

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

RENITEC[®]
(РЕНИТЕК)
(enalapril maleate, MSD)



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

RENITEC® 5mg, 10mg и 20mg таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВТаблетките Renitec съдържат 5 mg, 10mg и 20mg еналаприл малеат (*enalapril maleate*).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

RENITEC е показан за лечение на:

1. Всички степени на есенциална хипертония.

- При използване за лечение на деца, вж 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:

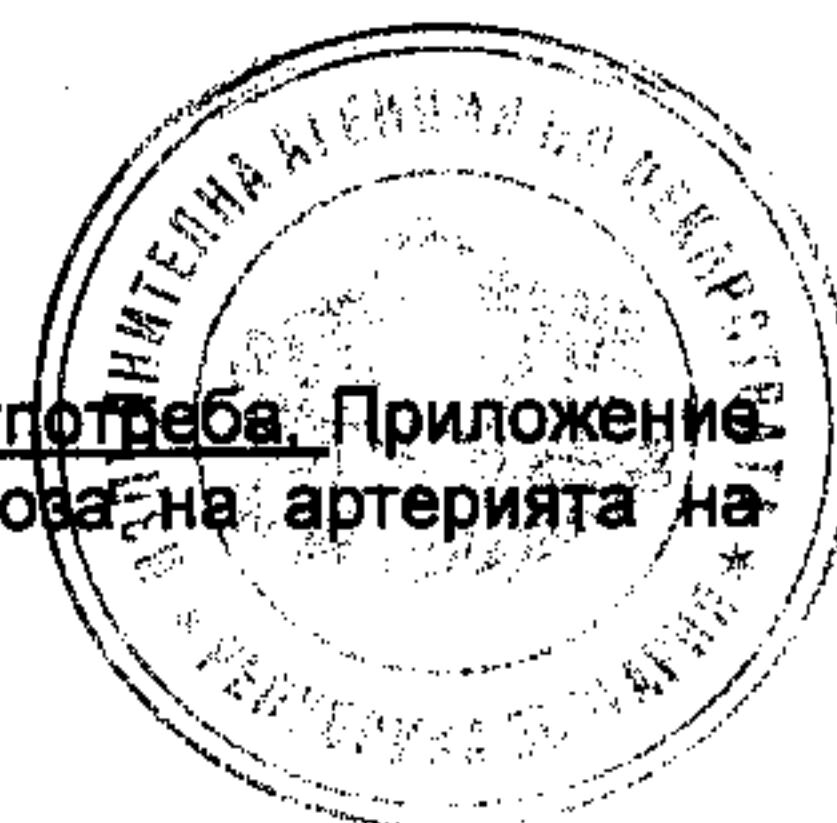
4. Профилактика при пациенти със сърдечна недостатъчност. *

- 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

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

* вж 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	3873-4,5 19.12.08
Одобрено:	



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 дигитали сови 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 kg (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.

