

Код на продукта	20010806 / 22.06.06
Одобрено	73 / 02.11.2009

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 6232 / 19.11.2009

**RENAPRIL  
РЕНАПРИЛ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

RENAPRIL 5 mg tablets  
РЕНАПРИЛ 5mg таблетки

RENAPRIL 10 mg tablets  
РЕНАПРИЛ 10mg таблетки

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Активно вещество в една таблетка: еналаприлов малеат (*enalapril maleate*) 5 mg и 10 mg

Помощни вещества: за пълния списък на помощните вещества вж. 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки.

Описание:

Renapril 5 mg - кръгли плоски таблетки с диаметър 7 mm и делителна черта от едната страна, с бял или почти бял цвят.

Renapril 10 mg. - кръгли плоски таблетки с диаметър 8 mm и делителна черта от едната страна, с бял или почти бял цвят.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Терапевтични показания**

Renapril е показан за лечение на:

- Есенциална хипертония – като монотерапия или в състава на комбинираното лечение.
- Някои типове реноваскуларна хипертония (виж. 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).
- Хронична сърдечна недостатъчност (симптоматична) – в състава на комбинираната терапия.

Renapril е показан също така и за:

Профилактика при асимптомни пациенти с дисфункция на лява камера (фракция на изтласкване  $\leq 35\%$ ) с цел забавяне развитието на изявена сърдечна недостатъчност.

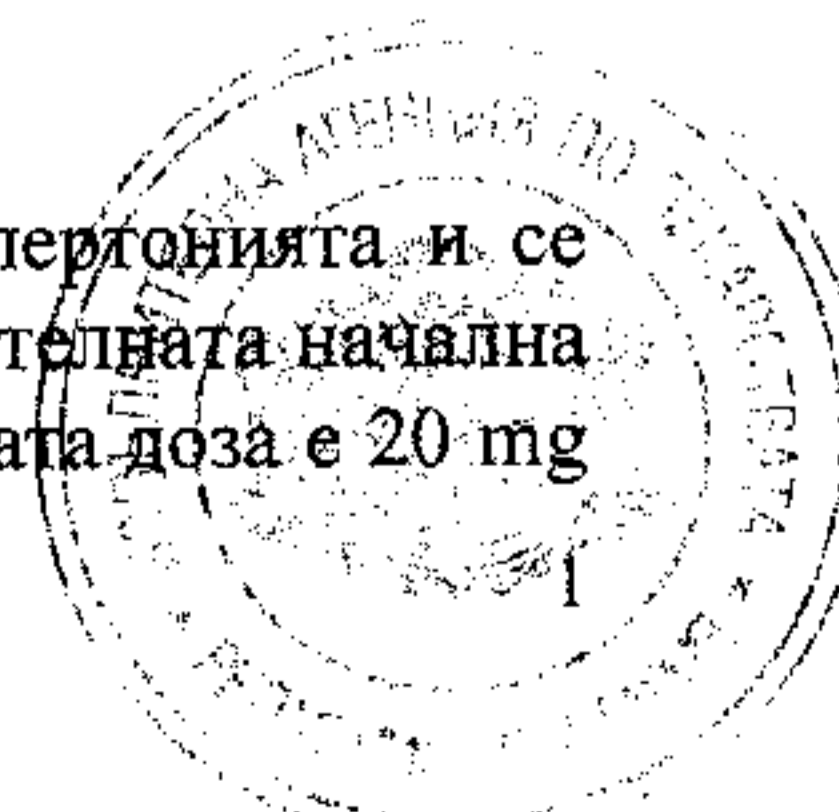
**4.2. Дозировка и начин на приложение**

По лекарско предписание!

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

*Есенциална хипертония:*

Началната доза е 10 до 20 mg в зависимост от степента на хипертонията и се приема веднъж дневно. При лека степен на хипертония препоръчителната 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.

#### *Реноваскуларна хипертония*

Тъй като бъбречната функция и артериалното налягане при такива пациенти могат да бъдат особено чувствителни към ACE инхибиране, терапията би трябвало да започне с по-ниски дози – 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.

#### *Съпътстваща диуретична терапия при хипертония:*

В случаи на предхождащо лечение с диуретици може да се появи симптоматична хипотония след приемане на първата доза Renapril. Препоръчва се особено внимание към такива пациенти, най-вече поради това, че те могат да бъдат с нарушен водно-солеви баланс. При тях приемането на диуретик трябва да бъде преустановено 2-3 дни преди началното приложение на Renapril. Ако това не е възможно, началната дневна доза в тези случаи не бива да надвишава 5 mg или по-малко, като е желателно медицинско наблюдение в хода на терапията до постигане на трайно стабилизиране на артериалното налягане. След това дозата трябва да се адаптира в съответствие с нуждите на пациента.

