

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

RENITEC 5 mg tablets
 РЕНИТЕК 5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетките Ренитек съдържат 5 mg еналаприлов малеат (enalapril maleate).

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 198 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Ренитек се доставя под формата на таблетки, предназначени за перорален прием.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Ренитек е показан за лечение на:

1. **Всички степени на есенциална хипертония.**
 - При използване за лечение на деца, вж. точки 4.2 Дозировка и начин на употреба и 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.
2. **Всички степени на сърдечна недостатъчност.**
 - При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност Ренитек е показан също за подобряване на преживяемостта; забавяне прогресията на сърдечната недостатъчност; намаляване броя на хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност.

3. Някои типове на реноваскуларна хипертония*

Ренитек е показан за:

4. **Профилактика при пациенти със сърдечна недостатъчност. ****
 - При асимптомни пациенти с дисфункция на лява камера за забавяне развитието на изявена сърдечна недостатъчност; намаляване броя на хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност.
 - При пациенти с левокамерна дисфункция (фракция на изтласкване на лява камера равна на или под 35 %) за намаляване честотата на миокардните инфаркти и хоспитализациите по повод на нестабилна стенокардия, придружаващи появата на симптоматична сърдечна недостатъчност.

* виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Приложение при пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен бъбрек.

**виж точка 5.1 Фармакодинамични свойства. Резултати от проучването SOLVD.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010651
Разрешение №	20740 / 03.12.2012
Одобрение №	/



4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

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 препоръчаната 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 мониториранни.

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

Реноваскуларна хипертония

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

Съпътстваща диуретична терапия при хипертония

След приемането на първата доза Ренитек може да се появи симптоматична хипотония; това е по-вероятно при пациенти, които се лекуват понастоящем с диуретици. Препоръчва се особено внимание към тези пациенти, най-вече поради това, че те могат да бъдат с нарушен водно-солеви баланс. Приемането на диуретик трябва да бъде преустановено 2-3 дни преди началото на терапията с Ренитек. Ако това не е възможно, трябва да бъде избрана доза на Ренитек, по-ниска от началната (5 mg или по малко), до определяне на началния ефект върху кръвното налягане. След това дозата трябва да се адаптира в съответствие с нуждите на пациента.

Дозировка при бъбречна недостатъчност

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



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

** Вж. точка 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба Еналаприлат се отстранява чрез диализа. Дозата през дните без хемодиализа трябва да се адаптира в зависимост от промените в кръвното налягане.

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 адаптиране на дозата може да се направи в рамките на две до четири седмици. Максималната доза е 40 mg дневно, разделена на два приема.

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* еднократно 4-7 ден: 5 mg/дневно, разделена на два приема
Седмица 2	10 mg/дневно еднократно или разделена на два приема
Седмици 3 и 4	20 mg/дневно еднократно или разделена на 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 при по-нататъшната терапия с Ренитек и не налага прекратяване на започналото лечение. Необходимо е също така да бъдат проследявани нивото на серумния калий и бъбречната функция.

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

Има ограничен клиничен опит за употребата на Ренитек при педиатрични пациенти с хипертония (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2).



При пациенти, които могат да поглъщат таблетки, дозата трябва да бъде определена индивидуално според профила на пациента и отговора на кръвното налягане. Препоръчваната начална доза е 2,5 mg при пациенти с тегло от 20 до < 50 kg и 5 mg при пациенти с тегло ≥ 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 ≥ 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 m², поради липса на данни при тези групи пациенти.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към еналаприл, към някое от помощните вещества или някой ACE-инхибитор

- Анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предишно лечение с ACE-инхибитор
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

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 хипотония, ако пациентите са с хиповолемия в резултат на диуретична терапия, ограничаваща 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 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 той трябва да е особено прецизен 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 по-нататъшно приложение на Ренитек и то може да продължи 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.

