



Berlipril® 10 / Berlipril® 20
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



Berlipril® 10 / Berlipril® 20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Berlipril® 10
Берлиприл® 10

Berlipril® 20
Берлиприл® 20

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-5444;
разрешение за употреба № 11-5444; 05.06.02.

620/30.04.02

Мини

Лекарствено вещество: enalapril maleate

2. Количествен и качествен състав

Berlipril® 10

1 таблетка Berlipril® 10 съдържа 10 mg enalapril maleate.

Berlipril® 20

1 таблетка Berlipril® 20 съдържа 20 mg enalapril maleate.

3. Лекарствена форма

Таблетки за перорално приложение

4. Клинични данни

4.1 Показания

- Хипертония;
- Сърдечна недостатъчност в съчетание с диуретици и особено при тежки случаи на сърдечна недостатъчност в съчетание с дигиталис;
- Асимптомна левокамерна дисфункция (фракция на изтласкване на лявата камера $\leq 35\%$).

4.2 Дозировка и начин на употреба

Забележка:

Особено при пациенти със загуба на соли и течности (напр. диализа, повръщане/диария, лечение с диуретици), сърдечна недостатъчност, тежка и бъбречна хипертония, лечението може да причини изразено понижаване на кръвното налягане при започване на терапията.

Ако е възможно загубата на соли и/или течности трябва да се възстанови преди лечението с enalapril maleate или ако е необходимо съпътстващата терапия с диуретични лекарства трябва да се редуцира или преустанови.

Такива пациенти започват лечението с възможно най-ниската единична доза от 2,5 mg enalapril maleate сутрин.



Berlipril® 10 / Berlipril® 20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Пациентите трябва да бъдат под лекарско наблюдение поне 8 часа след приема на първата доза, както и в случаите на увеличаване на дозата и/или в случаи с бримкови диуретици, за да се предотврати неконтролирана хипотонична реакция.

При пациенти със злокачествена хипертония или в случаи на тежка сърдечна недостатъчност приспособяването на дозата трябва да се извършва в болнично заведение.

В случай, че не е предписано друго, указанията за дозировката са следните:

Хипертония

Обичайната начална доза е 5 mg enalapril maleate сутрин. Ако тази доза не нормализира кръвното налягане, може да се увеличи до 10 mg enalapril maleate дневно.

Интервалите между увеличението на дозата не трябва да са по-кратки от 3 седмици.

Нормално поддържащата доза е 10 mg enalapril maleate на ден, максималната доза е 40 mg enalapril maleate (2 x 20 mg) на ден.

Сърдечна недостатъчност

Enalapril maleate може да се прилага като допълнително лекарство към настоящо лечение с диуретик или дигиталис.

Началната доза е 2,5 mg enalapril maleate сутрин. Дозировката трябва да се увеличава постепенно в зависимост от индивидуалния отговор на пациента към лечението.

Нормално поддържащата доза е 5-10 mg enalapril maleate на ден; максималната дневна доза от 20 mg enalapril maleate не трябва да се превишава.

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

Началната доза е 2,5 mg enalapril maleate сутрин; нормално поддържащата доза е 5-10 mg enalapril maleate на ден. Максималната дневна доза от 20 mg enalapril maleate не трябва да се превишава.

Дозировка при случаи на тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 ml/min) и диализа.

Началната доза е 2,5 mg enalapril maleate сутрин. Пациентите на хемодиализа трябва да приемат дозата си след диализа.



Berlipril® 10 / Berlipril® 20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Нормално поддържащата доза е 5 mg enalapril maleate на ден.

Максималната дневна доза от 10 mg enalapril maleate не трябва да се превишава.

Enalapril maleate може да се приема независимо от храненията, с достатъчно течност.

Нормално необходимата дневна доза се приема сутрин еднократно, но ако се налага, може да се раздели на два приема, сутрин и вечер.

4.3 Противопоказания

Enalapril maleate не трябва да се прилага в следните случаи:

- Повишена чувствителност към enalapril maleate или други ACE инхибитори или някоя друга съставка;
- Известна анамнеза за ангионевротичен едем вследствие на предишна терапия с ACE инхибитори, както и на наследствен/идиопатичен ангионевротичен едем (виж също 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба);
- Стеноза на бъбречната артерия (на двата или на единия бъбрек);
- Състояние след бъбречна трансплантация;
- Хемодинамично значима стеноза на аортата или митралната клапа или хипертрофична кардиомиопатия;
- Първични чернодробни заболявания или бъбречна недостатъчност;
- Бременност (изключване преди започване/контрацепция по време на лечението);
- По време на кърмене.