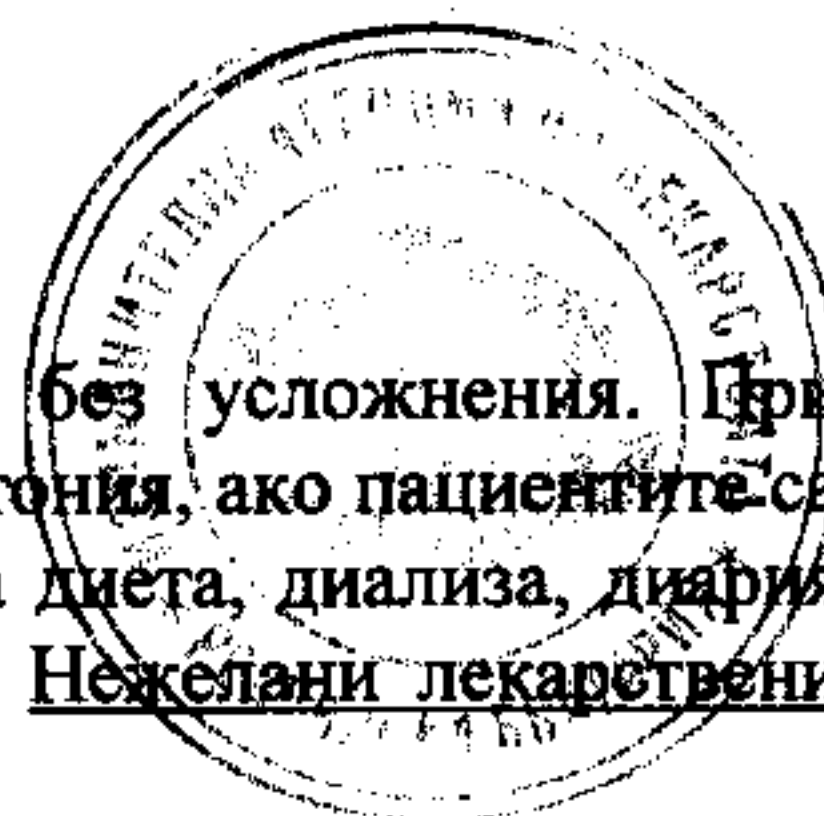
4.3 Противопоказания

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 предупреждения и предпазни мерки при 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



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

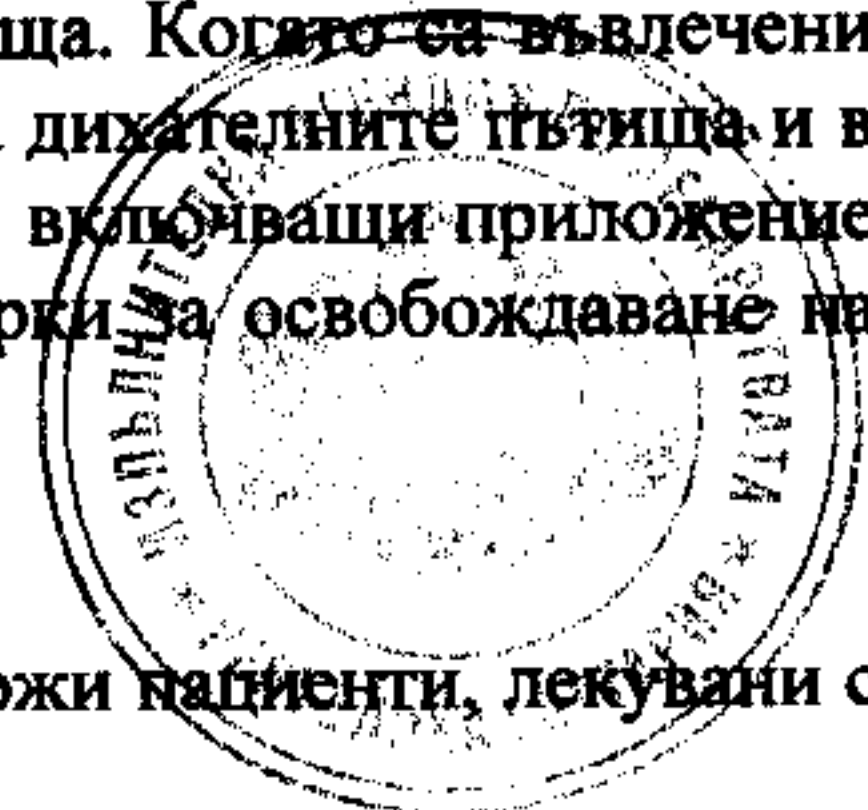
При пациенти на ACE инхибитори се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения се развива рядко. Enalapril трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с alloripinol 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 enalapril 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, усните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с ACE - инхибитори, включително RENITEC, има малко съобщения. В този случай RENITEC трябва да бъде спряно 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 въввлечени 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 adrenalin (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.



Ако е строго наложителна съпътстваща употреба на RENITEC с кое да е от горе-споменатите средства, то те трябва да се използват внимателно и при редовно следене на нивата на калий в серума.

ХИПОГЛИКЕМИЯ

Пациенти-диабетици, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, които започват взимане на ACE инхибитор трябва да бъдат предупреждавани да следят редовно за хипогликемия, особено по време на първия месец на комбинирана терапия. (виж 4.5 лекарствени и други взаимодействия).

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.