#### *Дозирание при болни с бъбречна недостатъчност:*

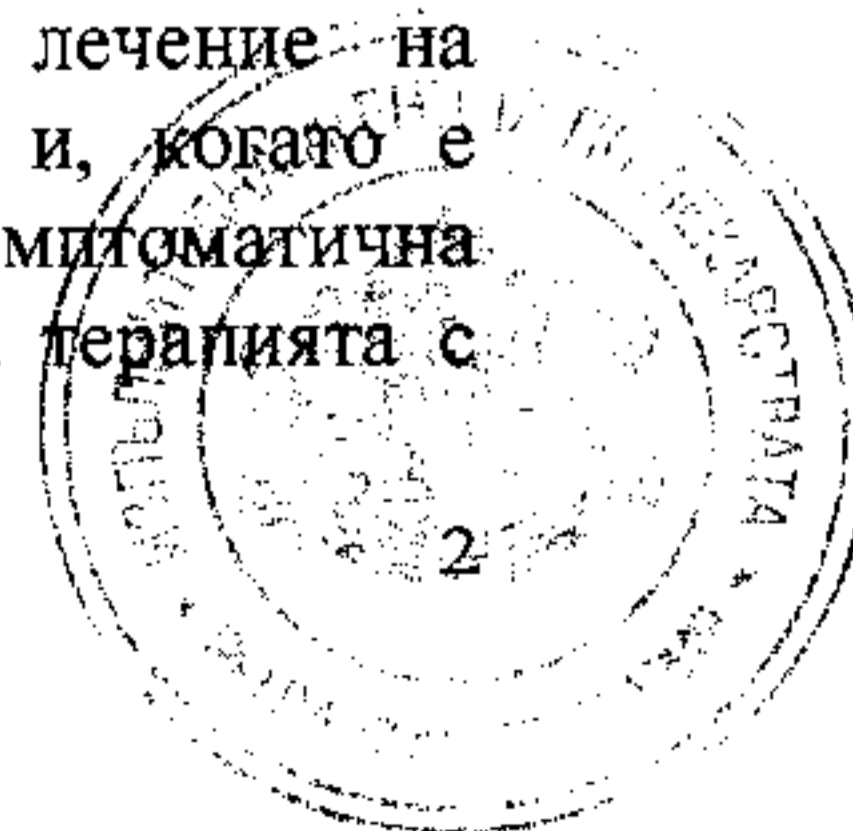
При пациенти с увредена бъбречна функция терапията започва с по-ниска доза и/или при удължени интервали между приемите, като това се съобразява с креатининовия клирънс и се провежда при чест физикален и лабораторен контрол.

Бъбречен статус	Креатининов клирънс ml/min	Начална дневна 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 налагащо диализа)	≤ 10 ml/min	2.5 mg в дните на диализа*

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

#### *Хронична сърдечна недостатъчност/Асимптоматична дисфункция на лявата камера:*

Началната доза Renapril при пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност или асимптоматична дисфункция на лявата камера е 2.5 mg един път дневно и тя трябва да се прилага под строг медицински контрол за оценка на началния ефект върху кръвното налягане. Renapril може да се използва за лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност, обичайно с диуретици и, когато е подходящо, с дигиталисови гликозиди. При отсъствие на симптоматична хипотония или след ефективното ѝ овладяване, след започване на терапията с



Renapril при сърдечна недостатъчност, дозата трябва да се увеличава постепенно до достигане на обичайна 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. Артериалното налягане и бъбречната функция трябва да бъдат проследявани внимателно като преди, така и след започване на лечението с Renapril, поради съобщения за развитие 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 терапията с Renapril. Появата на хипотония след прилагане на начална доза Renapril не означава, че хипотония ще възникне при по-нататъшната терапия с Renapril и не налага прекратяване на започнатото лечение. Необходимо е също така да бъде проследявано нивото на серумния калий.

#### *Деца:*

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

Renapril не се препоръчва при новородени и при деца с ниво на гломерулна филтрация  $<30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , поради липса на данни за ефективност и безопасност при тази група пациенти.

### **4.3. Противопоказания**

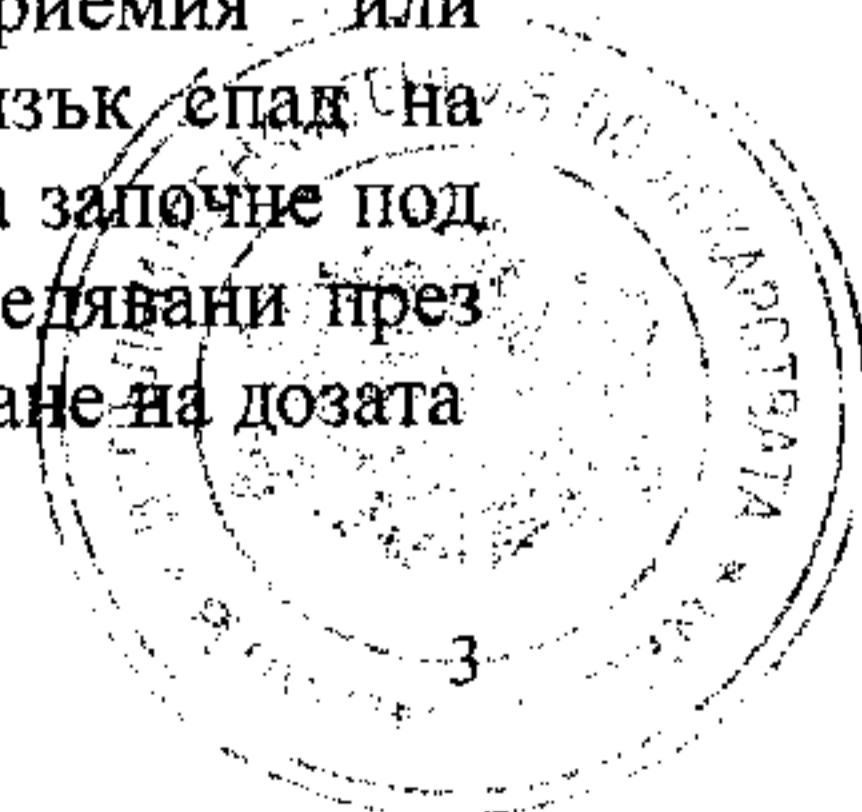
Renapril е противопоказан при:

- свръхчувствителност към еналаприл малеат, към някое от помощните вещества или към други ACE-инхибитори;
- анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предхождаща терапия с ACE-инхибитори;
- вроден или идиопатичен ангиоедем;
- *втори и трети триместър на бременността (виж т 4.4 и 4.6).*

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### *Симптоматична хипотония:*

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена форма на хипертония. Като възможна причина за това явление се считат солеви или обемен дефицит, терапия с мощни диуретици, пациенти на хемодиализа. Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност с 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. Поради риск от внезапен рязък спад на артериалното налягане при тези групи пациенти, терапията трябва да започне под лекарско наблюдение. Необходимо е тези пациенти да бъдат проследявани през първите две седмици от лечението, както и при налагащо се увеличаване на дозата



Подобно поведение се прилага и при пациенти страдащи от исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които резкият спад на артериалното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или до мозъчно-съдов инцидент. В случай на поява на рязък спад на артериалното налягане е необходимо пациентът да се постави в хоризонтално положение и при нужда да се приложи интравенозно физиологичен разтвор. Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за продължаване на лечението с Renapril в адекватна доза.

