

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

RENITEC[®]

(РЕНИТЕК)

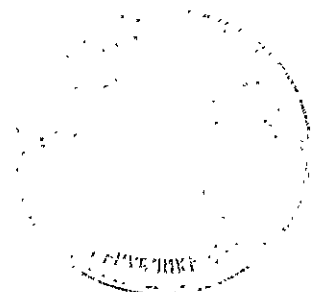
(enalapril maleate, MSD)



MERCK SHARP & DOHME IDEA INC.*

Търговско представителство - София
бул. Евлоги Георгиев 51, София 1000
тел.: (359 2) 963 1076
факс: (359 2) 963 1174

* Филиал на MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	22.06.03 11-13537-6
699/20.06.03	<i>[Signature]</i>

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RENITEC®

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетките RENITEC съдържат 5 mg, 10 mg, и 20 mg enalapril maleate като активна съставка.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

RENITEC се доставя под формата на таблетки, предназначени за прием през устата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Показания**

RENITEC е показан за лечение на:

- 1. Всички степени на есенциална хипертония.**
 - При използване за лечение на деца, виж 4.2 Дозировка и начин на употреба и 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.
- 2. Всички степени на изявена сърдечна недостатъчност.**
 - При пациенти с изявена сърдечна недостатъчност RENITEC показва подобряване на преживяемостта; забавяне прогресията на сърдечната недостатъчност; намаляване броя на хоспитализациите по повод на сърдечна недостатъчност.

3. Някои типове на реноваскуларна хипертония*

RENITEC 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. **

**Забележка: Виж 5.1 Фармакодинамични свойства. Резултати от проучването SOLVD.

4.2 Дозировка и начин на употреба

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

Есенциална хипертония

* Запазена марка на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

* 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.

Началната доза е 10 до 20 mg в зависимост от степента на хипертонията и се приема веднъж дневно. При лека степен на хипертония препоръчваната начална доза е 10 mg дневно. За останалите степени на хипертония началната доза е 20 mg дневно. Обикновено поддържащата доза е 20 mg дневно, приемана еднократно. Дозата трябва да се адаптира в съответствие с нуждите на пациента до максимум 40 mg дневно.

Рено-васкуларна хипертония

Тъй като реналната функция и артериалното налягане при такива пациенти могат да бъдат особено чувствителни към АКЕ - 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 RENITEC може да се появи симптоматична хипотония; това е по-вероятно при пациенти, които са били лекувани текущо 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 RENITEC. Ако това не е възможно, трябва да бъде избрана доза на RENITEC, 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 назначенията на enalapril трябва да бъдат удължени и/или дозата намалена.

Ренален статус	Креатининов клирънс ml/min	Начална доза - mg/ден
Леко увреждане	<80 >30 ml/min	5 - 10 mg
Умерено увреждане	≤30 >10 ml/min	2.5 - 5 mg
Тежко увреждане Обикновено, тези пациенти са на диализа*.	≤10 ml/min	2.5 mg в дните на диализа**

* Виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

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

Сърдечна недостатъчност/Асимптомна дисфункция на лявата камера

Началната доза RENITEC при пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност или асимптомна 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. RENITEC може да се използва за лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност обичайно с диуретици и, когато е подходящо, с дигиталисови гликозиди. При отсъствието на симптоматична хипотония или след ефективното ѝ овладяване след започване на терапията с RENITEC 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 прави в рамките на две до четири седмици или за по-кратко време, ако са налице остатъчни белези и симптоми на сърдечна недостатъчност. При пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност този дозов режим е доказал ефективност по отношение на намаляване на смъртността.



Артериалното налягане и бъбречната функция трябва да бъдат проследявани внимателно както преди, така и след започване на лечението с RENITEC (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба), поради съобщения за настъпване на хипотония и (по-рядко) на последваща бъбречна недостатъчност. При пациенти, лекувани с диуретици, дозата им трябва да се намали, ако е възможно още преди започване на терапия с RENITEC. Появата на хипотония след прилагане на начална доза RENITEC не означава, че хипотония ще възникне при по-нататъшната терапия с RENITEC и не налага прекратяване на започналото лечение. Необходимо е също така да бъде проследявано нивото на серумния калий (виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Употреба при деца с хипертония

При пациенти, които могат да поглъщат таблетки и които тежат най-малко 30 кг (обикновено деца над 6 години), обичайната препоръчвана начална доза е 0.08mg/kg (до 5 mg) веднъж дневно. Дозата трябва да се коригира спрямо отговора на кръвното налягане. Дози над 0.58 mg/kg (над 40 mg) веднъж дневно не са проучвани при деца.

Виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба. Употреба при деца.

RENITEC не се препоръчва при новородени и при деца с ниво на гломерулната филтрация $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, поради липса на данни при тези групи пациенти.

4.3 Противопоказания

RENITEC е противопоказан при пациенти, които са свръхчувствителни към някоя съставка на този продукт, както и при пациенти с анамнеза за ангионевротичен едем, при предишно лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, и при пациенти с херeditарен или идиопатичен ангиоедем и пациентки второ и трето тримесечие на бременността (виж 4.6 Бременност и кърмене).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

СИМПТОМАТИЧНА ХИПОТОНИЯ

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при хипертоници без усложнения. При хипертониците, получаващи RENITEC, е по-вероятно да се появи хипотония, ако пациентите са с хиповолемия в резултат на диуретична терапия, ограничаваща солта диета, диализа, диария или повръщане (виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия и 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност с или без бъбречна инсуфициенция. 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 RENITEC и/или диуретика. Същите 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 RENITEC 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 им налягане при употребата на RENITEC. 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 RENITEC.

АОРТНА СТЕНОЗА/ 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

При някои пациенти, след започване на терапията с ACE- инхибитори, хипотонията може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция. В такива случаи се съобщава и за настъпване на остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При пациенти с бъбречна недостатъчност може да се наложи редуциране на дозата и/или намаляване на честотата на приложение на RENITEC (виж 4.2 Дозировка и начин на употреба). При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен бъбрек е било отбелязано покачване на кръвната урея и серумния креатинин, обратимо след спиране на лечението. Това може да се очаква най-вече при пациенти с бъбречна недостатъчност.

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

БЪБРЕЧНО-СЪДОВА 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 ACE инхибитори. Загуба на бъбречна 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 RENITEC при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация. По тази причина лечение с RENITEC не се препоръчва.

ЧЕРНОДРОБНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

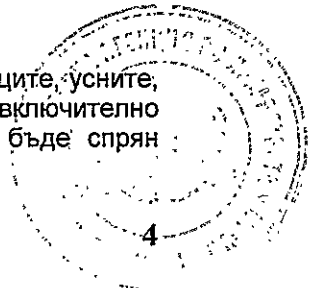
Рядко ACE инхибиторите са били свързвани със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресиране до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите получаващи ACE инхибитори, които развиват иктер или изразено повишение на чернодробните ензими,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

НЕУТРОПЕНИЯ/АГРАНУЛОЦИТОЗА

При пациенти на ACE инхибитори се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения се развива рядко. Enoxaparin трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти със съдова колагеноза, имunosupresivna терапия, лечение с allopurinol или procainamide, 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 enoxaparin се прилага на такива пациенти, препоръчва се периодично да се контролират нивата на белите кръвни клетки (левкоцитите), и пациентите трябва да бъдат уведомени, че следва да съобщават всяка проява на инфекция.

СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ/АНГИОНЕВРОТИЧЕН ОТОК

За настъпване на ангионевротичен оток, обхващащ лицето, крайниците, ушите, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с ACE - инхибитори, включително RENITEC, има малко съобщения. В този случай RENITEC трябва да бъде спряна



незабавно и пациентът да бъде подложен на наблюдение до пълно изчезване на симптомите преди изписването. Това може да се случи по всяко време на лечението. 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 възлечени езика, глотиса и ларинкса е възможно да настъпи остра обструкция на дихателните пътища и в такива случаи трябва незабавно да се предприемат подходящи мерки, включващи приложение на 1:1000 разтвор на adrenaline (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 АКЕ – инхибитори в сравнение с пациенти от бялата раса.

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

АНАФИЛАКТОИДНА РЕАКЦИЯ ПРИ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ с HYMENOPTERA

Рядко, пациенти приемачи АКЕ инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от hymenoptera са развивали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са били избягвани чрез прекратяване на АКЕ- инхибиторното лечение за периода на десенсибилизацията.

