

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ренитек 10 mg таблетки  
Renitec 10 mg tablets

## ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ..... 20010650 .....

Разрешение № BG1M41P / 57501 .....

Добриания № ..... 24. 01. 2022 .....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg еналаприлов малеат (enalapril maleate).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: всяка таблетка съдържа 164,1 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Таблетки с керемиденочервен цвят, под формата на триъгълник със заоблени краища, с делителна черта от едната страна и с надпис „MSD 713“ от другата страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- Лечение на хипертония
- Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност
- Предотвратяване на симптоматична сърдечна недостатъчност при пациенти с асимптоматична левокамерна дисфункция (фракция на изтласкване  $\leq 35\%$ )

(Вижте точка 5.1)

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Абсорбцията на таблетките Ренитек не се повлиява от приема на храна.

Дозата трябва да бъде определена индивидуално в зависимост от профила на пациента (виж точка 4.4) и отговора на кръвното налягане.



### *Педиатрична популация*

Опитът от клинични изпитвания с употреба на Ренитек при педиатрични пациенти с хипертония е ограничен (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).

### *Хипертония*

Началната доза е от 5 до максимално 20 mg в зависимост от степента на хипертонията и състоянието на пациента (вж. по-долу). Ренитек се приема веднъж дневно. При лека степен на хипертония, препоръчителната начална доза е 5 до 10 mg. След началната доза при пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (напр. реноваскуларна хипертония, недостиг на соли и/или воден дефицит, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) може да настъпи прекомерно понижаване на кръвното налягане. При такива пациенти препоръчителната начална доза е 5 mg или по-ниска и лечението трябва да започне под лекарско наблюдение.

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до воден дефицит и риск от хипотония при започване на лечение с еналаприл. Начална доза от 5 mg или по-ниска е препоръчителна при такива пациенти. Ако е възможно, диуретичната терапия трябва да бъде преустановена за 2-3 дни преди започване на лечението с Ренитек. Бъбречната функция и серумният калий трябва да бъдат мониториран.

Обичайната поддържаща доза е 20 mg дневно. Максималната поддържаща доза е 40 mg дневно.

### *Сърдечна недостатъчност/Асимптоматична дисфункция на лявата камера*

Ренитек може да се използва за лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност обичайно с диуретици и, когато е подходящо, с дигиталисови гликозиди или бета-блокери. Началната доза Ренитек при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или асимптоматична дисфункция на лявата камера е 2,5 mg и тя трябва да се прилага под строг медицински контрол за оценка на началния ефект върху кръвното налягане. При отсъствието на симптоматична хипотония или след ефективното ѝ овладяване след започване на терапията с Ренитек при сърдечна недостатъчност, дозата трябва да се увеличава постепенно до достигане на обичайната поддържаща доза от 20 mg, приемана еднократно или разделена на два приема според поносимостта на пациента. Това титриране на дозата се препоръчва да се направи в рамките на две до четири седмици. Максималната доза е 40 mg дневно, разделена на два приема.

Таблица 1: Предложено титриране на дозата на Ренитек при пациенти със сърдечна недостатъчност/асимптоматична дисфункция на лявата камера

Седмица	Доза (mg/дневно)
Седмица 1	1-3 ден: 2,5 mg дневно* в един прием 4-7 ден: 5 mg дневно, разделена в два приема
Седмица 2	10 mg дневно в един прием или разделена в два приема
Седмици 3 и 4	20 mg дневно в един прием или разделена в два приема

\*Специални предпазни мерки трябва да се вземат при пациенти с увредена бъбречна функция или получаващи диуретици (вж. точка 4.4).

Кръвното налягане и бъбречната функция трябва да бъдат проследявани внимателно както преди, така и след започване на лечението с Ренитек (вж. точка 4.4), поради съобщения за настъпване на хипотония и (по-рядко) на последваща бъбречна недостатъчност. При пациенти лекувани с диуретици, дозата трябва да се намали, ако е възможно още преди започване на терапията с Ренитек. Появата на хипотония след прилагане на начална доза Ренитек не означава, че хипотония ще възникне по време на хронична терапия с Ренитек и не налага прекратяване на започналото лечение. Необходимо е също така да бъдат проследявани нивото на серумния калий и бъбречната функция.



### Дозировка при бъбречна недостатъчност

Най-общо, интервалите между приема на еналаприл трябва да бъдат удължени и/или дозата намалена.

