mg веднъж дневно. Дозата може

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-4331, 11-4332 разрешение за употреба № 11-4333/СЛ.11.01	
013/16.10.01	<i>Алеу</i>



да се увеличи нарастващо до максимум от 40 mg веднъж дневно при пациенти с тежка хипертония.

Корекция на дозата може да се наложи при прилагане съвместно с enalapril на други антихипертензивни средства. В случаи, при които enalapril ще замести бета-блокери, бета-блокери не бива да се прекъсва изведнъж; дозата му следва да се титрира нисходящо след началото на терапията с enalapril.

*При съпътстваща диуретична терапия:* Препоръчва се начална доза от 2.5 mg. Може да се развие симптоматична хипотония, след началната доза enalapril. Това обаче е по-вероятно при пациенти с диуретична терапия, тъй като при тези пациенти може да има намален обем на кръвта и понижено количество натриев хлорид; в такива случаи се препоръчва да се упражнява внимание. Диуретичната терапия следва да се прекъсне, ако е възможно 2-3 дни преди началото на лечение с enalapril. Развитието на тиазид индуцираната хипокалемия и хиперурикемия се намалява с enalapril.

*Приложение при пациенти в напреднала възраст (над 65 години):* Лечението следва да започне с доза от 2.5 mg. При някои пациенти в напреднала възраст отговорът към enalapril може да е по-изразен отколкото при по-млади пациенти.

Следва да се приложи титриране на дозата в съответствие с нуждата от контрол на кръвното налягане.

*Сърдечна недостатъчност/ асимптомна левокамерна дисфункция:* При такива пациенти препоръчителната начална доза е 2.5 mg, прилагана под медицинско наблюдение. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност е важно терапията да започне в болница. Доказателства за систолична левокамерна дисфункция следва да се получат, като се използват подходящи техники (например изотопна вентрикулография или ехокардиография, или равностойно изследване) предшестващи началото на превантивно лечение. Повторно изследване може да не се наложи при пациенти с миокарден инфаркт и документирана редуция на сърдечната функция.

След началото на терапията, дозата enalapril следва постепенно да се титрира до обичайната поддържаща доза от 20 mg дневно. Тя може да се дава като единична доза или две разделни дози, съответстващо на толерантността на пациента.



Дозата enalapril следва да се титрира в продължение на две до четири седмици. Понякога наличието на остатъчни белези и симптоми на сърдечна недостатъчност могат да изискат по-бързо титриране. Трябва да се мониторира кървното налягане на пациента, бъбречната му функция и серумния калий, както преди, така и по време на лечение с enalapril.

Освен при болните със сърдечна недостатъчност, при няколко други групи пациенти, включващи пациенти, лекувани с няколко продукта или с високи дози диуретици; пациенти с хиповолемия; хипонатриемия (серумен натрий < 130 mmol/L); предшестваща хипотензия (систолично кървно налягане < 90 mmHg); пациенти с нестабилна сърдечна недостатъчност; бъбречно увреждане (серумен креатинин > 150 mmol/L); пациенти на високи дози вазодилататори; пациенти на 70 и повече години следва да се започва терапия в болница, тъй като те са подложени на по-висок риск, когато започват терапия с ACE инхибитори (Виж специални противопоказания и специални предупреждения).

Пациенти, които приемат високи дози диуретици следва да намалят дозата на диуретика преди да започнат лечение с enalapril, за да се намалят случаите на възможна симптоматична хипотензия. В случай, че хипотензията се развие след началната доза enalapril, тя трябва ефективно да се лекува и всяко последващо титриране на дозата да се прави много внимателно.

*Приложение при увредена бъбречна функция:* (Виж Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Тъй като enalapril се екскретира чрез бъбреците, той трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречно увреждане. Терапията следва да започне с 2.5 mg и дозата да се титрира според отговора. Важно е дозата да се поддържа максимално ниска, за да се контролира адекватно болестния процес.

Enalapril се отстранява при диализа. Пациентите на диализа могат да получават обичайната доза enalapril в дните на диализа ( Виж *Пациенти на хемодиализа*). Дозата enalapril следва да се свързва с отговора на кървното налягане в другите дни.