АНАФИЛАКТОИДНИ РЕАКЦИИ ПО ВРЕМЕ НА LDL-АФЕРЕЗА

Рядко, пациенти, лекувани с АСЕ 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 терапията с АСЕ инхибитори преди всяка афереза.

ПАЦИЕНТИ НА ХЕМОДИАЛИЗА

Анафилактоидни реакции са наблюдавани при пациенти, подложени на диализа с high-flux мембрани (включително AN 69®) и лекувани същевременно с АКЕ - инхибитори. При тези пациенти би трябвало да се обсъди използването на друг вид диализни мембрани или друг клас антихипертензивни средства.

ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ

При пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, трябва непрекъснато да се осъществява гликемичен контрол през първия месец от лечението с АСЕ инхибитор. (Виж Лекарствени и други взаимодействия, Антидиабетични лекарства)

КАШЛИЦА

При употреба на АКЕ - инхибитор е възможна поява на кашлица, която обикновено е непродуктивна, постоянна и изчезва след спиране на терапията. Кашлицата, предизвикана от АКЕ - инхибитор трябва да се има предвид при диференциалната диагноза.

ХИРУРГИЯ/АНЕСТЕЗИЯ

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

ХИПЕРКАЛИЕМИЯ

При някои пациенти, лекувани с ACE_инхибитори, включително enalapril, са наблюдавани покачвания в нивата на серумния калий. Пациентите, които са в риск от развитие на хиперкалиемия включват тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет или тези, които използват едновременно и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта или тези пациенти, които взимат други лекарства, които водят до повишаване на серумния калий (напр. хепарин). Ако се счита за необходимо едновременното приложение на по-горе посочените лекарства, то тогава се препоръчва редовно проследяване на серумни калий.

ЛИТИЙ

Комбинирането на литий и enalapril по принцип не се препоръчва. (Виж Лекарствени и други взаимодействия).

ЛАКТОЗА

RENITEC 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. RENITEC съдържа по-малко от 200 mg лактоза в една таблетка.

СЕРУМЕН КАЛИЙ (виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия)

УПОТРЕБА ПРИ ДЕЦА

Безопасността и ефективността на RENITEC таблетки са установени при деца с хипертония на възраст от 1 месец до 16 години. Използването на RENITEC таблетки в тази възрастова група е подкрепено с доказателства от достатъчни и добре контролирани клинични изпитвания с RENITEC таблетки при деца и възрастни пациенти, така както и от публикувани данни в литературата за деца (Виж 4.2 Дозировка и начин на употреба).

Във фармакокинетични проучвания с многократно приложение при 40 хипертензивни деца, с изключение на новородени, RENITEC таблетки беше обикновено добре поносим. Фармакокинетиката при орално приложение на enalapril при тези пациенти е подобна и сравнима с историческите стойности при възрастни пациенти.

В клинично проучване, включващо 110 деца с хипертензия на възраст от 6 до 16 години, пациентите с тегло <50 kg получаваха 0.625, 2.5 или 20 mg enalapril дневно и пациенти с тегло равно или повече от 50 kg получаваха 1.25, 5 или 40 mg enalapril дневно. Приемът на enalapril веднъж на ден намали дозозависимо най-ниските стойности на кръвното налягане. Доза-зависимият антихипертензивен ефект на enalapril беше изразен при всички подгрупи (възраст, степен по скалата на Tapner, пол, раса). Обаче, най-ниските изследвани дози, 0.625 mg и 1.25 mg, съответстващи на средно 0.02 mg/kg еднократно дневно, не показаха съществена антихипертензивна ефективност. Максималните изследвани дози бяха 0.58 mg/kg (до 40 mg) еднократно дневно. В това проучване RENITEC таблетки беше обикновено добре поносим.

Профилът на нежеланите лекарствени реакции при деца не се различава от този, наблюдаван при възрастни пациенти.

RENITEC 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.

БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Enalapril не трябва да се прилага през първите три месеца на бременността. Enalapril е противопоказан през второто и третото тримесечие на бременността (виж 4.3 Противопоказания). Когато се открие бременност, лечението с enalapril трябва да се прекрати колкото се може по-бързо (виж 4.6 Бременност и кърмене).

Прилагането на enalapril по време на кърмене не се препоръчва.