Ако по време на диализно лечение едновременно се използват enalapril maleate и полиакрилонитрил-металилсулфонат-хай-флукс мембрани, съществува риск от анафилактични реакции (реакции на свръхчувствителност, включително и шок). Затова тази комбинация трябва да се избягва като се употребяват други лекарства (не ACE инхибитори) за хипертония или сърдечна недостатъчност или се използват други мембрани по време на диализа (виж също 4.4 LDL-Липид-Афереза / Десенсibiliзиращо лечение)

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Хипотония

Особено при започване на лечението enalapril maleate може да причини изразено понижаване на кръвното налягане. Хипотония възниква по-често при пациенти с недостиг на соли и/или течности (напр. по време на диуретична терапия, бедна на сол диета, повръщане или диария или след диализа) и се



Berlipril®10 / Berlipril®20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

наблюдава предимно при пациенти с изразена сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност. При такива пациенти лечението с enalapril maleate трябва да се започва под лекарско наблюдение.

Специално внимание се изисква също и при пациенти, страдащи от исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдови оклузивни заболявания, тъй като е възможно да възникне миокарден инфаркт или удар вследствие на прекомерно спадане на кръвното налягане. В такива случаи лечението трябва да започне с ниска доза, която да се увеличава внимателно под лекарски контрол на бъбречната функция и стойностите на калия. При провеждане на диуретична терапия, ако е възможно, тя трябва постепенно да се преустанови.

Бъбречно-съдова хипертония / стеноза на бъбречна артерия (виж също 4.3 Противопоказания)

При пациенти с бъбречно-съдова хипертония или налична двустранна или едностранна стеноза на бъбречната артерия съществува повишен риск от изразено понижаване на кръвното налягане или бъбречна недостатъчност след прием на enalapril maleate. Тази загуба на бъбречна функция може да е свързана с малки промени на стойностите на серумния креатинин, даже и при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Следователно лечението на пациенти с бъбречно-съдова хипертония и/или едностранна стеноза на бъбречната артерия трябва да започне с ниска доза и дозата внимателно да се титрира под редовно лекарско наблюдение в болнично заведение. През първите седмици от терапията, ако се провежда лечение с диуретици, то трябва временно да се преустанови и бъбречната функция трябва стриктно да се контролира.

Бъбречна недостатъчност

Като се блокира системата ренин-ангиотензин-алдостерон могат да се очакват промени в бъбречната функция при предразположени чувствителни пациенти. Затова enalapril maleate трябва да се дозира внимателно, тъй като може да се наложи редуциране на дозата. (виж 4.2 Дозировка и начин на употреба)

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване (креатининов клирънс под 30 ml/min) и пациенти на диализно лечение enalapril maleate трябва да се прилага само след щателна преценка на съотношението полза/риск и при редовно проследяване на бъбречната функция. (виж 4.2 Дозировка и начин на употреба)

Бъбречна недостатъчност по време на съпътстващо лечение с ACE инхибитори е съобщавана предимно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване (включително стеноза на бъбречната



Berlipril® 10 / Berlipril® 20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

артерия). В случай на съпътстващо лечение с диуретици са измервани повишени нива на урея и креатинин при известен брой пациенти без видими симптоми на бъбречно заболяване. В този случай може се наложи понижаване на дозата на ACE инхибитора и/или преустановяване на диуретика.

Пациенти на хемодиализа

Ако по време на диализно лечение едновременно се използват enalapril maleate и полиакрилонитрил-металилсулфонат-хай-флукс мембрани (т.е. "AN"69), съществува риск от анафилактични реакции (реакции на свръхчувствителност, включително и шок). Първите признаци на такава анафилаксия са подуване на лицето, зачервяване, хипотония и диспнея. Симптомите обикновено се появяват до няколко минути след започване на хемодиализата. Затова тази комбинация трябва да се избягва или като се употребява друго лекарствено вещество (не ACE инхибитор) за лечение на хипертония или сърдечна недостатъчност или като се използват други мембрани по време на диализа (виж също 4.3 *Противопоказания*).

Хиперкалиемия

По време на лечението с enalapril maleate може да възникне хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна и/или сърдечна недостатъчност. Следователно, приложението на калий-съхраняващи диуретици и приемането на калиеви добавки обикновено не се препоръчват, защото могат да доведат до значително повишаване на серумните нива на калия. Ако съпътстващото приложение на изброените лекарствени вещества е назначено, серумните концентрации на калия трябва да се проследяват редовно по време на тяхното приложение.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивните лекарства, чиито ефект се дължи на инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Следователно приложението на enalapril maleate не се препоръчва.

Протеинурия

Рядко може да възникне протеинурия при пациенти със съществуваща нарушена бъбречна функция или след приложение на сравнително високи дози ACE инхибитор. В случай на клинично значима протеинурия (над 1 g/ден) enalapril maleate трябва да се прилага само след щателна преценка на съотношението полза/риск и при редовен контрол на клиничните и биохимични лабораторни параметри.