СТЕНОЗА НА АОРТНАТА ИЛИ МИТРАЛНАТА КЛАПА/ ХИПЕРТРОФИЧНА КАРДИОМИОПАТИЯ

Както с всички вазодилататори, ACE-инхибиторите трябва да бъдат давани с повишено внимание на пациенти с обструкция на кръвния поток на левокамерния изход и да бъдат избягвани в случаи на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

УВРЕЖДАНЕ НА БЪБРЕЧНАТА ФУНКЦИЯ

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 мониториране 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, свързана с лечение с еналаприл, обикновено е обратима.

Някои пациенти с хипертония, без проявено предшестващо бъбречно заболяване, развиват повишения на кръвната урея и серумния креатинин, 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. По тази причина лечение с Ренитек не се препоръчва.

ЧЕРНОДРОБНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Рядко АСЕ-инхибиторите са били свързвани със синдром, който започва с холестатичен иктер или хепатит и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите получаващи АСЕ-инхибитори, които развиват иктер или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението с АСЕ - 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 уведомен, че следва да съобщават всяка проява на инфекция.

СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ/ АНГИОНЕВРОТИЧЕН ОТОК

Съобщава се за ангионевротичен оток, обхващащ лицето, крайниците, усните, 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 ACE – инхибитори в сравнение с пациенти от бялата раса.

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

АНАФИЛАКТОИДНИ РЕАКЦИИ ПРИ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ С HYMENOPTERA

Рядко пациенти, приемащи ACE - инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от hymenoptera, са развивали животозастрашаващи анафилактични 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 анафилактични 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

Анафилактични 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.

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 хирургическа 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

При някои пациенти, лекувани с ACE-инхибитори, включително еналаприл, са наблюдавани повишения на серумния калий. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, съпътстващи събития, особено дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременно използване на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), добавки, съдържащи калий или заместители на солта, съдържащи калий; или такива пациенти, приемащи други лекарства



свързани с повишения на серумния калий (напр. хепарин). Употребата на добавки, съдържащи калий, на калий-съхраняващи диуретици или на заместители на солта, съдържащи калий, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, може да доведе до значимо повишение на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални, аритмии. Ако се налага съпътстваща употреба на еналаприл с кое да е от гореспоменатите средства, то те трябва да се използват внимателно и с често мониториране на нивата на серумния калий (вж. точка 4.5).

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).

ЛИТИЙ

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

ЛАКТОЗА

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

УПОТРЕБА ПРИ ДЕЦА

Има ограничени данни за безопасността и ефективността при деца с хипертония > 6 години, но няма опит за другите показания. Налични са ограничени фармакокинетични данни при деца над 2 месеца (вж. също 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 деца с ниво на гломерулната филтрация <30 ml/min/1.73 m², поради липса на данни при тези групи пациенти (вж. точка 4.2).

БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

По време на бременност не трябва да се започва лечение с ACE-инхибитори. Освен когато продължаването на лечението с ACE-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 ACE-инхибитор трябва да се преустанови незабавно и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

Употребата на еналаприл по време на кърмене не се препоръчва (вж. точки 4.6 и 5.2).

ЕТНИЧЕСКИ РАЗЛИЧИЯ

Както и останалите инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, еналаприл е по-слабо ефикасен 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.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Калий-съхраняващи диуретици или добавки, съдържащи калий

ACE-инхибиторите отслабват индуцираната от диуретиците загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), добавките, съдържащи калий, или заместителите на сол, съдържащи калий, могат да доведат до значими повишения на серумния калий. Ако се налага едновременна употреба поради установена хипокалиемия, те трябва да бъдат използвани с повишено внимание и с често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.4).



Диуретици (тиазиди и бримкови диуретици)

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до воден 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)

Продължителното прилагане на НСПВС може да понижи антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибитор.

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) (включително COX-2 инхибитори) и АСЕ-инхибиторите проявяват адитивен ефект върху повишаването на серумния калий и могат да доведат 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

Нитритни 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 β -блокери

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

Двойна блокада на ренин-ангиотензин алдостероновата система

Докладвано е в литературни данни, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност, или с диабет с терминално органично увреждане, двойната блокада на ренин-ангиотензин алдостероновата система е свързана с по-висока честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на самостоятелно средство, действащо на ренин-ангиотензин алдостероновата система. Двойната блокада (напр. чрез добавяне на ACE-инхибитор към ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да бъде ограничена до индивидуално дефинирани случаи с внимателно мониториране на бъбречната функция.