Таблица 2: Дозировка при бъбречна недостатъчност

Креатининов клирънс (CrCl) ml/min	Начална доза mg/ден
$30 < CrCl < 80$ ml/min	5 - 10 mg
$10 < CrCl \leq 30$ ml/min	2,5 mg
$CrCl \leq 10$ ml/min	2,5 mg в дните на диализа**

\*\* Вижте точка 4.4. Еналаприлат се отстранява чрез диализа. Дозата през дните без хемодиализа трябва да се адаптира в зависимост от промените в кръвното налягане.

### Употреба при пациенти в старческа възраст

Дозата трябва да бъде съобразена с бъбречната функция при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

### Употреба при педиатрични пациенти

При пациенти, които могат да поглъщат таблетки, дозата трябва да бъде определена индивидуално според профила на пациента и отговора на кръвното налягане.

Препоръчителната начална доза е 2,5 mg при пациенти с тегло от 20 до < 50 kg и 5 mg при пациенти с тегло  $\geq 50$  kg. Ренитек се приема веднъж дневно. Дозата трябва да бъде коригирана спрямо нуждите на пациента максимум до 20 mg дневно при пациенти от 20 до < 50 kg и 40 mg при пациенти  $\geq 50$  kg (вж. точка 4.4).

Ренитек не се препоръчва при новородени и при педиатрични пациенти с ниво на гломерулната филтрация  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, поради липса на данни при тези групи пациенти.

### Начин на приложение

Перорално приложение.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или друг АСЕ инхибитор
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предишно лечение с АСЕ инхибитор
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Ренитек с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Едновременна употреба със сакубитрил/валсартан. Ренитек не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при хипертоници без усложнения. При хипертониците, получаващи Ренитек, е по-вероятно да се появи симптоматична хипотония, ако пациентът е с хиповолемия в резултат на диуретична терапия, ограничаване на солта диета,



диализа, диария или повръщане (вж. точки 4.5 и 4.8). Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност със или без свързана бъбречна недостатъчност. По-вероятно е тя да се появи при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, както и да бъде обусловена от високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При такива пациенти терапията трябва да започне под лекарски контрол и пациентите да бъдат стриктно проследявани при каквато и да е промяна в дозировката на Ренитек и/или диуретика. Подобни изисквания важат и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчносъдово заболяване, при които едно прекомерно понижаване на кръвното налягане може да стане причина за миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент.

Ако при пациента настъпи хипотония, той трябва да се постави да легне по гръб и при необходимост може да се назначи интравенозна инфузия на изотоничен солеви разтвор. Появата на преходно хипотензивно състояние не е контраиндикация за допълнителни дози, които могат обикновено да бъдат давани без затруднения при възстановен обем и съответно повишено в желани граници кръвно налягане.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да настъпи допълнително понижаване на кръвното налягане при употребата на Ренитек. 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 Ренитек.

#### Аортна стеноза/Хипертрофична кардиомиопатия

Както с всички вазодилататори, АСЕ инхибиторите трябва да бъдат давани с повишено внимание на пациенти с обструкция на левокамерния изходен тракт и да бъдат избягвани в случаи на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

#### Увреждане на бъбречната функция

В случаи на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 80 ml/min) началната доза еналаприл трябва да бъде коригирана спрямо креатининовия клирънс на пациента (вж. точка 4.2) и след това като функция на отговора на пациента към лечението. При тези пациенти, рутинното проследяване на калий и креатинин са част от нормалната лекарска практика.

Има съобщения за бъбречна недостатъчност, свързана с приложението на еналаприл, главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия. Ако се разпознае бързо и лекува подходящо, бъбречната недостатъчност, когато е свързана с лечение с еналаприл, обикновено е обратима.

Някои пациенти с хипертония, без проявено предшестващо бъбречно заболяване, развиват повишения на кръвната урея и креатинина, когато еналаприл се прилага едновременно с диуретик. В такива случаи може да се наложи редуциране на дозата еналаприл и/или прекъсване на диуретика. При това състояние трябва да се обсъди възможността за подлежаща стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4 Реноваскуларна хипертония).

#### Реноваскуларна хипертония

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с билатерална бъбречна артериална стеноза или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек са лекувани с АСЕ инхибитори. Загуба на бъбречната функция може да се получи само с леки промени в 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

Няма опит по отношение приложението на Ренитек при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация. Следователно лечение с Ренитек не се препоръчва.

### Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ инхибиторите са свързвани със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите получаващи АСЕ инхибитори, които развиват жълтеница или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението с АСЕ инхибитор и да получат подходящо лекарско проследяване след това.

### Неутропения/Агранулоцитоза

При пациенти, получаващи 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. Еналаприл трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предварително съществуваща увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивно антибиотично лечение. Ако еналаприл се прилага на такива пациенти, препоръчва се периодично да се контролират нивата на белите кръвни клетки (левкоцитите), и пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават всяка проява на инфекция.