Berlipril® 10 / Berlipril® 20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Пациенти в напреднала възраст

Възможно е пациентите в напреднала възраст да се повлияят по-добре от ACE инхибитори в сравнение с по-младите пациенти. При пациенти на 65 години и по-възрастни, в началото на лечението се препоръчва начална доза от 2,5 mg, както и проследяване на кръвното налягане и/или лабораторните показатели.

Деца

Тъй като засега няма достатъчен опит по отношение на ефективността и безвредността при приложението при деца, лечение на деца с enalapril maleate не се препоръчва.

LDL-Липид- Афереза / Десенсibiliзиращо лечение

Животозастрашаващи анафилактични реакции могат да възникнат, когато се прилага ACE инхибитор по време на LDL (липопротеин с ниска плътност) афереза с декстрансулфат.

По време на десенсibiliзиращо лечение срещу ухапване от насекоми (т.е. пчела или оса) и съпътстващо приложение на ACE инхибитор, също може да възникнат животозастрашаващи анафилактични реакции (т.е. спадане на кръвното налягане, диспнея, повръщане, кожни алергични реакции).

ACE инхибиторът трябва временно да се замени с други лекарства за хипертония или сърдечна недостатъчност, ако се налага LDL- афереза или десенсibiliзиращо лечение срещу ухапване от насекоми.

Ангионевротичен едем (виж 4.3. Противопоказания)

Има редки съобщения за ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и ларинкса при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително и с enalapril maleate. Тези симптоми могат да възникнат по всяко време на лечението. В такива случаи enalapril maleate трябва незабавно да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение на пациента. В случаите, когато отокут е локализиран само върху лицето и устните, обикновено преминава без лечение, въпреки, че е доказано, че антихистаминовите препарати са ефективни за премахване на симптомите.

Пациентите с известна анамнеза за ангиоедем, който не е бил свързан с лечение с ACE инхибитори е възможно да са с по-висок риск от развитие на ангиоедем след приложение на ACE инхибитор.

Ангиоедем на езика, глотиса и/или ларинкса може да бъде животозастрашаващ. Спешното лечение включва незабавно подкожно приложение на 0,3-0,5 mg епинефрин (адреналин) или бавно венозно приложение на 0,1 mg епинефрин (адреналин) (внимавайте с инструкциите за разреждане!), с



Berlipril® 10 / Berlipril® 20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

едновременно установяване и контролиране на ЕКГ и на кръвното налягане. Болничното лечение е наложително. Адекватното наблюдение трябва да продължи поне 12 до 24 часа, за да се гарантира пълното повлияване на симптомите преди пациентът да бъде изписан от болницата.

Неутропения / Агранулоцитоза

Неутропения или агранулоцитоза по време на лечение с АСЕ инхибитори са наблюдавани в редки случаи при пациенти с хипертония. Тези симптоми възникват рядко при пациенти с неусложнена хипертония, въпреки това са по-чести при пациенти с нарушена бъбречна функция, особено при съпътстващо съдово заболяване или заболяване на съединителната тъкан (т.е. лупус еритематодес или склеродермия) или съпътстващо имunosупресивно лечение. При такива пациенти кръвната картина трябва редовно да се контролира.

След преустановяването на АСЕ инхибиторите неутропенията и агранулоцитозата отзвучават.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Описани са следните взаимодействия между enalapril maleate или други АСЕ инхибитори при едновременно приложение с:

- натриев хлорид: отслабване на антихипертензивния ефект на enalapril maleate и подобряващото му действие върху симптомите на сърдечна недостатъчност
- антихипертензивни лекарства: засилване на антихипертензивния ефект на enalapril maleate, особено от диуретици
- аналгетици, противовъзпалителни лекарства (ацетилсалицилова киселина, индометацин): възможно е намаляване на антихипертензивния ефект на enalapril maleate
- калий, калий-съхраняващи диуретици (т.е. спиронолактон, амилорид, триамтерен), както и други лекарства, които водят до повишена серумна концентрация на калий (т.е. хепарин): изразено повишаване на серумната концентрация на калий
- литий: повишаване на серумната концентрация на литий (редовен контрол)
- алкохол: засилен ефект на алкохола
- сънотворни, наркотици, анестетици: изразено понижаване на кръвното налягане (информирани на анестезиолога за лечението с enalapril maleate)
- алопуринол, цитостатици, имunosупресори, системни кортикостероиди, прокаинамид: понижаване на левкоцитите в кръвта, левкопения
- перорални антидиабетни лекарства (т.е. сулфанилурейни средства, бигваниди), инсулин: засилване на хипогликемизиращия ефект от enalapril maleate

4.6 Бременност и кърмене



Berlipril® 10 / Berlipril® 20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Приложението на ACE инхибитори като enalapril maleate по време на бременност и кърмене е противопоказано (виж 4.3 *Противопоказания*).