*Деца:* Няма проучвания за употребата на enalapril при деца.



### 4.3. Противопоказания

#### Бременност

Свръхчувствителност към продукта или някоя от съставките и пациенти с анамнеза за ангионевротичен едем, свързан с предхождащ прием на ACE инхибитор.

### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

*Преценка на бъбречната функция* преди началото и по време на лечение трябва да се включи при изследването на пациенти, при които е нужно.

*Симптоматична хипотензия* е по-вероятно да се появи при пациенти с хипертензия, които са с намален обем на кръвта, например след диуретична терапия, намаляване на солта в диетата, диализа, диария или повръщане. Рядко се наблюдава при неусложнени хипертензивни пациенти. При пациенти със сърдечна недостатъчност с или без бъбречна инсуфициенция, симптоматичната хипотензия е най-вероятно да се появи при онези от тях, при които степента на сърдечна недостатъчност е по-тежка, което се отразява в употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане (Виж Дозировка и начин на приложение) използвани за лечение на такива пациенти. Подобно, пациенти с исхемия или цереброваскуларно заболяване могат да получат прекомерно спадане на кръвното налягане, което да доведе до миокарден инфаркт или цереброваскуларно нарушение.

Ако се развие хипотензия, следва да се проведе подходящо лечение, включващо поставяне на пациента в легнало положение, обемозаместваща терапия и атропин интравенозно, ако е налице асоциирана брадикардия. След като кръвното налягане се повиши с обемозаместители, понататъшното лечение с enalapril може да се възобнови.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, е възможно допълнително понижаване на системното кръвно налягане след приложение на enalapril. Ако такава хипотензия стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата и/или прекратяване на приема на диуретик и/или enalapril.



*Увредена бъбречна функция:* Приложението на enalapril при пациенти с бъбречна недостатъчност следва да се прави внимателно. При такива пациенти може да се наложи намаляване на дозата или честотата на приема (виж Дозировка и начин на приложение). При пациенти с бъбречна недостатъчност бъбречната функция следва да се мониторира преди и по време на лечение. Обикновено, бъбречната функция не се уврежда или може да се подобри. Бъбречна недостатъчност при enalapril може да се получи преимуществено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или съпътстващо бъбречно заболяване, включващо стеноза на бъбречната артерия. Обаче състоянието обикновено е обратимо, ако своевременно бъде разпознато и лекувано.

При някои пациенти с хипертензия, с явна липса на предшестващо бъбречно заболяване, увеличаване на кръвната урея и креатинин са били наблюдавани, когато enalapril е бил даван съвместно с диуретик. В подобни случаи може да се наложи намаляване дозата enalapril и/или прекратяване приема на диуретик. Също така следва да се вземе предвид /изследва възможността за съпътстваща артериална стеноза.

*Реноваскуларна хипертензия:* Enalapril може да се прилага, когато няма показания за оперативно лечение или употребата му да го предхожда. Покачване на кръвната урея и креатинин, обратимо след прекратяване на терапията, е било наблюдавано при някои пациенти със стеноза на бъбречната артерия. Това особено може да се получи при пациенти, лекувани с диуретик и/или с бъбречна недостатъчност.

*Ангионевротичен едем* е бил наблюдаван след лечение с инхибитори на ангиотензин- конвертиращия ензим, включително enalapril. Това може да се получи по всяко време на лечението. В подобни случаи, enalapril следва да се прекрати незабавно и да се осъществи цялостно лечение до трайно изчезване на симптомите. Състоянието обикновено е обратимо в случай, че подуването е ограничено по лицето, устните и устата, въпреки че антихистамините могат да са полезни за облекчаване на симптомите. Въвлечането на езика, глотиса или ларинкса, което причинява обструкция на дихателните пътища, изисква незабавни мерки, като подкожно приложение на адреналин (0.5 ml, 1:1000).

Пациенти с минала анамнеза за ангиоедем, без връзка с ACE инхибиторна терапия, следва да се считат за пациенти с повишен риск за ангиоедем, докато получават ACE инхибитор (Виж също Противопоказания).