### Свърхчувствителност/Ангионевротичен оток

Съобщава се за ангионевротичен оток, обхващащ лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително Ренитек. Това може да се случи по всяко време на лечението. В такива случаи приемът на Ренитек трябва да бъде преустановен незабавно и пациентът да бъде подложен на наблюдение до пълно изчезване на симптомите преди изписването. Дори в случаите, когато отокът обхваща само езика, без да има респираторен дистрес синдром, може да се наложи по-продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко е било докладвано за смъртни случаи в резултат на ангионевротичен оток, засягащ областта на ларинкса или езика. Пациенти, при които е обхванат езика, глотиса или ларинкса е възможно да получат обструкция на дихателните пътища, особено онези, които имат анамнеза за оперативна интервенция в областта на дихателните пътища. Когато са въввлечени езика, глотиса или ларинкса, е възможно да настъпи остра обструкция на дихателните пътища и в такива случаи трябва незабавно да се предприемат подходящи мерки, включващи подкожно приложение на 1:1 000 разтвор на адреналин (0,3 ml до 0,5 ml) подкожно и/или мерки за освобождаване на дихателните пътища.

Докладвана е по-голяма честота на ангионевротичен оток при чернокожи пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори в сравнение с пациенти от бялата раса.

Пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток, несвързан с приложение на АСЕ инхибитори, може да бъдат с повишен риск за развитие на ангиоедем при употреба на АСЕ инхибитори (вж. точка 4.3).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишения риск от ангиоедем. Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да започва по-рано от 36 часа след последната доза от Ренитек. Лечението с Ренитек не трябва да започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.3 и 4.5).



Едновременната употреба на ACE инхибитори и рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без респираторно увреждане) (вж. точка 4.5). Необходимо е повишено внимание при започване на лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема ACE инхибитор.

#### Анафилактоидни реакции при десенсибилизация с Hymenoptera

Рядко пациенти, приемащи ACE инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от hymenoptera, са развивали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са били избягвани чрез временно прекратяване на терапията с ACE инхибитор преди всяка десенсибилизация.

#### Анафилактоидни реакции по време на LDL-афереза

Рядко пациенти, лекувани с ACE инхибитори, получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции по време на LDL (Low Density Lipoproteins – липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат. Тези реакции се избягват чрез временно прекъсване на терапията с ACE инхибитор преди всяка афереза.

#### Пациенти на хемодиализа

Анафилактоидни реакции са съобщавани при пациенти, подложени на диализа с високо-пропускливи мембрани (напр. AN 69) и лекувани едновременно с ACE инхибитори. При тези пациенти трябва да се обсъди използването на друг вид диализни мембрани или друг клас антихипертензивни средства.

#### Хипогликемия

Пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или с инсулин, започващи лечение с ACE инхибитор, трябва внимателно да се проследяват за хипогликемия, особено през първия месец на комбинираното лечение (вж. точка 4.5).

#### Кашлица

При употреба на ACE инхибитори е възможна поява на кашлица. Тя обикновено е непродуктивна, персистираща и изчезва след спиране на терапията. Индуцираната от лечение с ACE инхибитори кашлица трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на кашлицата.

#### Хирургия/Анестезия

При пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или при използване на анестетици, предизвикващи хипотония, еналаприл блокира образуването на ангиотензин II, обусловено от компенсаторното освобождаване на ренин. Ако настъпи състояние на хипотония и се прецени, че се дължи на този механизъм, тя може да се коригира чрез възстановяване на обема.

#### Хиперкалиемия

ACE инхибиторите могат да причинят хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Въпреки това, при пациенти с нарушена бъбречна функция и/или при пациенти, приемащи калиеви добавки (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или ко-тримоксазол, известни също като триметоприм/сулфаметоксазол и особено алдостеронови антагонисти или ангиотензинрецепторни блокери, може да настъпи хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензинрецепторните блокери трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, получаващи ACE инхибитори, и трябва да се наблюдават серумният калий и бъбречната функция (вж. точка 4.5).



### Литий

Комбинирането на литий и еналаприл по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

### Педиатрична популация

Има ограничени данни за безопасността и ефикасността при деца с хипертония > 6 години, но няма опит за другите показания. Налични са ограничени фармакокинетични данни при деца на възраст над 2 месеца (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2). Ренитек не се препоръчва при деца с други показания освен хипертония.