Преди приложение на ACE инхибитор при жени в детородна възраст, трябва да се изключи евентуална бременност. По време на лечението трябва да бъдат взети подходящи мерки за контрацепция при тези жени. Ако все пак бъде установена бременност по време на лечението, е необходимо преминаване към други по-безопасни за детето терапевтични възможности, т.к. реално в последните 6 месеца от бременността е възможно увреждане на детето при приемане на ACE инхибитори. Има недостатъчно опит при хора за безопасното приложение по време на бременност. В последните години са описани случаи на фетален синдром при ACE инхибитори, който се характеризира с остра хипоплазия на черепните кости, забавяне на вътрематочния растеж, олигохидрамниом и неонатална анурия, и може да доведе до смъртта на новороденото. Счита се, че причината е антихипертензивният ефект върху фетуса през второто и третото тримесечие. Не е известно дали ограниченото приложение през първото тримесечие може да увреди плода.

Приложение по време на кърмене

ACE инхибиторите се излъчват с майчиното мляко. Няма опит при хора с използването по време на кърмене. Следователно Berlipril® 10/20 не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Приложението на това лекарство изисква редовен лекарски контрол. Различни реакции, които е възможно да бъдат много индивидуални, може да влошат способността за шофиране или работа с машини и работа без стабилна упора. Това се отнася особено при започване на лечението, увеличаване на дозата, смяната на лекарството, както и във връзка с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на лечение с enalapril maleate или други ACE инхибитори.

Сърдечносъдова система

Особено при започване на лечението и при пациенти със загуба на соли и течности (т.е. предхождащо лечение с диуретик), сърдечна недостатъчност, тежка или ренална хипертония, както и в случаи на увеличени дози на enalapril maleate и/или диуретици, понякога може да възникне изразено спадане на кръвното налягане (хипотония, ортостатизъм) със симптоми като замаяване, припадане, зрителни смущения, в редки случаи загуба на съзнание (синкоп).

Има изолирани съобщения за нежелани реакции от ACE инхибитори, свързани с изразено спадане на кръвното налягане: тахикардия, палпитации, аритмия,



Berlipril®10 / Berlipril®20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

стенокардна болка, стенокардия, инфаркт на миокарда, транзиторни исхемични атаки, мозъчен инсулт.

Бъбреци

Може да възникне влошаване на бъбречната функция или понякога засилване на нарушението, даже в изолирани случаи и остра бъбречна недостатъчност. Протеинурия, частично с влошаване на бъбречната функция е наблюдавана рядко.

Дихателна система

Понякога може да възникне суха кашлица, възпалено гърло, дрезгавост и бронхит; в редки случаи диспнея, синусит, ринит; в изолирани случаи могат да възникнат бронхиален спазъм/астма, белодробни инфилтрати, стоматит, глосит и сухота в устата.

В изолирани случаи ангионевротичен едем, причинени от ACE инхибитори е засегнал ларинкса, фаринкса и/или езика (виж 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Стомашно-чревен тракт / черен дроб

Понякога може да възникнат спорадични случаи на гадене, коремна болка и нарушено храносмилане, рядко повръщане, диария, запек и загуба на апетит. В редки случаи синдром, който започва с холестатичен иктерус и се развива до некроза на черния дроб е наблюдаван по време на лечение с ACE инхибитори. Връзката не е изяснена.

Лечението с ACE инхибитори трябва да се спре ако възникнат иктерус или значително повишение на чернодробните ензими и пациентът трябва да бъде под лекарско наблюдение.

Има съобщения за изолирани случаи на нарушение на чернодробната функция, хепатит, чернодробна недостатъчност, панкреатит и илеус по време на лечение с ACE инхибитори.

Кожа, съдове

Понякога може да възникнат алергични кожни реакции като обриви, рядко уртикария, пруритус, както и ангионевротичен едем, засягащ устните, лицето и/или крайниците.

Описани са изолирани случаи на сериозни кожни реакции като пемфигус, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, както и токсична епидермална некролиза.



Berlipril® 10 / Berlipril® 20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Кожните изменения може да са придружени с фебрилитет, миалгия/миозит, артралгия/артрит, васкулит, серозит, еозинофилия, левкоцитоза, повишена СУЕ и/или повишен титър на антинуклеарни антитела.

Когато се подозира тежка кожна реакция, незабавно трябва да се извърши консултация с лекар и при необходимост лечението да се преустанови.

По време на лечение с АСЕ инхибитори в изолирани случаи са наблюдавани псориазо-подобни кожни изменения, фоточувствителност, зачервяване, диафореза, алопеция, онихолиза и засилен симптом на Raynaud.

Нервна система

Понякога може да възникне главоболие и сънливост; в редки случаи може да възникнат ступор, депресия, нарушения в съня, импотентност, периферна невропатия с парестезия, нарушения в координацията, мускулен спазъм, нервност, объркване, шум в ушите, замъглено зрение, както и промяна на вкуса и временна загуба на вкуса в едната половина на езика.