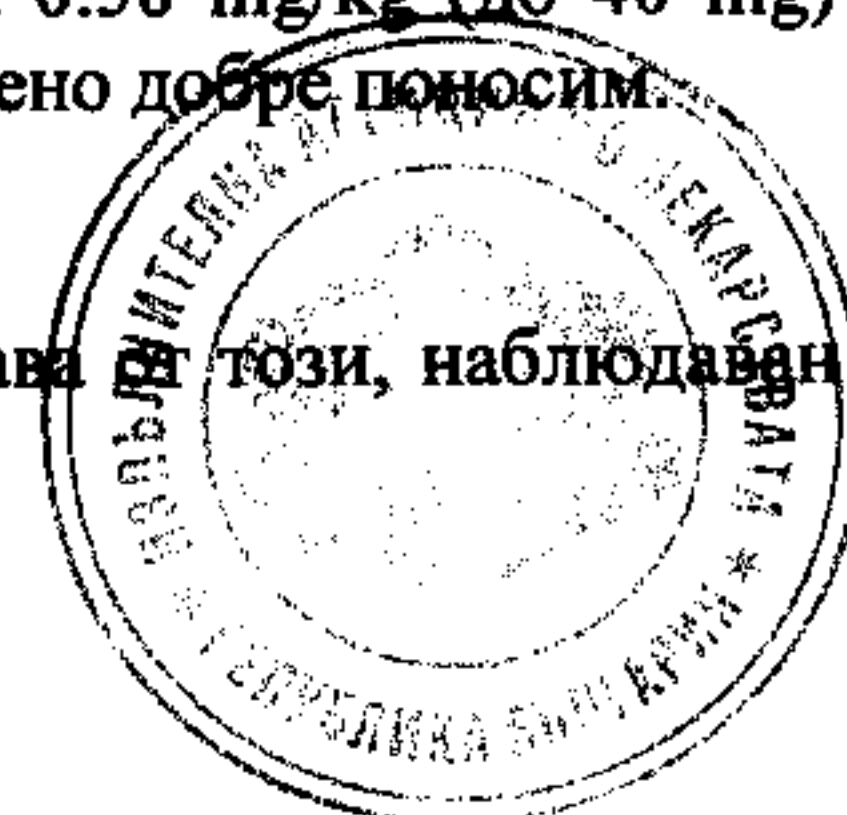
УПОТРЕБА ПРИ ДЕЦА

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. Дозозависимият антихипертензивен ефект на enalapril беше изразен 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 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.



АНТИДИАБЕТНИ

Епидемиологични проучвания предполагат, че комбинираното приемане на АСЕ инхибитори с антидиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства), може да причини повишен ефект на понижаване на глюкозата в кръвта с риск от хипогликемия. Този феномен изглежда се проявява по-често през първите седмици на комбинирано лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, контролът на нивото на глюкоза трябва да бъде стриктно следено за хипогликемия, особено през първия месец на лечение с АСЕ инхибитори.

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/ АНКСИОЛИТИЦИ/ АНЕСТЕТИЦИ/ НАРКОТИЧНИ СРЕДСТВА

Едновременното приложение на определени анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ 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 (СОХ-2 инхибитори), могат да намалят ефекта на диуретици и други антихипертензивни лекарства. Поради това, антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите може да бъде намален от НСПВС, включително селективните СОХ-2 инхибитори.