Ренитек таблетки не се препоръчва при новородени и при педиатрични пациенти с ниво на гломерулната филтрация < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, поради липса на данни при тези групи пациенти (вж. точка 4.2).

### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори. Освен когато продължаването на лечението с АСЕ инхибитор се смята за наложително, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на друго алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да се преустанови незабавно и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

### Етнически различия

Както и останалите инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, еналаприл е по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, в сравнение с останалите пациенти, най-вероятно поради високата честота на разпространение на състояния с нисък ренин при чернокожите пациенти с хипертония.

### Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и сакубитрил/валсартан е ~~противопоказана~~, тъй като увеличава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).



Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

#### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Калий-съхраняващи диуретици, добавки, съдържащи калий, или други лекарства, които могат да повишат серумния калий

Въпреки че серумният калий обикновено остава в нормални граници, при някои пациенти, лекувани с Ренитек, може да се появи хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавките, съдържащи калий или заместителите на сол, съдържащи калий може да доведат до значително повишаване на серумния калий. Също така трябва да се внимава, когато Ренитек се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като триметопримът е известен като калий-съхраняващ диуретик като амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на Ренитек с гореспоменатите лекарства. Ако едновременното приложение е показано, то трябва да се извършва с повишено внимание и трябва често да се мониторира серумния калий.

#### Циклоспорин

Хиперкалиемия може да възникне по време на едновременна употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

#### Хепарин

Хиперкалиемия може да възникне по време на едновременна употреба на АСЕ инхибитори с хепарин. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

#### Диуретици (тиазиди или бримкови диуретици)

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до обемен дефицит и риск от хипотония при започване на лечение с еналаприл (вж. точка 4.4). Хипотоничните ефекти могат да бъдат намалени чрез преустановяване на лечението с диуретици, чрез повишаване на обема или прием на сол, или чрез започване на лечение с ниска доза еналаприл.

#### Други антихипертензивни средства

Едновременната употреба на тези средства може да увеличи хипотоничните ефекти на еналаприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да намали кръвното налягане.

#### Литий

При едновременното прилагане на литий с АСЕ инхибитори са съобщени обратими повишения на серумните концентрации на литий и токсичност. Едновременната употреба с тиазидни диуретици може допълнително да повиши нивата на литий и да увеличи риска от литиева токсичност с АСЕ инхибитори. Употребата на еналаприл с литий не се препоръчва, но ако комбинацията се окаже необходима, трябва да се извърши внимателно мониториране на серумните литиеви нива (вж. точка 4.4).

#### Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици/Наркотични средства





Едновременната употреба на определени анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до по-нататъшно намаляване на кръвното налягане (вж. точка 4.4)

#### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2 (COX-2)

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективните инхибитори на циклооксигеназа 2 (COX-2 инхибитори) може да понижат ефекта на диуретиците и други антихипертензивни средства. Следователно антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ инхибитори може да бъде намален от НСПВС, включително селективните инхибитори на циклооксигеназа 2.

Едновременното приложение на НСПВС (включително COX-2 инхибитори) и ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ инхибитори проявява адитивен ефект върху повишаването на серумния калий и може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да се появи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с увредена бъбречна функция (като например пациенти в старческа възраст или пациенти с обемен дефицит, включително тези на диуретична терапия). Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обмисли мониториране на бъбречната функция след започване на едновременното лечение и периодично след това.

#### Злато

Нитритоидни реакции (симптоми включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и ниско кръвно налягане) са съобщавани рядко при пациенти на лечение с инжекционна форма, съдържаща злато (sodium aurothiomalate) и едновременно лечение с АСЕ инхибитори, включително еналаприл.

#### Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

#### Антидиабетни

Епидемиологични проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални антидиабетни средства) може да усилва ефекта на намаляване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Този феномен може по-вероятно да настъпи през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### Алкохол

Алкохолът повишава хипотензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

#### Ацетилсалицилова киселина, тромболитици и $\beta$ -блокери

Едновременното прилагане на еналаприл с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици и  $\beta$ -блокери е безопасно.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Бременност, кърмене и фертилитет**

#### Бременност

АСЕ инхибитори:



Не се препоръчва употребата на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск, вследствие приложение на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; обаче не може да бъде изключено малко повишение на риска. Освен когато продължаването на започнатото лечение с ACE инхибитор се смята за наложително, при пациентките, планиращи бременност, е необходимо да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност.

Когато се установи бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да се преустанови незабавно и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо.

Известно е, че лечението с ACE инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Олигохидрамнион при майката, вероятно представляващ намалена ембрионална бъбречна функция се появява и може да доведе до контрактура на крайниците, черепно-лицеви деформации и хипоплазия на белия дроб.