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

*Аортна стеноза/Хипертрофична кардиомиопатия:*

АСЕ-инхибиторите трябва да се използват внимателно при пациенти с обструкция на изходния кръвоток на лява камера, като не е желателно тяхното приложение при хемодинамично значима обструкция.

*Нарушена бъбречна функция:*

При някои пациенти, след започване на терапия с АСЕ инхибитори, хипотонията може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция. В такива случаи има съобщения и за настъпване на остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима. Поради това при пациенти с бъбречна недостатъчност може да се наложи редуциране на дозата и/или намаляване на честотата на приложение на Renapril.

Възможно е незначително и преходно повишение на азотните тела в кръвта при хипертоници с предшестващо, но неизявено бъбречно увреждане, което се среща по-често, ако Renapril се прилага съвместно с диуретик. При тези пациенти е възможно да се наложи корекция на дозата, както и преустановяване на диуретичната терапия.

*Реновазална хипертония/стеноза на бъбречна артерия*

Съществува риск от развитие на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с реновазална хипертония и налична билатерална стеноза на бъбречните артерии или артериална стеноза на единствен бъбрек при лечение с еналаприл. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствен лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

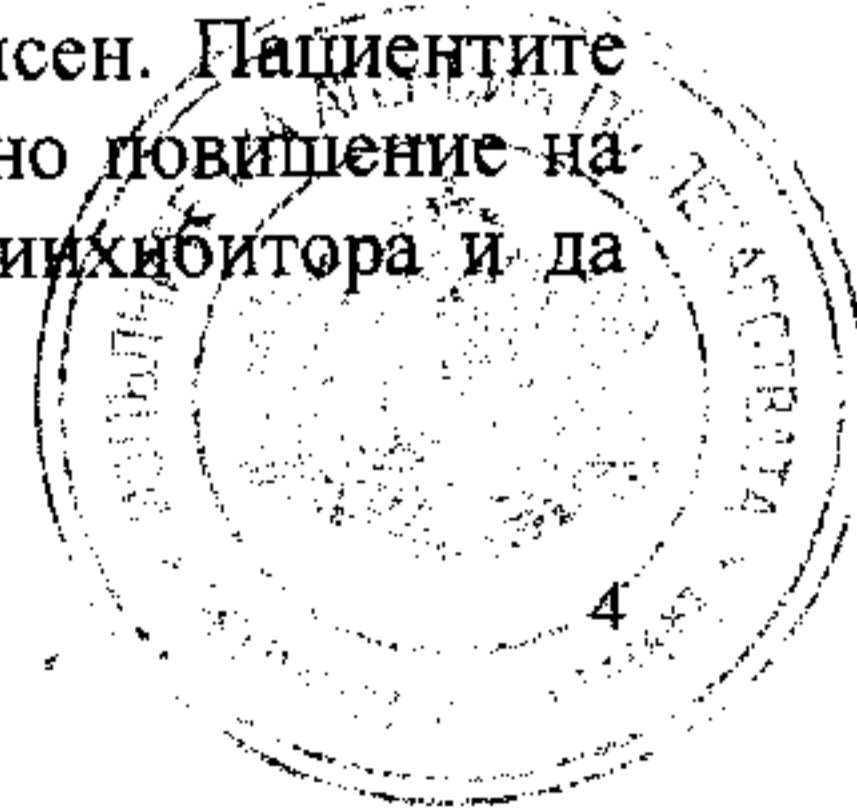
*Бъбречна трансплантация:*

Няма опит по отношение приложението на Renapril при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация. По тази причина лечение с Renapril не се препоръчва.

*Чернодробна недостатъчност:*

Рядко АСЕ инхибиторите са били свързани със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресиране до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) фатален изход. 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 инхибитора и да получат подходящо лекарско проследяване след това.

*Неутропения/Агранулоцитоза:*



При пациенти, лекувани с 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 уведомени, че следва да съобщават всяка проява на инфекция.

*Свърхчувствителност/Ангиоедем:*

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса е наблюдаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, в това число с еналаприл. В тези случаи лечението се преустановява и се прилага подходяща терапия. В случаи на ограничен оток само на лицето и устните се използват антихистаминови средства за повлияване на симптомите.

Ангиоедем, прогресиращ до оток на ларинкса е живото-заstrашаващо усложнение. При оток с ангажиране на езика, глотиса или ларинкса е необходима незабавна терапия: подкожно прилагане на разтвор на адреналин (0,3 до 0,5 ml - 1:1000) и/или предприемане на необходимите мерки за освобождаване на дихателните пътища.

Съществува повишен риск за развитие на ангионевротичен оток в хода на лечението с еналаприл при пациенти с анамнеза за предхождащ ангиоедем от друг произход.

Чернокожите пациенти са с повишен риск от развитие на ангиоедем при лечение с АСЕ инхибитори в сравнение с тези от бялата раса.

*Анафилактични реакции при десензибилизация:*

При пациенти получаващи АСЕ инхибитори по време на десензибилизираща терапия с hymenoptera могат да се развият животозаstrашаващи анафилактични реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати, като терапията с АСЕ инхибитори временно се прекрати.