Лабораторни изследвания (кръв, урина)

Понякога може да има понижаване на хемоглобиновата концентрация, хематокрита, броя на левкоцитите и тромбоцитите. Може да възникнат в редки случаи анемия, тромбоцитопения, неутропения, еозинофилия, в изолирани случаи агранулоцитоза и панцитопения, предимно при пациенти с нарушена бъбречна функция, колагенови заболявания или на съпътстващо лечение с алопуринол, прокаинамид или други лекарства, които потискат имунната система.

Изолирани случаи на хемолитична/хемолитична анемия, свързани също с глюкозо-6-фосфатдеhidрогеназен дефицит са съобщени без да е установена изразена причинна връзка с АСЕ инхибитори.

Рядко, особено при пациенти с бъбречни нарушения, серумните концентрации на урея, креатинин и калий се повишават, а концентрацията на натрий се понижава. Повишение на серумната концентрация на калий (хиперкалиемия) може да възникне при пациенти със захарен диабет. Може да се появи и засилена протеинурия.

В изолирани случаи може да възникне повишение на серумните концентрации на билирубина и на чернодробните ензими.

Забележки:

Изброените по-горе лабораторни параметри трябва да се изследват преди започване и редовно по време на лечението с enalapril maleate.

Особено в началото на лечението и при високо рискови пациенти (пациенти с бъбречна недостатъчност, колагенови заболявания), лечение с имunosупресори, цитостатици, алопуринол или прокаинамид може да се наложи проверка на



Berlipril® 10 / Berlipril® 20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

серумните електролити и серумните концентрации на креатинина, както и на пълната кръвна картина (хемограмата).

Ако по време на лечението с enalapril maleate се появят симптоми като фебрилитет, подуване на лимфен възел и/или възпаление на гърлото, необходимо е веднага да се изследва белия кръвен ред.

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

В зависимост от степента на предозиране е възможно да възникнат следните симптоми: тежка хипотония, брадикардия, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност.

Лечение на интоксикацията

В случаи на предозиране или интоксикация, терапевтичните мерки зависят от вида и времето на приема, както и от вида и тежестта на симптомите. Освен общите мерки за отстраняване на enalapril maleate (т.е. стомашна промивка, прием на адсорбиращи средства и натриев сулфат до 30 min след приема на enalapril maleate), трябва да се проследяват жизнените параметри или да се коригират в отделение за спешна медицинска помощ. Enalapril maleate може да се елиминира чрез диализа.

В случаи на хипотония, натриевият хлорид и обемът трябва да се възстановят компенсаторно. Ако пациентът не се повлиява от това, допълнително трябва интравенозно да се въведат катехоламини. Може да се има предвид и използване на ангиотензин II.

В случай на рефракторна брадикардия трябва да се приложи лечение с пейсмейкър.

Необходим е непрекъснат контрол на серумните концентрации на електролитите и креатинина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитор

АТС код: C09AA02

Enalapril maleate се хидролизира в черния дроб до enalaprilat, който е инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим.

Ангиотензин конвертирация ензим (ACE) е пептидилдипептидаза, която превръща ангиотензин I в ангиотензин II - вещество с вазоконстрикторно действие.

Инхибирането на ACE води до понижено образуване в тъканите и плазмата на вазоконстрикторното вещество ангиотензин II. Това води до понижаване на секрецията на алдостерон и така се увеличава серумната концентрация на калия.



Berlipril® 10 / Berlipril® 20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Прекъсването на отрицателната обратна връзка между ангиотензин II и секрецията на ренин води до засилване на активността на ренина в плазмата.

Тъй като ACE разгражда също и брадикинина, който е вазодепресорен пептид, инхибирането на ACE също води и до засилена активност на локалната система каликреин-кинин (активира също и простагландиновата система). Вероятно този механизъм се включва в антихипертензивното действие на ACE инхибиторите и причинява определени странични ефекти.

При пациенти с хипертония enalapril maleate понижава кръвното налягане в легнало и изправено положение без компенсаторно увеличаване на сърдечната честота. В хемодинамичните проучвания enalapril maleate води до изразено понижаване на периферното артериално съпротивление. Нормално липсват клинично значими промени в бъбречния плазмен ток и скоростта на гломерулна филтрация.

При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект се отчита приблизително 1 час след перорален прием на enalapril maleate; нормално максималният ефект е след приблизително 4-6 часа. Максималният антихипертензивен ефект на определена доза enalapril възниква нормално след 3-4 седмици.

Антихипертензивният ефект също продължава при продължително лечение с препоръчаната дневна доза. Преустановяването за кратко време на enalapril maleate не води до бързо прекомерно повишаване на кръвното налягане (rebound феномен).