Ако има експозиция на ACE инхибитори от втория триместър на бременността, е препоръчително ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва стриктно да бъдат проследявани за появата на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене

Ограничени фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Макар и тези концентрации да изглеждат клинично незначими, употребата на Ренитек не се препоръчва по време на кърмене при преждевременно родени и през първите няколко седмици след раждането, поради потенциален риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради недостатъчен клиничен опит. При по-големи кърмачета употребата на Ренитек при кърмещи майки може да се обмисли, ако това лечение е наложително за майката и ако детето се наблюдава внимателно за появата на нежелани ефекти.

#### **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 замаяване или обща отпадналост.

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

Съобщавани са следните нежелани лекарствени реакции за еналаприл при клинични проучвания и постмаркетингов опит:



**Таблица 3. Нежелани лекарствени реакции на Ренитек**

Системо- органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ )	Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>			Анемия (включително апластична и хемолитична)	Неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопе ния, агранулоцитоз а, костномозъчно потискане, панцитопения, лимфаденопат ия, автоимунни заболявания		
<i>Нарушения на ендокринната система</i>						Синдром на несъответна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>			Хипогликеми я (вж. точка 4.4)			
<i>Психични нарушения</i>		Депресия	Объркване, нервност, безсъние	Необичайни сънища, нарушения на съня		
<i>Нарушения на нервната система</i>	Замайван е	Главоболие, синкоп, променен вкус	Сънливост, парестезии, вертиго			
<i>Нарушения на очите</i>	Замъглен о виждане					
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			Шум в ушите			



Системо-органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ )	Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
<i>Сърдечни нарушения</i>		Болка в гърдите, ритъмни нарушения, стенокардия, тахикардия	Палпитации, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент*, възможно вследствие на ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4)			
<i>Съдови нарушения</i>		Хипотония (включително ортостатична хипотония)	Зачервяване на лицето, ортостатична хипотония	Феномен на Raynaud		
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Кашлица	Задух	Назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм /астма	Белодробни инфилтрати, ринит, алергичен алвеолит/еозин офилна пневмония		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Гадене	Диария, коремна болка	Илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, запек, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва	Стоматит/афтозни улцерации (язви), глосит	Интестинален ангиоедем	



Системо- органичен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
<i>Хепатобилиарни и нарушения</i>				Чернодробна недостатъчнос т, хепатит - или хепатоцелулар ен или холестатичен, хепатит включващ некроза, холестаза (включително жълтеница)		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		Обрив, свръхчувствит елност/ангион евротичен оток: ангионевротич ен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са съобщени (вж. точка 4.4)	Диафореза, сърбеж, уртикария, алопеция	Еритема мултиформе, синдром на Stevens- Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пемфигус, еритродерма		Съобщава се за симптомокомпл екс, който може да включва някои или всички от следните прояви: висока температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артри т, положителен ANA, повишено СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Може да възникнат обрив, фоточувствител ност или други кожни прояви.
<i>Нарушения на мускулно-скеле тната система и съединителнат а тъкан</i>			Мускулни крампи			
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>			Бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчно ст, протеинурия	Олигурия		



Системо-органен клас	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ )	Много редки ( $< 1/10\ 000$ )	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			Импотентност	Гинекомастия		
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Астения	Умора	Общо неразположение, висока температура			
<i>Изследвания</i>		Хиперкалиеми я, повишен серумен креатинин	Повишена кръвна урея, хипонатриемия	Повишени стойности на чернодробни ензими, повишени стойности на серумния билирубин		

\* В клиничните изпитвания честотата на тези в групата на плацебо и тези в групата на активна контрола е била сравнима.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Има ограничени данни за предозиране при хора. Най-важните симптоми, свързани с предозиране, са изразена хипотония, започваща около 6 часа след приемането на таблетките, едновременно с блокада на ренин-ангиотензиновата система и ступор. Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибитори, може да включват циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяване, безпокойство и кашлица. Има съобщения за 100 до 200 пъти по-високи серумни нива на еналаприлат след приемане на 300 mg респективно 440 mg еналаприл, в сравнение с обичайно наблюдаваните след терапевтично дозиране.