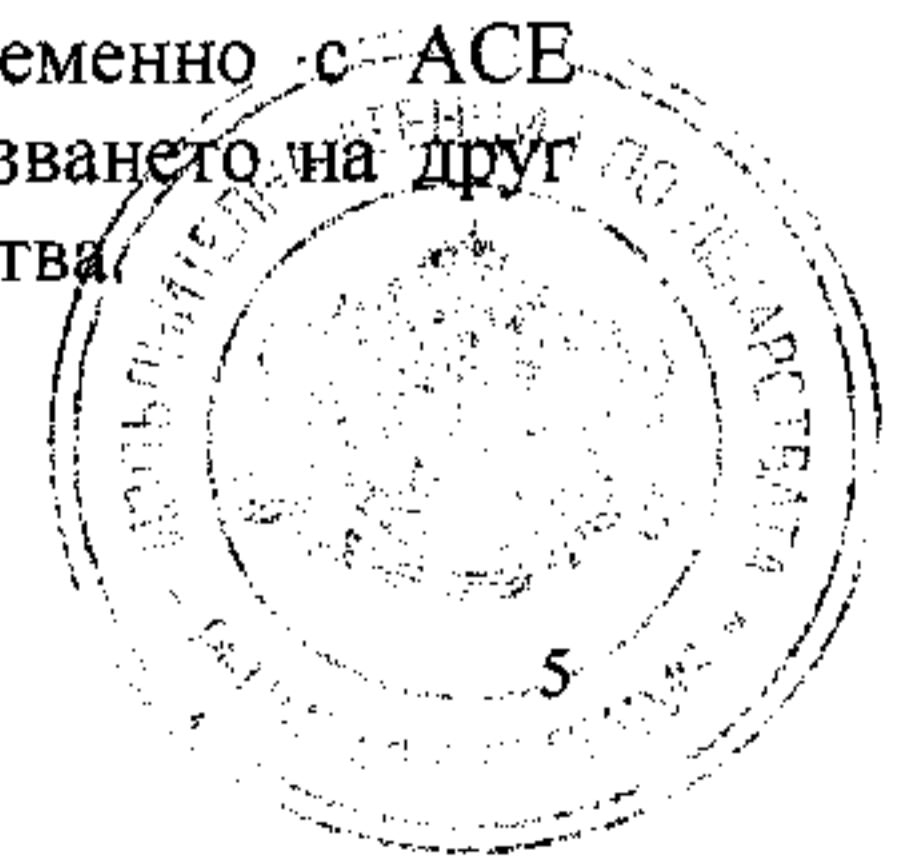
*Анафилактични реакции по време на LDL-афереза:*

Рядко, пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, получават животозаstrашаващи анафилактични 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:*

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

*Кашлица:*



При лечение с АСЕ инхибитори е възможна появата на кашлица. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, продължителна и изчезва след преустановяване на лечението.

#### *Хирургия и анестезия:*

Възможна е появата на хипотония при пациенти, подложени на големи хирургични интервенции и лекувани с еналаприл. Това се дължи на блокиране на вторичното образуване на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин по време на големи хирургични операции и/или провеждането на анестезия с медикаменти които могат да предизвикат хипотония. При настъпила хипотония по този механизъм тя може да се коригира с увеличаване на обема.

#### *Хиперкалиемия:*

При лечение с АСЕ инхибитори, особено при налична бъбречна и/или сърдечна недостатъчност, може да се установи хиперкалиемия. В повечето случаи това са еднократно измерени стойности, които спонтанно се нормализират, въпреки продължаването на терапията. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет, едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви продукти и/или калий-съдържащи заместители на готварска сол, които трябва да се употребяват предпазливо в комбинация с еналаприл.

#### *Хипогликемия:*

Пациенти-диабетици лекувани с перорални хипогликемизиращи средства или инсулин, които започват терапия с АСЕ инхибитор, трябва да бъдат предупреждавани да следят редовно за хипогликемия, особено по време на първия месец на комбинирана терапия.

#### *Литий:*

Комбинирането на литий и еналаприл по принцип не се препоръчва (виж т. 4.5).

#### *Етнически различия*

Както и останалите АСЕ инхибитори, еналаприл е по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи, най-вероятно поради високата честота на разпространение на ниско ренининова хипертония при чернокожите.

#### *Бременност*

*Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Ако все пак терапията с АСЕ инхибитор се смята за наложителна, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на друго алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е необходимо се започне алтернативно лечение (виж т. 4.3 и 4.6).*

#### *Лактоза:*

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.



#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### *Антихипертензивни лекарствени продукти*

При едновременна употреба на еналаприл с други продукти, понижаващи кръвното налягане взаимно се усилва техния ефект.

##### *Калиеви добавки и калий-задържащи диуретици:*

Използването на калий-задържащи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол едновременно с еналаприл може да повиши риска от развитие на хиперкалиемия. Необходимо е внимателно мониториране на серумния калий.

##### *Диуретици:*

Приложението на диуретици засилва антихипертензивния ефект на еналаприл. Възможен е рязък спад на артериалното налягане в началото на лечението с еналаприл при пациенти, лекувани с диуретици.

Хипотензивните ефекти на еналаприл могат да бъдат предотвратени, ако се преустанови лечението с диуретик или ако се повиши приема на сол в началото на лечението. Ако е необходимо да се продължи лечението с диуретик се започва терапия с намалена доза еналаприл под лекарско наблюдение.

##### *Антидиабетични лекарствени продукти:*

Има данни, че комбинираното приложение на АСЕ инхибитори с антидиабетични средства (инсулин, перорални хипогликемични средства), може да причини повишен ефект на понижаване на глюкозата в кръвта с риск от хипогликемия. Този феномен се проявява по-често през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с диабет, лекувани с перорални хипогликемични средства или инсулин, контролът на кръвната глюкоза трябва да бъде стриктно следено, особено през първия месец на лечение с АСЕ инхибитор.