При пациенти със сърдечна недостатъчност хемодинамичните изследвания показват, че enalapril maleate причинява понижаване на периферното системно съпротивление и увеличава венозния капацитет. Това води до понижаване на пред- и следнатоварването на сърцето (понижаване на вентрикуларното налягане при пълнене). Освен това при лечение с enalapril maleate е наблюдавано и увеличение на сърдечния дебит, ударния индекс и капацитета при натоварване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Enalapril maleate е prodrug и се активира в черния дроб до активното вещество enalaprilat. Абсорбцията на enalapril maleate (около 50-70%) не се повлиява от едновременен прием с храна. Максималната плазмена концентрация на enalapril се достига 3 до 4 часа след перорален прием. Свързването с плазмените протеини е около 50%.

Enalaprilat се излъчва предимно през бъбреците. Времето на полуелиминиране при кумулиране (ефективното време на полуелиминиране) на enalaprilat след повторна доза от enalapril maleate е 11 часа. Времето на полуелиминиране на enalaprilat е 35 часа.

Излъчването на enalaprilat е понижено при пациенти с нарушена бъбречна функция в зависимост от степента на увреждане на функцията.



Berlipril®10 / Berlipril®20**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Enalaprilat може да се елиминира чрез диализа. Хемодиализата понижава плазмената концентрация на enalaprilat с около 46%. Enalaprilat може също да се премахне от плазмата чрез перитонеална диализа.

Бионаличност**Berlipril®10**

Изследване за бионаличност, проведено върху 24 пациенти през 1999 год. е дало следните резултати при сравнение с референтния продукт:

Enalaprilat

Параметър	Berlipril 10 mg	Референтен продукт	90% доверителен интервал ANOVA
AUC 0-∞ [ng/ml.h]	208.1 (± 155.6)	206.1 (± 145.8)	93.0 - 102.0%
C _{max} [ng/ml]	28.8 (± 13.2)	29.5 (± 15.1)	95.4 - 102.8%
T _{max} [h]	1.95 (± 1.28)	2.22 (± 1.33)	

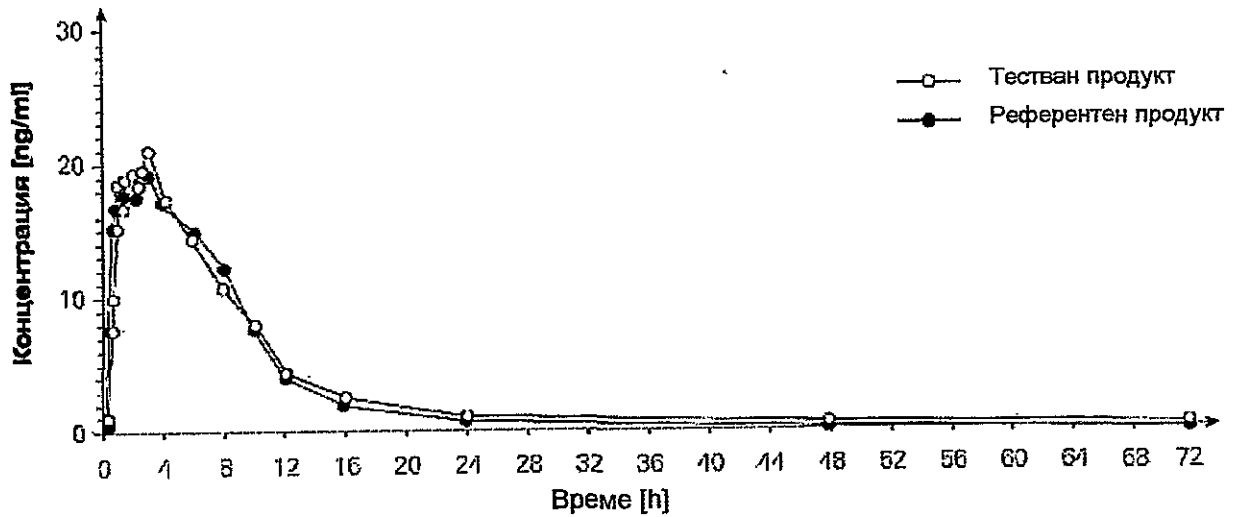
Enalapril

Параметър	Berlipril 10 mg	Референтен продукт	90% доверителен интервал ANOVA
AUC 0-∞ [ng/ml.h]	81.4 (± 28.5)	82.7 (± 30.9)	95.3 - 103.2%
C _{max} [ng/ml]	52.3 (± 15.5)	50.6 (± 14.7)	100.1 - 107.2%
T _{max} [h]	0.90 (± 0.17)	0.93 (± 0.23)	