Препоръчителното лечение при предозиране е прилагане на интравенозна инфузия с изотоничен физиологичен разтвор. Ако възникне хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение. Ако са налични, инфузия с ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини може да бъдат от полза. Ако приемането на препарата е станало скоро, вземете мерки, насочени към елиминиране на еналаприловия малеат (напр. повръщане, стомашна промивка, приемане на абсорбенти и натриев сулфат). Еналаприлат може да бъде отстранен от кръвообращението чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Пейсмейкър терапията е показана за лечение на резистентна брадикардия. Жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина трябва да бъдат непрекъснато проследявани.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, АТС код: C09AA02

Ренитек (еналаприлов малеат) е малеатна сол на еналаприл, дериват на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин конвертиращият ензим (АСЕ) е пептидилдипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I до пресорната субстанция ангиотензин II. След абсорбцията, еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). Инхибирането на АСЕ води до намаляване на плазмения ангиотензин II, което води до увеличаване на плазмената ренинова активност (в резултат на премахване на негативната обратна връзка на рениново освобождаване), и намаляване на алдостероновата секреция.

АСЕ е идентичен на кининаза II. Така, Ренитек може също да блокира разграждането на брадикинин, мощен вазодепресорен пептид. Обаче, ролята на този ефект на Ренитек в терапевтично отношение остава да се изясни.

#### Механизъм на действие

Въпреки че се счита, че механизмът, чрез който Ренитек понижава кръвното налягане, е първично потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, Ренитек има антихипертензивен ефект, дори при пациенти с ниско-ренинова хипертония.

#### Фармакодинамични ефекти

Приемът на Ренитек при пациенти с хипертония води до намаляване на кръвното налягане, както в легнало, така и в изправено положение без значително увеличаване на сърдечната честота.

Симптоматичната ортостатична хипотония е рядка. При някои пациенти оптималното понижаване на кръвното налягане може да изисква продължителност на терапията няколко седмици. Внезапното спиране на Ренитек не би трябвало да се свързва с рязко увеличаване на кръвното налягане.

Ефективно инхибиране на АСЕ активността обикновено настъпва 2 до 4 часа след перорален прием на единична доза еналаприл. Началото на антихипертензивната активност е наблюдавано обикновено на първия час, с пиково намаляване на кръвното налягане, постигнато 4 до 6 часа след приема. Продължителността на ефекта зависи от дозата. Обаче, при препоръчителните дози, антихипертензивният и хемодинамичен ефект се поддържат най-малко 24 часа.

В хемодинамични проучвания на пациенти с есенциална хипертония, намаляването на кръвното налягане е придружено от намаляване на периферната артериална резистентност с увеличаване на сърдечния ударен обем и малка или липсваща промяна в сърдечната честота.

Вследствие приема на Ренитек, има увеличаване на бъбречния кръвоток; нивото на гломерулната филтрация е непроменено. Няма доказателства за задръжка на натрий или вода. Обаче, при пациенти с ниско ниво на гломерулната филтрация преди лечението, това ниво обикновено се увеличава.

В краткотрайни клинични проучвания при пациенти със и без диабет, с бъбречно заболяване, след прием на еналаприл е наблюдавано намаление на албуминурията и на екскрецията с урината на IgG и общ белтък.



Когато се дава заедно с тиазидни диуретици, ефектът на Ренитек, водещ до намаляване на кръвното налягане, е най-малко адитивен. Ренитек може да намали или да предпази от развитие на тиазид-индуцирана хипокалиемия.

При пациенти със сърдечна недостатъчност на терапия с дигиталисови гликозиди и диуретици, лечението с перорален или инжекционен Ренитек е свързано с намаляване на периферната резистентност и кръвното налягане. Сърдечният ударен обем е увеличен, докато сърдечната честота (обичайно висока при пациенти със сърдечна недостатъчност) е намалена. Белодробното капилярно налягане също намалява. Подобрени са физическата активност и тежестта на сърдечна недостатъчност, измервана спрямо критериите на New York Heart Association (NYHA). Тези ефекти са продължили по време на хроничната терапия.

При пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност, еналаприл е забавил прогресията на сърдечна дилатация/уголемяване и недостатъчност, доказано чрез редуцията на левокамерния краен диастолен и систолен обем и подобрената фракция на изтласкване.

#### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.





### Клинична ефикасност и безопасност

Едно многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (SOLVD Prevention trial) изследва популация с асимптоматична дисфункция на лявата камера (LVEF < 35 %). 4 228 пациенти са рандомизирани да получават или плацебо (n = 2 117) или еналаприл (n = 2 111). 818 пациенти в групата на плацебо са били със сърдечна недостатъчност или са починали (38,6 %) в сравнение с 630 в групата на еналаприл (29,8 %) (понижаване на риска: 29 %; 95 % CI; 21-36 %; p < 0,001). 518 пациенти в групата на плацебо (24,5 %) и 434 в групата на еналаприл (20,6 %) са починали или са били хоспитализирани поради нова или влошаваща се сърдечна недостатъчност (понижаване на риска: 20 %; 95 % CI; 9-30 %; p < 0,001).