##### *Литий:*

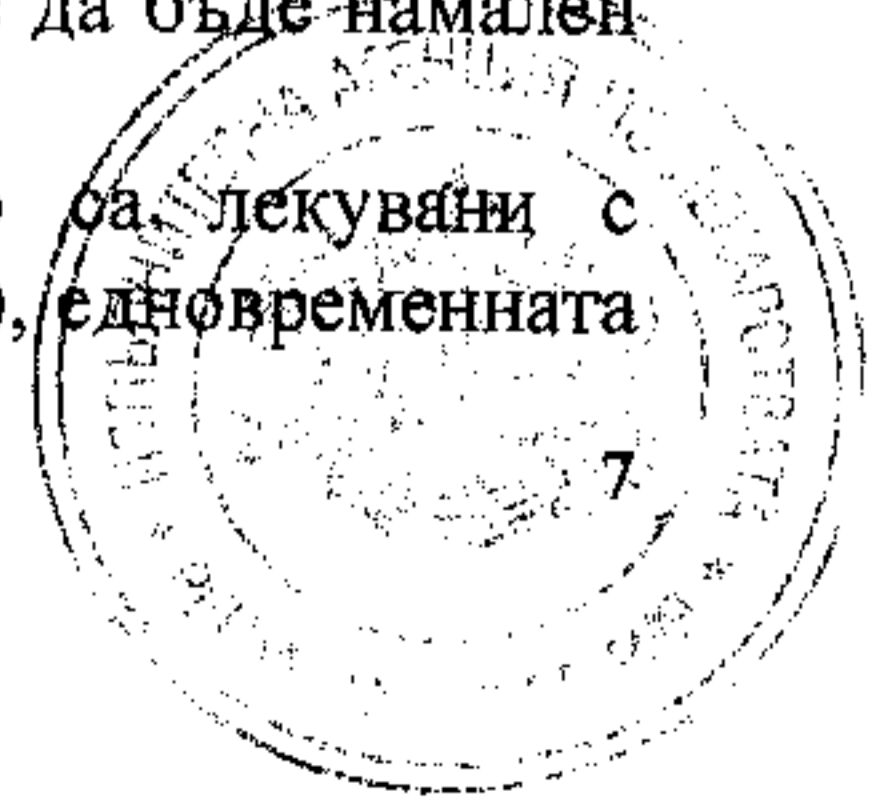
АСЕ-инхибиторите намаляват бъбречната екскреция на литий и увеличават риска от литиева интоксикация. Ефектите на литиева токсичност са обратими след преустановяване на лечението с еналаприл. При едновременно приложение на литиеви продукти и еналаприл е необходимо често проследяване на серумното ниво на лития.

*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.

*Нестероидни противовъзпалителни средства, включително селективни циклооксигеназа-2 инхибитори:*

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективните циклооксигеназа-2 инхибитори (СОХ-2 инхибитори), могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите може да бъде намален от НСПВС, включително селективните СОХ-2 инхибитори.

При някои пациенти с увредена бъбречна функция, които са лекувани с нестероидни противовъзпалителни (аспирин, индометацин и др.), едновременната



употреба с АСЕ инхибитори може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими.

*Злато:*

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

*Симпатикомиметици:*

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

*Алкохол:*

Алкохолът повишава хипотензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

*Бременност:*

*Употребата на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказна (вж. 4.3 и 4.4).*

*Епидемиологичните данни относно тератогенния риск вследствие приложение на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но все пак не може да се изключи известно повишение на този риск. При пациентките, при които продължаване на започнатото лечение с АСЕ-инхибитор се смята за наложително е необходимо, при планиране на бременност да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение*

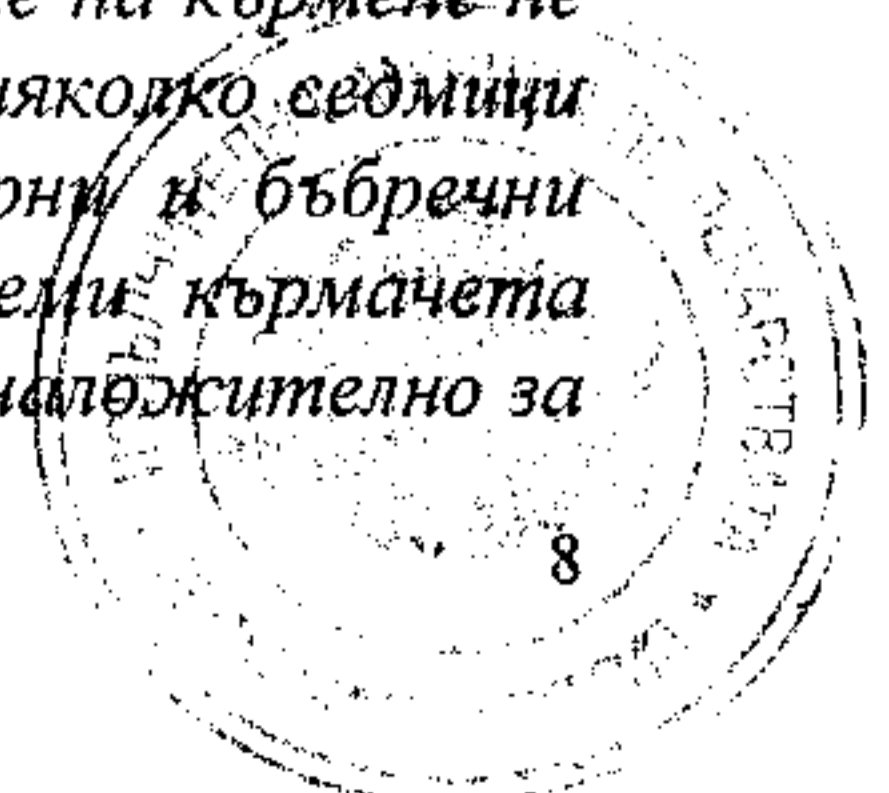
*Приложението на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, хипоплазия на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. 5.3).*