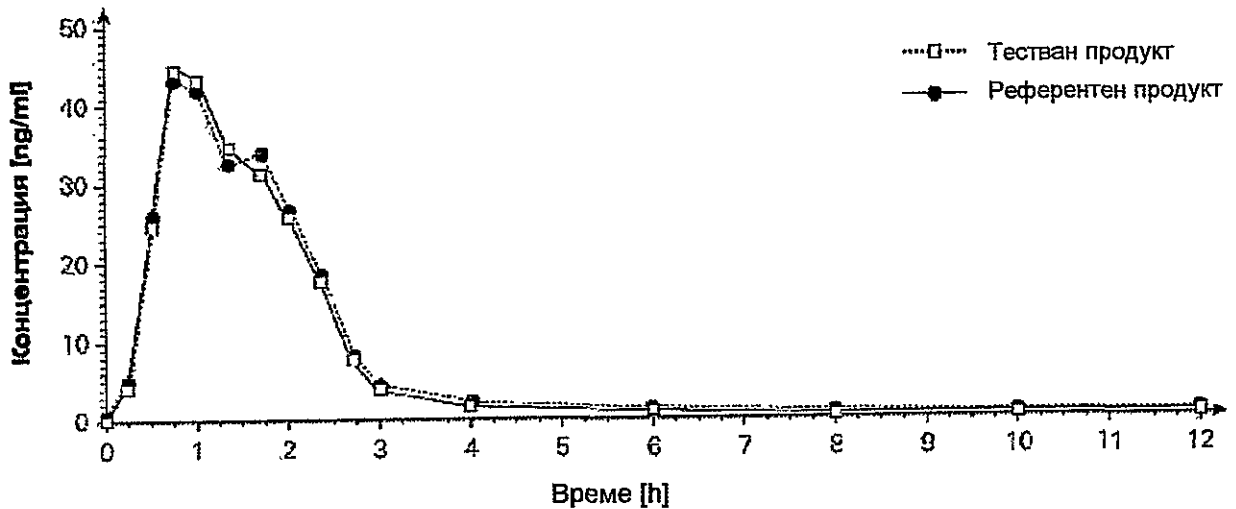


Berlipril® 10 / Berlipril® 20
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фиг. 1 Крива на средните плазмени нива на активното вещество enalaprilat



Фиг. 2 Крива на средните плазмени нива на enalapril



Статистическото оценяване е дало биоеквивалентност между тествания и референтния продукт.



Berlipril® 10 / Berlipril® 20**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****Berlipril® 20**

Изследване за бионаличност, проведено върху 18 пациенти през 1997 год. е дало следните резултати при сравнение с референтния продукт:

Enalaprilat

Параметър	Berlipril 20 mg	Референтен продукт	90% доверителен интервал ANOVA
AUC 0-∞ [ng/ml.h]	649.3 (± 174.3)	643.0 (± 172.5)	93.0 – 110.9%
C _{max} [ng/ml]	75.70 (± 25.54)	73.42 (± 26.71)	92.7 – 119.3%
T _{max} [h]	3.36 (± 0.92)	3.44 (± 0.92)	

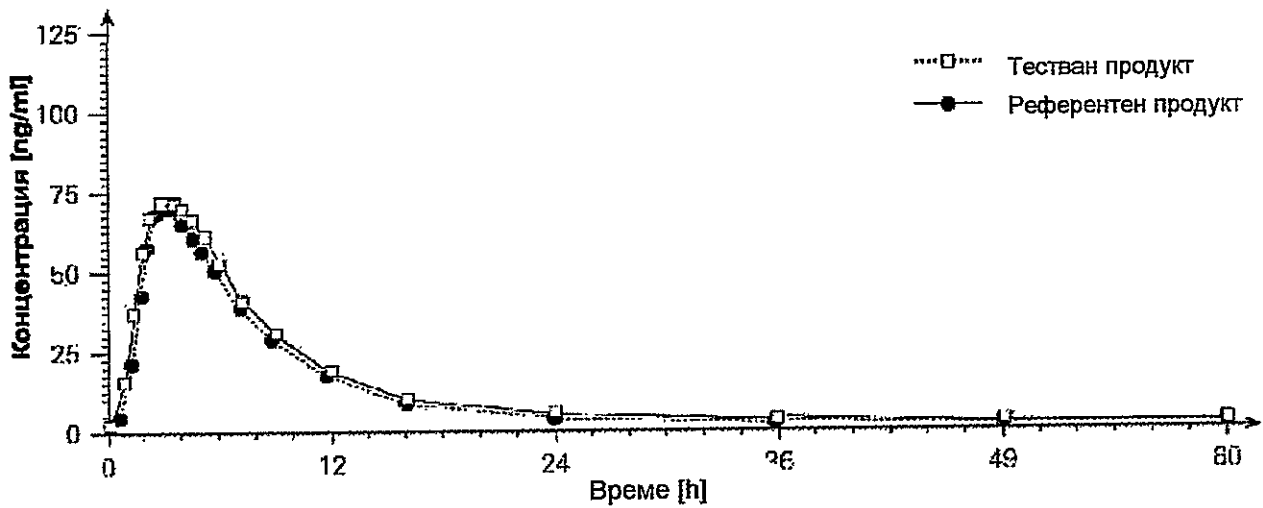
Enalapril

Параметър	Berlipril 20 mg	Референтен продукт	90% доверителен интервал ANOVA
AUC 0-∞ [ng/ml.h]	139.9 (± 59.1)	141.3 (± 56.0)	92.2 – 111.7%
C _{max} [ng/ml]	88.17 (± 34.20)	89.52 (± 41.82)	86.6 – 114.1%
T _{max} [h]	1.00 (± 0.24)	0.92 (± 0.39)	