Едно многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (SOLVD Treatment trial) изследва популация със симптоматична застойна сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция (фракция на изтласкване < 35 %). 2 569 пациенти, получаващи конвенционална терапия за сърдечна недостатъчност са рандомизирани да получават или плацебо (n = 1 284) или еналаприл (n = 1 285).

В групата на плацебо 510 са починали (39,7 %) в сравнение с 452 в групата на еналаприл (35,2 %) (понижаване на риска 16 %; 95 % CI, 5-26 %; p = 0,0036). В групата на плацебо 461 са починали от сърдечно-съдови заболявания в сравнение с 399 в групата на еналаприл (понижаване на риска 18 %, 95 % CI, 6-28 %, p < 0,002), главно от понижаване на смъртността поради прогресивна сърдечна недостатъчност (251 в групата на плацебо спрямо 209 в групата на еналаприл, понижаване на риска 22 %, 95 % CI, 6-35 %). По-малко пациенти са починали или са били хоспитализирани поради влошаваща сърдечна недостатъчност (736 в групата на плацебо и 613 в групата на еналаприл; понижаване на риска 26 %; 95 % CI, 18-34 %; p < 0,0001). Като цяло в SOLVD проучването, при пациенти с дисфункция на лявата камера, Ренитек понижава риска от инфаркт на миокарда с 23 % (95 % CI, 11-34 %; p < 0,001) и понижава риска от хоспитализация поради нестабилна стенокардия с 20 % (95 % CI, 9-29 %; p < 0,001).

### Педиатрична популация

Има ограничен опит с употребата на еналаприл при педиатрични пациенти с хипертония на възраст > 6 години. В клинично проучване, включващо 110 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 16 години с телесно тегло  $\geq 20$  kg и скорост на гломерулната филтрация > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, пациентите с тегло < 50 kg са получавали 0,625, 2,5 или 20 mg еналаприл дневно и пациентите с тегло  $\geq 50$  kg са получавали 1,25, 5 или 40 mg еналаприл дневно. Приемът на еналаприл веднъж дневно е намалил дозозависимо най-ниските стойности на кръвното налягане. Дозозависимият антихипертензивен ефект на еналаприл е бил проявен по сходен начин при всички подгрупи (възраст, степен по скалата на Tanner, пол, раса). Обаче, най-ниските изследвани дози, 0,625 mg и 1,25 mg, съответстващи на средно 0,02 mg/kg еднократно дневно, не са показали съществена антихипертензивна ефикасност. Максималната изследвана доза е била 0,58 mg/kg (до 40 mg) еднократно дневно. Профилът на нежеланите лекарствени реакции при деца не се различава от този, наблюдаван при възрастни пациенти.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Пероралният еналаприл се абсорбира бързо, с пикови серумни концентрации на еналаприл, настъпващи в рамките на първия час. На базата на откриването в урината, степента на абсорбция на еналаприл от таблетките е приблизително 60 %. Абсорбцията на пероралния Ренитек не се влияе от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт.

След абсорбцията, пероралният еналаприл се хидролизира бързо и екстензивно до еналаприлат, мощен инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни пикови серумни концентрации на еналаприлат настъпват около 4 часа след пероралната доза на таблетките еналаприл. Ефективният кумулационен полуживот на еналаприлат, след многократно перорален прием на еналаприл е 11 часа. При индивиди с нормална бъбречна функция,



серумните концентрации на еналаприлат при стационарно състояние са достигнати след 4 дни на лечение.

#### Разпределение

Свързването на еналаприлат с човешката плазма над нивата на концентрациите, които са с терапевтична значимост не надвишава 60 %.

#### Биотрансформация

С изключение на конверсията в еналаприлат, липсват доказателства за значителен метаболизъм на еналаприла.

#### Елиминиране

Отделянето на еналаприлат е главно през бъбреците. Основните компоненти в урината са еналаприлат, изчисляващ се около 40 % от дозата, и интактен еналаприл (около 20 %).

#### Бъбречно увреждане

Експозицията на еналаприл и еналаприлат е повишена при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти със средна до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40-60 ml/min) AUC на еналаприлат в стационарно състояние е приблизително два пъти по-висока отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция след прилагане на 5 mg веднъж дневно. При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min), AUC е увеличена приблизително 8-пъти. Ефективният полуживот на еналаприлат след многократно прилагане на еналаприлов малеат е удължен при това ниво на бъбречна недостатъчност и времето за достигане на стационарно състояние е удължено (вж. точка 4.2). Еналаприлат може да бъде отстранен от кръвообращението чрез хемодиализа. Креатининовият клирънс при диализа 62 ml/min.