Докладвани са също така други реакции на свръхчувствителност, включващи уртикария.

*Анафилактични реакции към hymenoptera по време на десенсибилизация:* В редки случаи е установено, че пациенти получаващи ACE инхибитори са преживели животозастрашаващи анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация с отрова от hymenoptera (например пчели или оси). Временно прекратяване на терапията с ACE инхибитор, предхождащо всяка десенсибилизация, може да помогне за предотвратяването на подобни реакции.

*Пациенти на хемодиализа:* Пациенти на диализа с високо пропускливи мембрани и лекувани едновременно с ACE инхибитор показват висок риск от анафилактоидни реакции. Препоръчва се подобна комбинация да се избягва.

*Анафилактоидни реакции по време на LDL афереза:* В редки случаи при пациенти, получаващи ACE инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат е установено, че са преживели животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Временно прекратяване на терапията с ACE инхибитор предхождащо всяка афереза, може да помогне за предотвратяването на подобни реакции.

*Кашлица:* Непродуктивна, персистираща кашлица е докладвана при употреба на ACE инхибитор, която изчезва след прекратяване на терапията.

*Хирургия/Анестезия:* Enalapril може да блокира образуването на ангиотензин-II вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин при пациенти, подложени на голяма операция или по време на анестезия с продукти, които причиняват хипотензия. Това може да доведе до развитие на хипотензия, която може да бъде коригирана чрез обемозаместители.

*Общо:* Пациенти с аортна стеноза или стеснение на изходящия тракт не бива да се лекуват с enalapril. Намален терапевтичен отговор е наблюдаван при пациенти от афро-карибски произход, когато се лекуват самостоятелно с enalapril.



#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

*Лекарствени взаимодействия:* Антихипертензивните продукти като бета-блокери, метилдопа, калциевите антагонисти и диуретиците, приложени с enalapril, могат да повишат антихипертензивния ефект. Адренергичните блокери следва да се комбинират с enalapril само под внимателно наблюдение.

Повишени нива на серумния литий могат да се появят при пациенти, получаващи enalapril съвместно с литий.

Плазменият калий обикновено остава в рамките на нормалните граници след лечение с enalapril, въпреки че са възниквали случаи на хиперкалиемия. Вероятността от хипокалиемия, предизвикана от диуретици, може да се намали при съвместното прилагане на enalapril. Enalapril може да увеличи плазмените нива на калия при пациенти с увредена бъбречна функция, особено когато те получават калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта. Въпреки че подобни комбинации не са препоръчителни, когато са необходими, следва те да се прилагат внимателно, а плазменият калий да се мониторира често.

Засилен ефект на намаление на кръвната глюкоза с риск от хипогликемия може да се появи, когато ACE инхибитори и антидиабетични медикаменти (инсулини и перорални хипогликемични продукти) се прилагат съвместно. Въпреки че дългосрочните контролирани проучвания с enalapril не са потвърдили тези открития, съветва се да се проявява внимание с тази група пациенти.

Наркотичните продукти/антипсихотиците могат да предизвикат ортостатична хипотензия, когато се прилагат съвместно с ACE инхибитори.

Съвместното приложение на alloripinol, цитостатични или имуно супресивни продукти, системни кортикостероиди или прокаинамид с ACE инхибитори може да повиши риска от левкопения.

Антихипертензивният ефект на ACE инхибиторите може да се понижи при съвместна терапия с нестероидни противовъзпалителни средства. Още повече, може също да се появи адитивен ефект по отношение на повишени серумни калиеви нива и намалената бъбречна функция. Тези ефекти обикновено се наблюдават при пациенти с бъбречна недостатъчност и са обратими.



Антиацидите могат да намалят бионаличността на съвместно прилаганите ACE инхибитори.

Тъй като симпатомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на ACE инхибиторите, следва да се провежда внимателно мониториране на желания ефект.

Алкохолът увеличава хипотензивния ефект на съвместно прилаганите ACE инхибитори.