4.6 Бременност и кърменеБременност

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). (Вижте точка 5.3).

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 майчиното мляко (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. (вж. точка 4.8)



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при еналаприл включват:

[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).]

Нарушения на кръвта и лимфната система:

нечести: анемия (включително апластична и хемолитична)

редки: неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопения, агранулоцитоза, костно-мозъчно потискане, панцитопения, лимфаденопатия, аутоимунни заболявания

Нарушения на ендокринната система:

с неизвестна честота: синдром на несъответна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)

Нарушения на метаболизма и храненето:

нечести: хипогликемия. (вж. точка 4.4)

Нарушения на нервната система и психични нарушения:

чести: главоболие, депресия

нечести: объркване, сънливост, безсъние, нервност, парестезии, вертиго

редки: нарушен сън, необичайни сънища

Нарушения на очите:

много чести: замъглено виждане

Сърдечни и съдови нарушения:

много чести: замаяване

чести: хипотония (включително ортостатична хипотония), синкоп, болка в гърдите, ритъмни нарушения, стенокардия, тахикардия

нечести: ортостатична хипотония, палпитации, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент*, възможно в следствие на ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4)

редки: феномен на Raynaud

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

много чести: кашлица

чести: задух

нечести: назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазм/астма

редки: белодробни инфилтрати, ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония

Стомашно-чревни нарушения:

много чести: гадене

чести: диария, коремна болка, променен вкус

нечести: илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, запек, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва

редки: стоматит/афтозни улцерации (язви), глосит

много редки: интестинален ангиоедем

Хепатобилиарни нарушения:

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



Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

чести: обрив, свръхчувствителност/ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са били съобщени (вж. точка 4.4);
 нечести: диафореза, сърбеж, уртикария, алопеция;
 редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пемфигус, еритродерма.

Съобщава се за симптомокомплекс, който може да включва някои или всички от следните прояви: висока температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положителен ANA, повишено СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Могат да възникнат обрив, фоточувствителност или други кожни прояви.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

нечести: бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия
 редки: олигурия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

нечести: импотентност
 редки: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

много чести: астения
 чести: умора
 нечести: мускулни крампи, зачервяване на лицето, шум в ушите, общо неразположение, висока температура

Изследвания:

чести: хиперкалиемия, повишен серумен креатинин
 нечести: повишена кръвна урея, хипонатриемия
 редки: повишени стойности на чернодробни ензими, повишени стойности на серумния билирубин

*Честотата е била сравнима на тези в групата на плацебо и тези в групата на активно вещество в клиничните изпитвания.

4.9 Предозиране

Има ограничени сведения за предозиране при хора. Най-важните симптоми, свързани с предозиране, са: изразена хипотония, започваща около 6 часа след приемането на таблетките, придружена с блокиране 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.

Препоръчаното 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. (Вижте точка 4.4). Пейсмейкър терапията е показана за лечение на резистентна брадикардия. Жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина трябва да бъдат непрекъснато мониториранни.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим
АТС код: С09АА02

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). Инхибицията 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.

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

Приема 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 на 2-ия до 4-ия час след перорален прием на единична доза еналаприл. Началото на антихипертензивната активност е наблюдавано обикновено на първия час, с пиково намаляване на кръвното налягане, постигнато на 2-ия до 6-ия час след приема. Продължителността на ефекта е зависима от дозата. Обаче, при препоръчвана доза, антихипертензивният и хемодинамичен ефект се поддържат най-малко 24 часа.

В хемодинамични проучвания на пациенти с есенциална хипертония, намаляването на кръвното налягане беше 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, имаше увеличаване на бъбречния кръвен ток; нивото на гломерулната филтрация беше непроменено. Нямаше доказателства за задръжка на натрий или вода. Обаче, при пациенти с ниско ниво на гломерулната филтрация преди лечението, това ниво обикновено се увеличаваше.