#### Деца и юноши

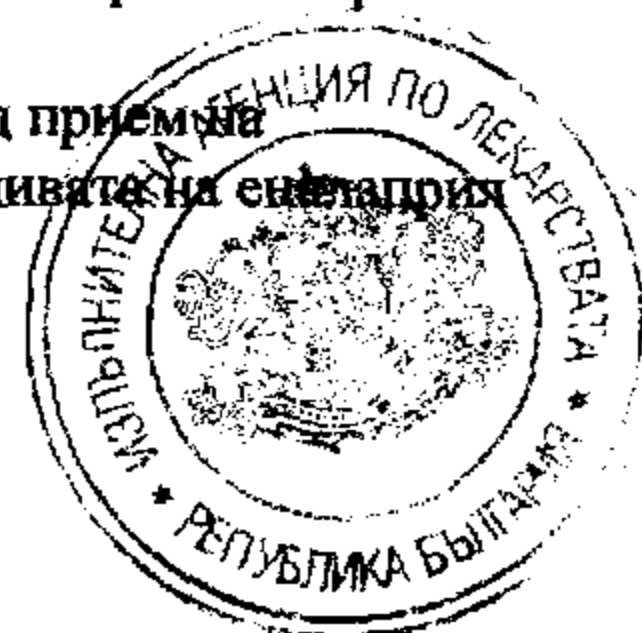
Фармакокинетично проучване за многократно прилагане е проведено при 40 педиатрични пациенти от мъжки и женски пол с хипертония на възраст от 2 месеца до  $\leq 16$  години след перорално приложение на 0,07 до 0,14 mg/kg дневно еналаприлов малеат. Няма съществени разлики във фармакокинетиката на еналаприлат при деца в сравнение с предшестващи данни при възрастни. Данните показват повишаване на AUC (преизчисляване на дозата за телесно тегло) с увеличаване на възрастта; обаче, не се наблюдава увеличаване на AUC, когато данните са преизчислени за телесна повърхност. В стационарно състояние, средният ефективен кумулационен полуживот на еналаприлат е 14 часа.

#### Кърмене

След еднократна перорална доза от 20 mg при пет жени по време на следродилния период, средното пиково ниво на еналаприл в кърмата е било 1,7  $\mu\text{g/l}$  (диапазон от 0,54 до 5,9  $\mu\text{g/l}$ ) в рамките на 4 до 6 часа след приема на дозата. Средното пиково ниво на еналаприлат е било 1,7  $\mu\text{g/l}$  (диапазон от 1,2 до 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); пиковите са настъпили по различно време през 24 часовия период. Използвайки данните от пиковите нива в кърмата, изчисленият максимален прием при едно кърмаче, хранено единствено с кърма, би бил около 0,16 % от коригираната според теглото на майката доза.

Жена, която е приемала перорално 10 mg еналаприл дневно за 11 месеца, е имала пикови нива на еналаприл в кърмата от 2  $\mu\text{g/l}$  4 часа след приема и пикови нива на еналаприлат от 0,75  $\mu\text{l}$  около 9 часа след приема. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерено в кърмата по време на 24 часовия период, е било 1,44  $\mu\text{g/l}$  и 0,63  $\mu\text{g/l}$  съответно.

Нивата на еналаприлат в кърмата са били недоловими ( $< 0,2$   $\mu\text{g/l}$ ) 4 часа след приемане на еднократна доза от 5 mg еналаприл при една майка и 10 mg при две майки: нивата на еналаприл не са били определени.



### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност предполагат, че еналаприл няма ефект върху фертилитета и репродуктивната способност при плъхове и не е тератогенен. При проучване, в което женски плъхове са дозирани преди чифтосване и през гестационния период, по време на лактация се появява повишена честота на смърт при малките плъхове. Показано е, че съединението преминава през плацентата и се секретира в млякото. Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, като клас, не са показали фетотоксичност (причиняващи нараняване и/или смърт на фетуса) когато се прилагат по време на втория или третия триместър.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

натриев хидрогенкарбонат  
лактоза монохидрат  
царевично нишесте  
нишесте, прежелатинизирано  
червен железен оксид  
магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

30 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

Ренитек се предлага в алуминиеви блистери в опаковки, които съдържат 14 и 28 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Нидерландия



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен номер: 20010650

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 юни 2001 г.

Дата на последно подновяване: 06 октомври 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ММ/ГГГГ