Съвместно прилаганият циклоспорин увеличава риска от хиперкалиемия при ACE инхибиторите.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### **Употреба по време на бременност**

Проучвания при зайци също са показали, че enalapril е фетотоксичен в средата и края на бременността. Фетална и неонатална заболеваемост и смъртност са докладвани при употреба на enalapril по време на втория и третия триместър на бременността.

Аномалии като олигохидрамнион, краниофациални деформации и хипопластични бели дробове са асоциирани с употребата на ACE инхибитори по време на бременност. Други проблеми като хипотензия, хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност и черепна хипоплазия са също така наблюдавани при новородени. Тези нежелани лекарствени реакции за ембриона и плода изглежда не са резултат от интраутеринното излагане на ACE инхибитори, ограничено в първия триместър.

В светлината на горе изложеното, enalapril е контраиндициран по време на бременност. Също така enalapril следва да се прекрати възможно най-скоро, след като се установи бременност.

##### **Употреба по време на кърмене**

Enalapril и enalaprilat се секретират в човешката кърма. Приложението на enalapril при кърмачки следва да се прави внимателно.

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

Няма данни, които да сочат никакви ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.





#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Случаи на тежка хипотензия и бъбречна недостатъчност са били докладвани при лечение с enalapril. (Виж Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба)

Други често докладвани нежелани лекарствени реакции включват замаяност и главоболие. Умора, астения, хипотензия, ортостатична хипотензия, синкоп, гадене, диария, мускулни крампи, обрив и кашлица се появяват с по-малка честота. Още по-рядко докладвани нежелани лекарствени реакции са бъбречната дисфункция, бъбречната недостатъчност и олигоурията.

Нежелани лекарствени реакции, които се появяват рядко включват:

*Кардиоваскуларни:* миокарден инфаркт или цереброваскуларен инцидент, възможно вторично след тежка хипотензия при рискови пациенти, болка в гърдите, палпитации, ритъмни нарушения, ангина пекторис. (Виж Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба)

*Гастроинтестинални:* илеус, панкреатит, чернодробна недостатъчност, хепатит- хепатоцелуларен или холестатичен, жълтеница, абдоминална болка, повръщане, диспепсия, констипация, анорексия, стоматит.

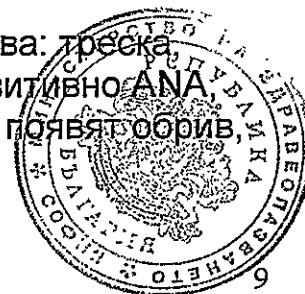
*Нервна система/Психиатрия:* депресия, объркване, сомнолентност, безсъние, нервност, парестезии, вертиго.

*Респираторни:* пулмонарни инфилтрати, бронхоспазми, астма, диспнея, ринорея, възпалено гърло, пресипналост.

*Кожни:* диафореа, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, пемфигус, пруритус, уртикария, алопеция.

*Други:* импотентност, зачервяване на кожата, промяна във вкуса, тинитус, глосит, размазано виждане.

Докладван е комплекс от симптоми, който може да включва: треска, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, позитивно ANA, повишено ESR, еозинофилия и левкоцитоза. Могат да се появят обрив, фоточувствителност или други дерматологични прояви.



*Сърхчувствителност/ангионевротичен едем:* ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и /или ларинкса могат да възникнат рядко. (Виж Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба)

*Лабораторни находки:* Преходно покачване на кръвната урея и нивата на плазмения креатинин, асоциирано с терапията с enalapril може да възникне при наличие на тежка сърдечна недостатъчност или билатерална стеноза на бъбречната артерия, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност (Виж Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба). Възможно е също така покачването на кръвната урея и нивата на плазмения креатинин да възникнат без наличие на преходно бъбречно увреждане, особено при пациенти, приемащи диуретици. В такива случаи трябва да се има предвид намаляване на дозата enalapril и /или прекратяване приема на диуретик. Също така трябва да се изследва възможността от съпътстваща стеноза на бъбречната артерия.

Няколко случая на хиперкалиемия и хипонатриемия също са били докладвани (за повече информация виж Лекарствени и други взаимодействия).

Покачването на чернодробните ензими и/ или серумния билирубин, намаляването на хемоглобина и хематокрита са били докладвани при малко пациенти. Тези реакции обикновено са обратими след прекратяване на enalapril.