ЕТНИЧЕСКИ РАЗЛИЧИЯ

Както и останалите инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, enalapril 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 Лекарствени и други взаимодействия

АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ

Адитивен ефект може да настъпи, когато RENITEC се използва едновременно с други антихипертензивни средства.

СЕРУМЕН КАЛИЙ

При клиничните изпитания серумният калий обикновено се запазва в нормални граници. При хипертоници, лекувани само с RENITEC до 48 седмици, е отбелязано повишаване на калия в серума средно с около 0.2 mEq/l. При пациенти, лекувани с RENITEC и тиазиден диуретик, ефектът на диуретика, свързан със загубата на калий обикновено се смекчава от обратния ефект на enalapril.

Ако RENITEC се употребява успоредно с диуретици, чието действие води до загуба на калий, индуцираната от диуретиците хипокалиемия може да бъде подобрена.

Рискови фактори за развитие на хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици (в това число спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви соли или калий-съдържащи соли заместители.

Употребата на калий-съдържащи препарати, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи соли заместители, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, може да доведе до значително покачване на серумния калий.

Ако едновременната употреба на по-горе посочените средства се налага, те трябва да се употребяват внимателно и при често проследяване на серумния калий.

СЕРУМЕН ЛИТИЙ

Както и при другите лекарства, елиминиращи натрия, клирънсът на лития може да бъде намален. Поради това нивото на серумния литий трябва да се наблюдава внимателно, ако при пациента са назначени литиеви соли.

ТРИЦИКЛИЧНИ АНТИДЕПРЕСАНТИ/ АНХСИОЛИТИЦИ/ АНЕСТЕТИЦИ/ НАРКОТИЧНИ СРЕДСТВА

Едновременното приложение на определени анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с ACE инхибитори може да доведе до по-нататъшно намаляване на кръвното налягане (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба)

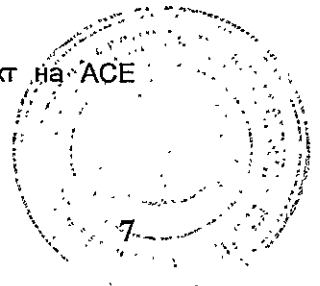
НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА ВКЛЮЧИТЕЛНО СЕЛЕКТИВНИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗА-2 ИНХИБИТОРИ

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективните циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), могат да намалят ефекта на диуретици и други антихипертензивни лекарства. Поради това, антихипертензивния ефект на ACE инхибиторите може да бъде намален от НСПВС, включително селективните COX-2 инхибитори.

При някои пациенти с увредена бъбречна функция, които са лекувани с нестероидни противовъзпалителни средства включително селективни циклооксигеназа-2 инхибитори, едновременната употреба с ACE инхибитори може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти са обичайно обратими.

СИМПАТИКОМИМЕТИЦИ

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на ACE инхибиторите.



АНТИДИАБЕТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

Резултатите от епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното приложение на ACE инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулини, перорални хипогликемични средства) може да предизвика увеличен ефект на намаляване нивото на кръвната захар с риск от хипогликемия. Този феномен може вероятно да се прояви през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

АЛКОХОЛ

Алкохолът повишава хипотинзивния ефект на ACE инхибитори.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВА КИСЕЛИНА, ТРОМБОЦИТИ И β -БЛОКЕРИ

Едновременното прилагане на Enalapril с ацетил салицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици и β -блокери е безопасно.

4.6 Бременност и кърмене

УПОТРЕБА ПРИ БРЕМЕННОСТ

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

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

Подобни странични ефекти върху ембриона и фетуса изглежда не са резултат от интраутеринна експозиция на ACE - инхибитор, в рамките на първия триместър на бременността.

В редките случаи, когато прилагането на ACE - инхибитори по време на бременност се счита крайно наложително, са необходими периодични ултразвукови прегледи за оценка на интраутеринните условия. Ако се установи наличие на олигохидрамнион, RENITEC трябва да бъде спряна веднага, освен ако не се счита животоспасяващ за майката. Пациентките и техните лекари трябва да знаят обаче, че олигохидрамнион може да се появи едва след като фетусът е претърпял необратимо увреждане.

Новородените, чиито майки са приемали RENITEC, трябва много внимателно да бъдат наблюдавани за развитие на хипотензия, олигурия или хиперкалиемия. Enalapril, който преминава през плацентата, може да се отстранява от кръвообращението на новороденото чрез перитонеална диализа с добър клиничен ефект, а теоретично може да се отстрани и чрез обменно кръвопреливане.