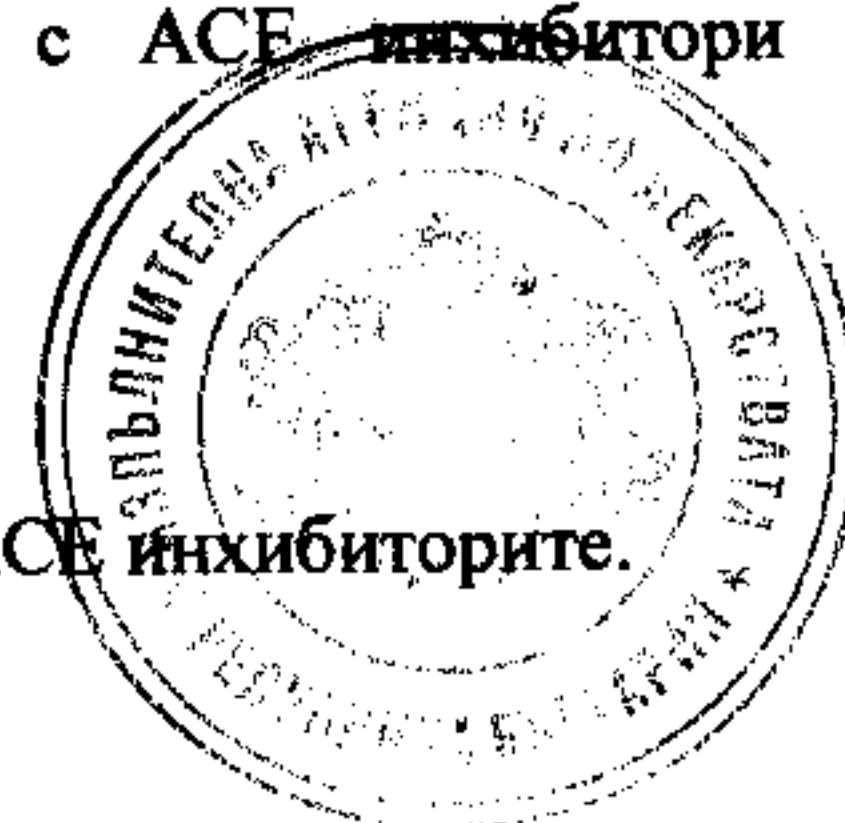
При някои пациенти с увредена бъбречна функция (възрастни пациенти или пациенти с намален циркулиращ обем, включително и тези на диуретична терапия), които са лекувани с нестероидни противовъзпалителни средства включително селективни циклооксигеназна-2 инхибитори, едновременната употреба на ангиотензин II рецептор антагонисти или АСЕ инхибитори може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти са обичайно обратими.

ЗЛАТО

Нитритни реакции (симптоми включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и ниско кръвно налягане) са били рядко докладвани при пациенти на лечение с инжекционна форма съдържаща злато (sodium aurothiomalate) и съпътстваща терапия с АСЕ инхибитори включително и lisinopril.

СИМПАТИКОМИМЕТИЦИ

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.



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); нечести (>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:

нечести: анемия (включително апластична и хемолитична)

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

Нарушения на метаболизъм и хранене:

нечести: хипогликемия. Съобщавани са случаи на хипогликемия при пациенти с диабет на перорална антидиабетна терапия или на инсулин (виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия. Пациенти с диабет)

Нарушения на нервна система и психични увреждания:

чести: главоболие, депресия

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

редки: нарушен сън, необичайни сънища

Очни нарушения:

много чести: замъглено виждане

Сърдечни и съдови смущения:

много чести: замаяване

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

нечести: зачервяване на лицето, палпитации, ортостатична хипотония

редки: феномен на Raynaud

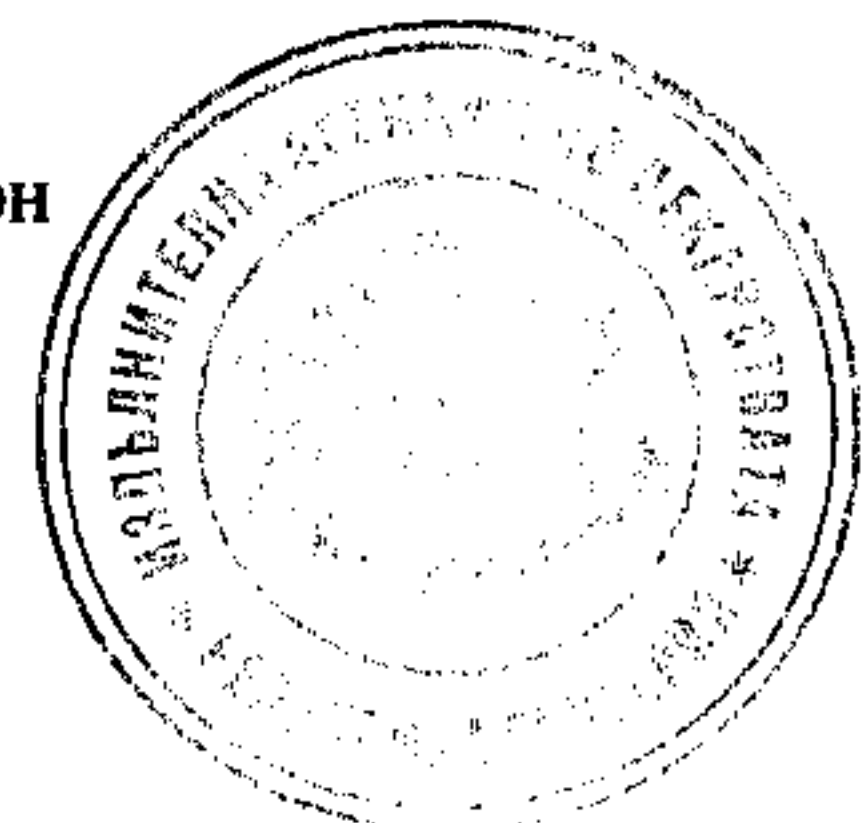
Нарушения на ендокринната система

Много редки: синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон

Дихателни, торакални и медиастинални нарушения:

много чести: кашлица

чести: задух



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 кръвообращението 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 препаратa 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 СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

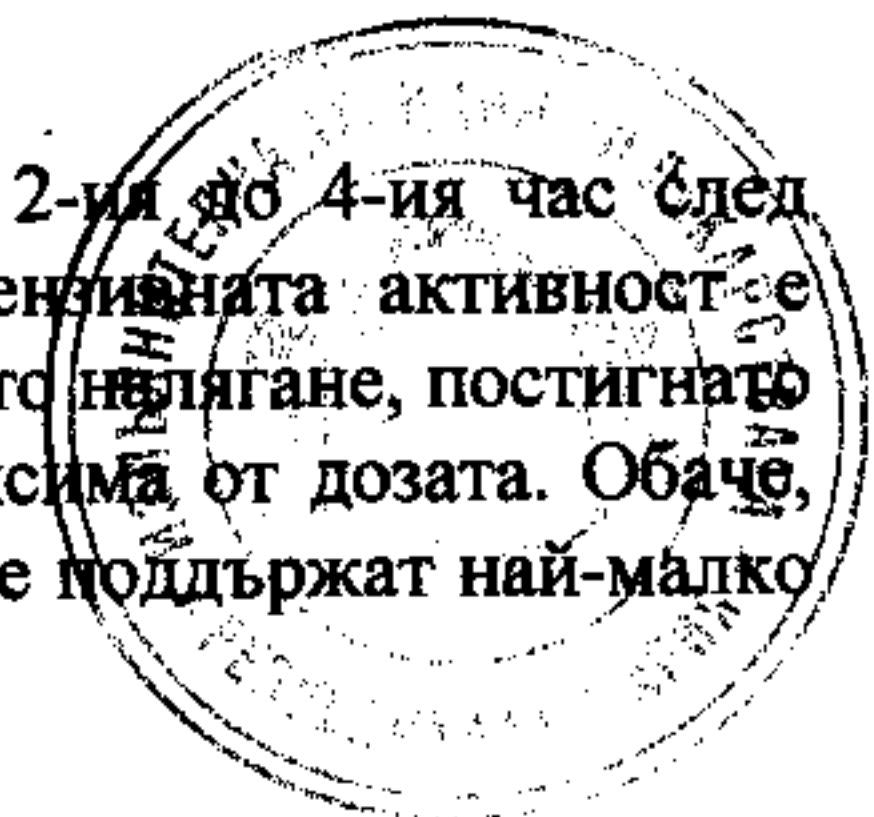
ACE е идентичен на кининаза II. Така, RENITEC може също да блокира разграждането на брадикинин, мощен вазодепресорен пептид. Обаче, ролята на този ефект на RENITEC в терапевтично отношение остава да се изясни.

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 се наблюдава 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 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 гастроинтестиналния 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.



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. "Н. Вапцаров" № 55

ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2, София

България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2008 г.