Въпреки че са докладвани намален брой тромбоцити и бели кръвни клетки, редки случаи на неутропения, тромбоцитопения, подтискане на костния мозък и агранулоцитоза, причинно-следствената връзка с enalapril е все още несигурна.

#### **4.9. Предозиране**

Симптомите на предозиране, докладвани до сега са подчертана хипотензия, започваща около шест часа след поглъщане на таблетките и ступор. Серумни нива на enalaprilat 100 пъти и 200 пъти по-високи от обичайно наблюдаваните след терапевтични дози, са докладвани след поглъщане на 300 mg и 440 mg enalapril респективно.



Препоръчаното лечение на подобни случаи включва интравенозна инфузия на нормален физиологичен разтвор, предизвикване на повръщане (при скорошно поглъщане) и хемодиализа.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични данни

ATC Code: C09A A- Angiotension Converting Enzyme(ACE) inhibitor.

Enalapril е производно на две аминокиселини; L-аланин и L-пролин. Ангиотензин конвертирацията ензим (ACE) е пептидил-дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I в пресорната субстанция ангиотензин II. След абсорбцията, enalapril се хидролизира до enalaprilat, който инхибира ACE. Това води до намалена плазмена активност на ренина и намалена секреция на алдостерон. Тъй като ACE е идентичен на киназа II, enalaprilat също така може да блокира разграждането на брадикинина, въпреки че терапевтичната роля на този механизъм все още не е потвърдена. Ефектът на понижаване на кръвното налягане на enalapril се дължи основно на супресията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Установено е, че enalapril оказва антихипертензивен ефект дори при пациенти с хипертензия с ниско ниво на ренин.

### 5.2. Фармакокинетични данни

Enalapril maleate се абсорбира бързо, след перорално приложение достигайки максимални плазмени концентрации в рамките на час. Степента на абсорбция на enalapril е приблизително 60 %. Абсорбцията не се повлиява от храната.

След абсорбиране enalapril бързо и значително се хидролизира до enalaprilat. Максималните серумни концентрации на enalaprilat се достигат от 3 до 4 часа след перорална доза enalapril. При индивиди с нормална бъбречна функция, серумните равновесни концентрации на enalaprilat са били достигнати до четвъртия ден след приложението. Ефективното време на полуелиминиране за кумулиране на enalaprilat, след многократни дози enalapril е 11 часа. Кумулиране може да се възникне обаче при пациенти с тежко увредена бъбречна функция и дозата трябва да се нагоди съответстващо. Около 94% от пероралната доза enalapril се открива в урината (61%) и фецеса (33%) под формата или на enalapril, или на enalaprilat.



### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Enalapril в големи дози (50 пъти по-големи от максимално препоръчаните при човека) води до покачване на серумната урея при кучета и плъхове. В допълнение при кучета, но не и плъхове са наблюдавани дилатация на тубулите, некроза и дегенерация. Фетотоксичност се наблюдава при зайци и тя може да отразява чувствителността на този вид към ACE инхибитори.

Няма доказателства за тератогенност или карциногенност.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества

Invoril tab.	5mg mg/tab	10mg mg/tab	20mg mg/tab
Maleic acid	1.0	2.0	2.0
Lactose	40.0	80.0	80.0
Microcrystalline cellulose	66.0	131.5	121.5
Croscarmellose sodium	1.5	3.0	3.0
Colloidal anhydrous silica	0.5	1.0	1.0
Zinc stearate	1.0	2.0	2.0
Ferric Oxide Red	-	0.5	0.2
Ferric Oxide Yellow	-	-	0.3

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са докладвани.

### 6.3. Срок на годност

24 месеца

### 6.4. Специални условия на съхранение

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

### 6.5. Данни за опаковката

Блистер от 7 таблетки, кутия 4x7.



## 6.6. Препоръки при употреба

Няма.

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

Ranbaxy Laboratories Limited,  
Devika Towers, Nehru Place,  
New Delhi – 100019,  
India.

## 8 Регистрационен номер

## 9 Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

## 10 Дата на актуализация на текста

Декември, 2000 г.