*Ако се установи експозиция на АСЕ-инхибитори от началото на втория триместър на бременността, е препоръчително ултразвуково изследване за проследяване на бъбречната функция и черепа.*

*Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония (вж. 4.3 и 4.4).*

*Употреба по време на кърмене*

*Ограничените фармакокинетични данни демонстрират много ниски концентрации в майчиното мляко (вж. 5.2). Въпреки, че тези концентрации вероятно са клинично незначими, употребата на Renapril по време на кърмене не се препоръчва при преждевременно родени деца и през първите няколко седмици след раждането, поради потенциален риск от кардиоваскуларни и бъбречни ефекти и поради недостатъчния клиничен опит. При по-големи кърмачета употребата на Renapril 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**

В началото на лечението с Reparil може да се наблюдава временно поява на отпадналост и замайване, което да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

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

Нежеланите лекарствени реакции, които е възможно да се наблюдават при употреба на Reparil са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10000, <1/1000), много редки (<1/10 000), включително изолирани съобщения.

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система:*

Нечести: анемия (включително апластична и хемолитична).

Редки: неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопения, агранулоцитоза, потискане на костния мозък, левкопения, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания.

##### *Нарушения на метаболизма и храненето:*

Нечести: хипогликемия.

##### *Нарушения на нервната система и психични нарушения:*

Чести: главоболие, депресия.

Нечести: объркване, сънливост, безсъние, нервност, парестезии, вертиго.

Редки: нарушение на съня, необичайни сънища.

##### *Очни нарушения:*

Много чести: замъглено виждане.

##### *Нарушения на ухото и лабиринта:*

Нечести: шум в ушите.

##### *Сърдечни и съдови нарушения:*

Много чести: замайване.

Чести: хипотония, ортостатична хипотония, синкоп, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент, възможна вторична до ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск, болка в гърдите, ритъмни нарушения, стенокардия, тахикардия.

Нечести: зачервяване на лицето, палпитации.

Редки: феномен на Raynaud.

##### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:*

Много чести: кашлица.

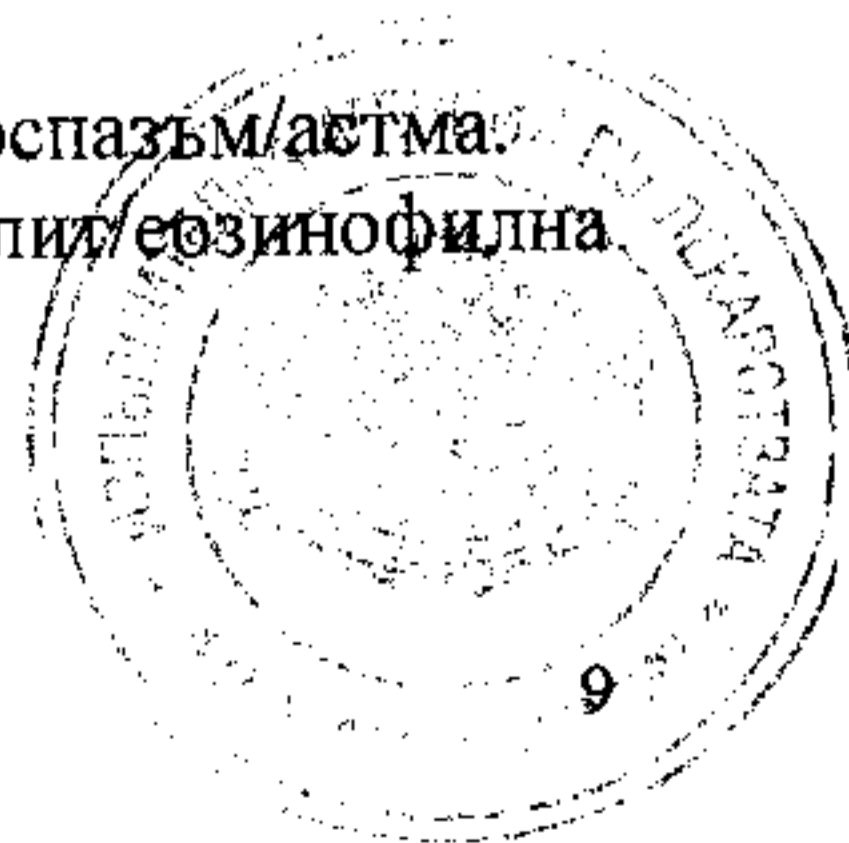
Чести: задух.

Нечести: назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм/астма.

Редки: белодробни инфилтрати, ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония..

##### *Стомашно-чревни нарушения:*

Много чести: гадене.



Чести: диария, коремна болка, променен вкус.

Нечести: остър корем, панкреатит, повръщане, диспепсия, обстипация, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва.

Редки: стоматит/афтозни улцерации (язви), глосит.

Много редки: интестинален ангиоедем.

*Хепато-билиарни нарушения:*

Редки: чернодробна недостатъчност, хепатит – хепатоцелуларен или холестатичен, чернодробна некроза, жълтеница, холецистит.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

Чести: обрив (екзантема), повишена чувствителност/ангионевротичен едем: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса.

Нечести: диафореза, сърбеж, уртикария, алопекция.

Редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пурпура, кожен лупус еритематодес, пемфигус, еритродерма.

*Нарушения на бъбреците и тикочните 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 урея, хипонатриемия.

Редки: повишени стойности на чернодробните ензими, повишени стойности на серумния билирубин.