УПОТРЕБА ПО ВРЕМЕ НА КЪРМЕНЕ

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране или работи с машини трябва да се има пред вид, че понякога може да се появи замаяване или обща отпадналост. (Виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции)

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при RENITEC включват:

[Много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); не чести (>1/1,000, <1/100); редки (>1/10,000, <1/1,000); много редки (<1/10,000), включително изолирани съобщения.]

Нарушения на кръвна и лимфна система:

не чести: анемия (включително апластична и хемолитична)

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

Нарушения на метаболизъм и хранене:

не чести: хипогликемия (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба, Пациенти с диабет.

Нарушения на нервна система и психични увреждания:

чести: главоболие, депресия

не чести: объркване, сънливост, безсъние, нервност, парестезии, вертиго

редки: нарушен сън, необичайни сънища

Очни нарушения:

много чести: замъглено виждане

Сърдечни и съдови смущения:

много чести: замайване

чести: хипотония, ортостатична хипотония, синкоп, инфаркт на миокарда или мозъчносъдов инцидент, възможна вторична до ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба), болка в гърдите, ритъмни нарушения, стенокардия, тахикардия

не чести: зачервяване на лицето, палпитации, ортостатична хипотония

редки: феномен на Raynaud

Дихателни, торакални и медиастинални нарушения:

много чести: кашлица

чести: задух

не чести: назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм/астма

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

Стомашно-чревни смущения:

много чести: гадене

чести: диария, коремна болка, променен вкус

не чести: остър корем, панкреатит, повръщане, диспепсия, запек, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва

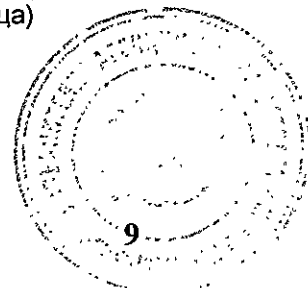
редки: стоматит/афтозни улцерации (язви), глосит

много редки: интестинален ангиоедем

Чернодробни и жлъчни нарушения:

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

Нарушения на кожа и подкожна тъкан:



чести: обрив, повишена чувствителност/ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотис и/или ларинкса са били докладвани (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

не чести: диафореза, сърбеж, уртикария, алоpecia

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

Бъбречни и уринарни нарушения:

не чести: бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия

редки: олигурия

Нарушения на репродуктивните органи и млечната жлеза:

не чести: импотентност

редки: гинекомастия

Общи смущения и такива свързани с мястото на прилагане:

много чести: астения

чести: умора

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

Лабораторни:

чести: хиперкалиемия, повишен серумен креатинин

не чести: повишена кръвна урея, хипонатриемия

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

4.9 Предозиране

Има ограничени сведения относно предозиране при хора. Най-важните симптоми, свързани с предозиране, са: изразена хипотензия, започваща около 6 часа след приемането на таблетките, придружена с блокада на ренин-ангиотензиновата система и ступор. Има съобщения за 100 до 200 пъти по-високи серумни нива на enalaprilat след приемане на 300 mg респективно 440 mg enalapril, в сравнение с обичайно наблюдаваните след терапевтично дозиране.

Enalapril може да бъде отстранен от кръвообръщението чрез хемодиализа.

Препоръчаното лечение при предозиране е прилагане на интравенозна инфузия с изотоничен физиологичен разтвор. Ако е налична, инфузия с ангиотензин II може да бъде от полза. Ако приемането на препарата е станало скоро, може да се предизвика повръщане. Enalaprilat може да бъде отстранен от кръвообращението и чрез хемодиализа. (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба Пациенти на хемодиализа).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

RENITEC (enalapril maleate, MSD) е малеатна сол на enalapril, дериват на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин конвертирацията ензим (АКЕ) е пептидил дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I до пресорната субстанция ангиотензин II. След абсорбцията, enalapril се хидролизира до enalaprilat, който инхибира ангиотензин-конвертирацията ензим (АКЕ). Инхибицията на АКЕ 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.

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

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

Приема на RENITEC 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 RENITEC не би трябвало да се свързва с рязко увеличаване на кръвното налягане.