В краткотрайни клинични проучвания при пациенти с и без диабет, имащи бъбречно заболяване, след приема на еналаприл беше 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 намаляване, е най-малко адитивен. Ренитек може да намали или да предпази от развитие на тиазид-индуцирана хипокалиемия.

Лечението с Ренитек е свързано с благоприятен ефект върху фракциите на плазмените липопротеини и благоприятен или липсващ ефект върху нивата на общия холестерол.

При пациенти със сърдечна недостатъчност на терапия с дигиталисови гликозиди и диуретици, лечението с Ренитек е свързано с намаляване на периферната резистентност и кръвно налягане. Сърдечният ударен обем е увеличен, докато сърдечната честота (обичайно висока при пациенти със сърдечна недостатъчност) е намалена. Подобрили 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 умерено тежка 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.

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

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

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

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

В клинично проучване, включващо 110 деца с хипертония на възраст от 6 до 16 години, пациентите с тегло <50 kg са получавали 0,625, 2.5 или 20 mg еналаприл дневно и пациентите с тегло равно или повече от 50 kg са получавали 1,25, 5 или 40 mg еналаприл дневно. Приемът на еналаприл веднъж на ден 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 ефективност. Максималната изследвана доза е била 0,58 mg/kg (до 40 mg) еднократно дневно. В това проучване Ренитек таблетки е бил общо добре поносим.

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 %.

След абсорбцията, пероралният еналаприл бързо и продължително се хидролизира до еналаприлат, мощен инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни пикови серумни концентрации на еналаприлат настъпват около 4-ия час след пероралната доза от таблетките еналаприл. Отделянето на еналаприлат е първично през бъбреците. Ефективното време на полуотделяне за кумулацията на еналаприлат, следваща многократен перорален прием на еналаприл е 11 часа. Абсорбцията на пероралния Ренитек не се влияе от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт.

Разпределение

Свързването на еналаприлат с човешката плазма, определено или чрез балансирана диализа, или чрез ултрафилтрация, изяснява двуфазни Scatchard плотове, показващо наличието на две свързващи места. Едното е с висок афинитет, нисък капацитет, което доминира при концентрации на еналаприлат по-малки от 8 ng/ml. Това свързване с висок афинитет се отдава на плазмения ACE. Другото има по-голям капацитет и по-нисък афинитет, но над нивата на концентрациите, които са с терапевтична значимост, свързването не надвишава 60 %, които внушава, че не е важно по отношение на фармакокинетиката на лекарството. Проучвания при кучета показват, че еналаприл преминава трудно кръвно-мозъчната бариера, ако не и въобще; еналаприлат не навлиза в мозъка.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

Характерни особености при пациента

Еналаприлат може да се премахне от циркулацията чрез хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

ЕНАЛАПРИЛОВ МАЛЕАТ

Токсичността на еналаприл е изследвана при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Това вещество има ниска остра токсичност. Пероралната LD₅₀ при мишки и плъхове е приблизително 2 000 mg/kg.

Подчертано потенциране на токсичността е наблюдавана при плъхове, приемащи 90 mg/kg еналаприл дневно и които са подложени на диета, без достатъчен прием на натрий.

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



Еналаприл и еналаприлат не са проявили мутагенен ефект.

Няма доказателства за канцерогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев бикарбонат
Лактоза
Царевично нишесте
Нишесте, прежелатинизирано
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Таблетките Ренитек се съхраняват при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Ренитек (еналаприлов малеат) се предлага в опаковки от 28 (2 блистера x 14 таблетки) и 14 (1 блистер x 14 таблетки) таблетки по 5 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални инструкции за употреба и манипулиране.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Бул. "Никола Вапцаров" № 55,
ЕКСПО 2000,
София 1407, България
Тел.: + 359 2 819 37 37
Факс: +359 2 862 51 96
имейл: info-msdbg@merck.com



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010651 (5 mg)

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

Дата на първо разрешаване: 16/12/1988

Дата на последно подновяване: 06/10/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