#### **4.9. Предозиране**

Симптомите на предозиране могат да бъдат тежка хипотония, главоболие, тахикардия или брадикардия, гадене, повръщане и диария, постепенно развитие на електролитен дисбаланс и остра бъбречна недостатъчност.

Лечението трябва да започне със стомашна промивка, поставяне на краката на високо за подобряване на венозното връщане, след което е необходима хоспитализация за симптоматично лечение на пониженото артериално налягане, мониториране на хемодинамичните показатели, кръвната картина и електролитите и отстраняване на медикамента от организма чрез хемодиализа.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

АТС код – С09 АА 02

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Renapril е от групата лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, инхибитори на конвертиращия ензим.

Renapril инхибира конкуритивно ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). Ангиотензин-конвертиращият ензим е пептидил-дипептидаза, катализираща превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторния пептид ангиотензин II. След резорбцията еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който потиска АСЕ. Това води до намалена концентрация на ангиотензин II в плазмата и оттам до повишена плазмена активност на ренин (поради отстраняване на отрицателната обратна връзка върху ренина) и редуциране на алдостероновата секреция.

Ангиотензин конвертиращият ензим е идентичен с кининаза II (ензим разграждащ брадикинина). Така еналаприл може да блокира разпадането на брадикинина, който е потенциален вазодепресивен пептид. До каква степен това има значение в терапевтичния ефект на еналаприла още не е изяснено.

Въпреки че механизмът, по който се смята, че еналаприлът намалява кръвното налягане е първичното потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, той действа антихипертензивно дори у пациенти с ниско-ренинова хипертония.

Ефективно потискане активността на АСЕ нормално се постига 2-4 часа след перорален прием на единична доза еналаприл. Антихипертензивният ефект настъпва нормално след 1 час, докато максимална редукция на кръвното налягане се постига 4-6 часа след приема. Продължителността на ефекта е дозозависима. Въпреки това е доказано, че антихипертензивният и хемодинамичен ефекти продължават най-малко 24 часа след прием на препоръчаната доза.

В хемодинамични изследвания на еналаприл у пациенти с есенциална хипертония, спадането на кръвното налягане е свързано с редукция на периферното съдово съпротивление, повишение на сърдечния дебит и отсъстваща или слаба промяна на сърдечната честота. След прием на еналаприл малеат се наблюдава повишение на бъбречния кръвоток. Гломерулната филтрация остава непроменена. Антихипертензивното лечение с еналаприл води до регресия на левокамерната хипертрофия със запазване на систолияния обем на лявата камера.

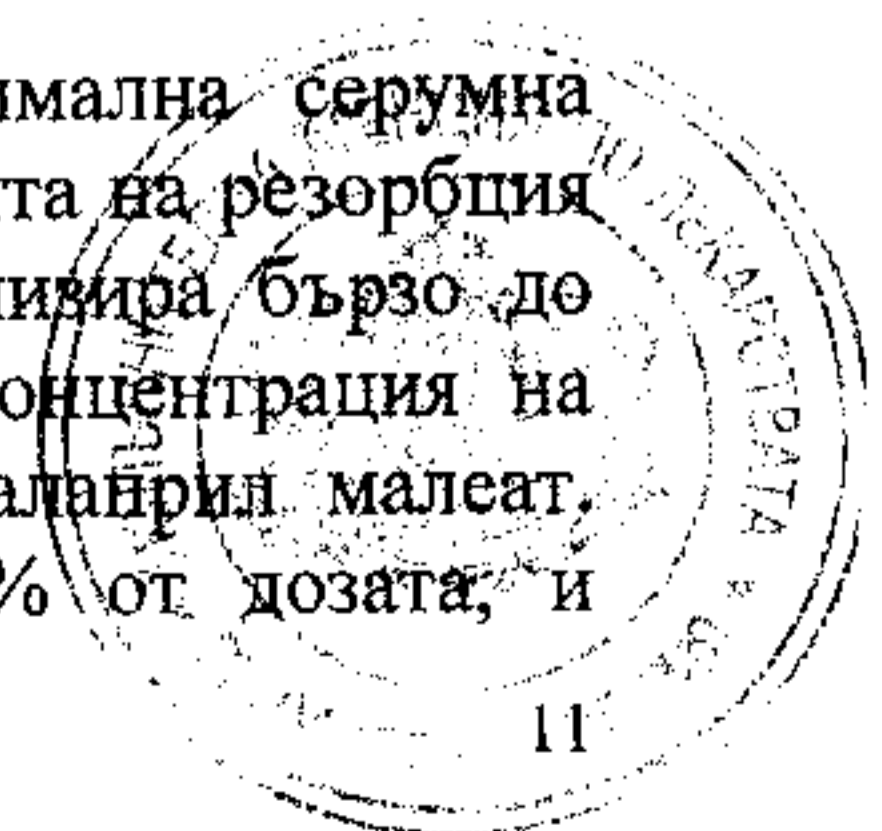
Лечението с еналаприл има положителен ефект върху фракциите на плазмения липопротеин и добър или липсващ ефект върху общите нива на холестерола.

При застойна сърдечна недостатъчност Renapril намалява периферното съдово съпротивление (следнатоварването на сърцето), пулмо-капилярното налягане (преднатоварването) и пулмо-капилярното съпротивление и така подобрява сърдечния дебит и физическата издръжливост на пациентите.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

#### *Абсорбция*

Пероралният еналаприл се резорбира бързо и достига максимална серумна концентрация след 1 час. Базирайки се на уринния анализ, степента на резорбция след перорален прием е 60%. След резорбцията той се хидролизира бързо до еналаприлат, мощен АСЕ-инхибитор. Максималната серумна концентрация на еналаприлат се достига 3-4 часа след перорален прием на еналаприл малеат. Главните компоненти в урината са еналаприлат, който е 40% от дозата, и



непроменен еналаприл. С изключение на трансформацията до еналаприлат, няма данни за друг метаболизъм на еналаприл. Профилът на серумната концентрация на еналаприлат показва удължена терминална фаза, вероятно поради свързване с АСЕ. При лица с нормална бъбречна функция, steady state серумна концентрация на еналаприлат се достига на четвъртия ден от лечението с еналаприл малеат. Резорбцията на пероралната форма не се влияе от присъствието на храна в гастроинтестиналния тракт. Степента на резорбция и хидролиза на еналаприл е подобна при различните дози в препоръчвания терапевтичен диапазон.