Ефективно инхибиране на ACE активността обикновено настъпва на 2-ия до 4-ия час след орален прием на единична доза enalapril. 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 RENITEC, имаше увеличаване на бъбречния кръвен ток; нивото на гломерулната филтрация беше непроменено. Нямахме 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 enalapril беше наблюдавано намаление на албуминурията и на екскрецията с урината на IgG и общ белтък.

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

Лечението с RENITEC е свързано с благоприятен ефект върху фракциите на плазмените липо-протеини и благоприятен или липсващ ефект върху нивата на общия холестерол.

При пациенти със сърдечна недостатъчност на терапия с дигиталисови глюкозиди и диуретици, лечението с RENITEC беше свързано с намаляване на периферната резистентност и кръвно налягане. Сърдечният ударен обем се увеличи, докато сърдечната честота (обичайно висока при пациенти със сърдечна недостатъчност) се намали. Подобриха се физическата активност и тежестта на сърдечна недостатъчност, измервана спрямо критериите на New York Heart Association (NYHA). Тези ефекти продължиха по време на хроничната терапия.

При пациенти с лека до умерено тежка сърдечна недостатъчност, enalapril забави 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 enalapril. 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 асимптомна дисфункция на лявата камера са били включени в рандомизирана профилактична група. Обединените резултати показват един средно понижан риск от развитие на сериозни исхемични инциденти. Enalapril понижава честотата на миокардния инфаркт и намалява броя на хоспитализациите по повод нестабилна angina pectoris при пациенти с дисфункция на лявата камера.

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Оралният enalapril се абсорбира бързо, с пикови серумни концентрации на enalapril, настъпващи в рамките на първия час. На базата на откриването в урината, степента на абсорбция на enalapril от таблетките е приблизително 60%.

След абсорбцията, оралният enalapril бързо и продължително се хидролизира до enalaprilat, мощен инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни пикови серумни концентрации на enalaprilat настъпват около 4-ия час след оралната доза от таблетките enalapril. Отделянето на enalaprilat е първично през бъбреците. Ефективното време на полуотделяне за кумулацията на enalaprilat, следваща многократен орален прием на enalapril е 11 часа. Абсорбцията на оралния RENITEC не се влияе от наличието на храна в гастро-интестиналния тракт.

Разпределение

Свързването на enalaprilat 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 enalaprilat 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 enalapril преминава трудно кръвно-мозъчната бариера, ако не и въобще; enalaprilat не навлиза в мозъка.

Биотрансформация

С изключение на конверсията в enalaprilat, липсват доказателства за значителен метаболизъм на enalapril'a.

Елиминиране

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

Характерни особености при пациента

Enalaprilat може да се премахне от циркулацията чрез хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

ENALAPRIL MALEATE

Токсичността на enalapril е изследвана при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Това вещество има ниска остра токсичност. Оралната LD50 при мишки и плъхове е приблизително 2000 mg/kg.

Подчертано потенциране на токсичността е наблюдавана при плъхове, приемащи 90 mg/kg enalapril 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 ДАННИ6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

съставки в 1 таблетка	5 mg	10mg	20mg
Sodium bicarbonate	2.5 mg	5.0 mg	10.0 mg
Lactose	198.1 mg	164.1 mg	153.9 mg
Corn starch	22.8 mg	22.0 mg	22.0 mg
Pregelatinized starch	5.1 mg	2.2 mg	2.2 mg
Mapico red 347(Red Ferric Oxide)	–	0.5 mg	0.05 mg
Mapico yellow 1000 (Yellow Ferric Oxide)	–	–	0.13 mg
Magnesium stearate	0.9 mg	1.0 mg	1.1 mg

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Таблетките RENITEC се съхраняват при температура под 25° C.

6.5 Данни за опаковката

RENITEC (enalapril maleate, MSD) се предлага в опаковки от 28 (4 блистера x 7 таблетки) и 14 (2 блистера x 7 таблетки) таблетки по 5 mg, 10 mg и 20 mg.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални инструкции за употреба и манипулиране.

7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme IDEA INC. – ШВЕЙЦАРИЯ

Schaffhauserstrasse 136

8152 Glattbrugg

Switzerland

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

20010651 (5 mg), 20010650 (10mg), 20010652 (20 mg)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)

16/12/1988 (18/06/2001)

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Август 2005 г.