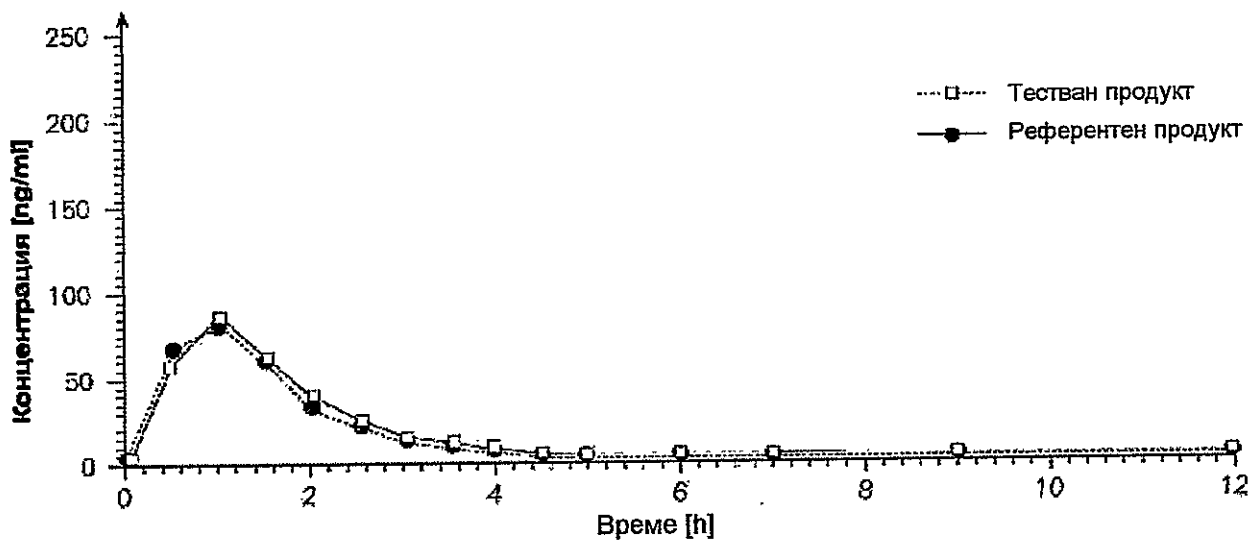


Berlipril® 10 / Berlipril® 20
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Фиг. 3 Крива на средните плазмени нива на активното вещество enalaprilat



Фиг. 4 Крива на средните плазмени нива на enalapril



Статистическото оценяване е дало биоеквивалентност между тествания и референтния продукт.



Berlipril® 10 / Berlipril® 20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

5.3 Предклинични данни за безопасност

При съответните стандартни изследвания *in vitro* и *in vivo* enalapril maleate не показва мутагенни или туморогенни свойства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Berlipril® 10

Lactose monohydrate	165.75 mg
Light magnesium carbonate	25.0 mg
Gelatin	6.0 mg
Colloidal anhydrous silica	3.0 mg
Sodium starch glycolate (type A)	8.0 mg
Magnesium stearate	2.0 mg
Ferric oxide brown, E 172	0.25 mg

Berlipril® 20

Lactose monohydrate	155.75 mg
Light magnesium carbonate	25.0 mg
Gelatin	6.0 mg
Colloidal anhydrous silica	3.0 mg
Sodium starch glycolate (type A)	8.0 mg
Magnesium stearate	2.0 mg
Ferric oxide red, E 172	0.25 mg

6.2 Физико-химични несъвместимости

До момента няма известни несъвместимости.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на Berlipril® 10 и Berlipril® 20 е 3 години.

Лекарството не трябва да се използва след изтичането на датата, посочена върху опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Berlipril® 10: Да се съхранява под 25°C.

Berlipril® 20: Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Кутия с блистери от покрито алуминиево фолио, запечатано с алуминиево фолио и приложена листовка с информация за пациента.



Berlipril® 10 / Berlipril® 20

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Оригиналните опаковки съдържат:

20 таблетки с делителна черта

30 таблетки с делителна черта

50 таблетки с делителна черта

100 таблетки с делителна черта

6.6 Препоръки при употреба / разпространение

Berlipril® 10 и Berlipril® 20 са лекарства по лекарско предписание.

7. Притежател на разрешението за употреба

BERLIN-CHEMIE AG

(MENARINI GROUP)

Glienicker Weg 125

12489 Berlin, Germany

8. Регистрационен номер

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на последната редакция на текста

12/2001