#### *Дистрибуция*

Изследвания при кучета показват, че еналаприл преминава през кръвно-мозъчната бариера в малка степен. Еналаприл преминава през плацентарната бариера.

#### *Биотрансформация*

С изключение на трансформацията до еналаприлат, няма данни за друг метаболизъм на еналаприл.

#### *Елиминиране*

Екскрецията на еналаприл е чрез бъбреците. Главните компоненти на урината са еналаприлат (около 40%) и непроменен еналаприл. Ефективният полуживот на еналаприлат след многократни дози еналаприл малеат е 11 часа.

Еналаприл може да се отстрани от системната циркулация чрез хемодиализа.

#### *Лактация*

*След приложение на еднократна перорална доза от 20 mg еналаприл при пет родилки, неговото средно пиково ниво в млякото е било 1.7 µg/L (в граници от 0.54 до 5.9 µg/L), 4 до 6 часа след дозирането. Средното пиково ниво на еналаприлат е било 1.7 µg/L (в граници от 1.2 до 2.3 µg/L); пикове са установени по различно време в продължение на 24 часов период. Използвайки данните за пиковото ниво в млякото, изчисленият максимален прием на евентуално кърмени деца, би бил около 0.16% от майчината доза, установена на база телесно тегло. Жена която е приемала еналаприл 10 mg дневно в продължение на 11 месеца е имала пикови нива на еналаприл в млякото от 2 µg/L, 4 часа след дозиране и пикови нива на еналаприлат от 0.75 µg/L, 9 часа след дозиране. Общото количество на еналаприл и еналаприлат, измерено в млякото, в продължение на 24 часов период е било 1.44 µg/L и 0.63 µg/L съответно. Нивата на еналаприлат са били недоловими (<0.2 µg/L), 4 часа след еднократна доза от 5 mg еналаприл при една майка и от 10 mg при две майки; нивата на еналаприл не са определяни.*

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

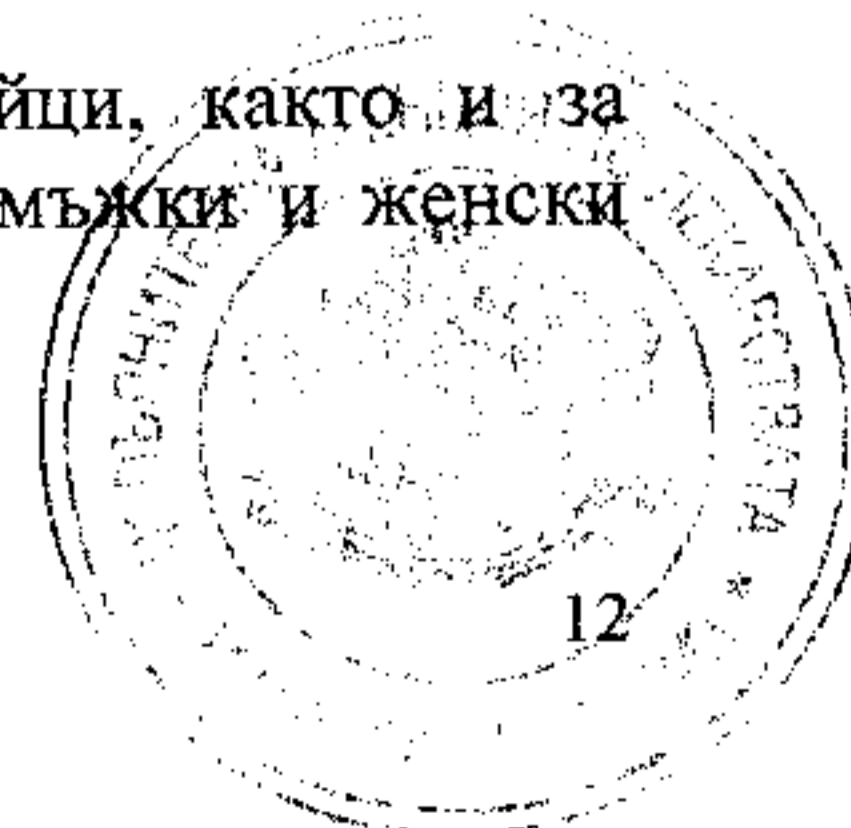
Токсичността на еналаприл е изследвана при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Установена е ниска токсичност. Оралната LD<sub>50</sub> при мишки и плъхове е приблизително 2000 mg/kg.

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 данни за канцерогенен ефект.



**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1. Списък на помощните вещества**

Лудипрес (лактоза монохидрат, повидон)  
Целулоза, микрокристална  
Магнезиев стеарат

**6.2. Несъвместимости**

Не са известни

**6.3. Срок на годност**

2 (две) години от датата на производство.

**6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

**6.5. Данни за опаковката**

По 14 таблетки в блистери от OPA/Al/PVC/Al фолио.

По 2 блистера в кутия.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

"Актавис" ЕАД

ул. "Атанас Дуков" № 29

София, България

Тел. ++359 2 9321762; ++359 2 9321771

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Renapril 5 mg:

MA No: П-13618

Reg.: 20010806

Renapril 10 mg:

MA No: П-13619

Reg.: 20010807

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

23.07.2001

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Май, 2009 г.

