

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Renitec® 5 mg δισκία
Renitec® 20 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Renitec 5 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg of μηλεϊνική εναλαπρίλη.

Για τα δισκία που παράγονται στα εργοστάσια MSD Cramlington, Vianex S.A. ή Frosst Iberica S.A:

Έκδοχο: Κάθε δισκίο περιέχει 198 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Για τα δισκία που παράγονται στο εργοστάσιο MSD Italia S.p.A:

Έκδοχο: Κάθε δισκίο περιέχει 196 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Renitec 20 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg of μηλεϊνική εναλαπρίλη.

Για τα δισκία που παράγονται στα εργοστάσια MSD Cramlington, Vianex S.A. ή Frosst Iberica S.A:

Έκδοχο: κάθε δισκίο περιέχει 154 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Για τα δισκία που παράγονται στο εργοστάσιο MSD Italia S.p.A:

Έκδοχο: κάθε δισκίο περιέχει 147 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Έκδοχο (α) με γνωστή δράση:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

Περιεκτικότητα	Εμφάνιση	Χώρα
5 mg	White, rounded triangle shaped tablet, one side scored* the other side marked MSD 712	Austria, Finland, France, Germany, Ireland, Portugal, The Netherlands, Spain, Sweden, United Kingdom
	White, round shaped tablet, one side scored*, the other side marked 712	Italy
	Λευκό, στρογγυλό, επίπεδο δισκίο, διχοτομούμενο στη μία πλευρά* και επίπεδο στην άλλη.	Ελλάδα
20 mg	Peach, rounded triangle shaped tablet, one side scored*, the other side marked MSD 714	Austria, Belgium, Finland, France, Germany, Ireland, Luxembourg, Portugal, The Netherlands, Spain, Sweden, United Kingdom
	Peach, round shaped tablet, one side scored quartersect*, the other side marked 714	Italy
	Ροδακινί, στρογγυλό, επίπεδο δισκίο, διχοτομούμενο στη μία πλευρά* και επίπεδο στην άλλη	Ελλάδα

*Η γραμμή διχοτόμησης υπάρχει μόνο για να διευκολύνει την θραύση προς διευκόλυνση της κατάποσης και όχι για να διχοτομείται σε ίσα μέρη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία της Υπέρτασης
- Θεραπεία της Συμπτωματικής Καρδιακής Ανεπάρκειας
- Πρόληψη της Συμπτωματικής Καρδιακής Ανεπάρκειας σε ασθενείς με Ασυμπτωματική Δυσλειτουργία της Αριστεράς Κοιλίας (κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$)

(Βλέπε παράγραφο 5.1)

4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η απορρόφηση των δισκίων Renitec δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς (Βλέπε παράγραφο 4.4) και την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία κλινικών μελετών για τη χρήση του Renitec σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

Υπέρταση

Η αρχική δόση είναι 5 έως το μέγιστο 20 mg, εξαρτώμενη από το βαθμό της υπέρτασης και την κατάσταση του ασθενούς (βλέπε παρακάτω). Το Renitec λαμβάνεται μία φορά ημερησίως. Σε ήπιου βαθμού υπέρταση, η συνιστώμενη αρχική δοσολογία είναι 5 mg ως 10 mg. Ασθενείς με πολύ έντονα ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (π.χ. νεφραγγειακή υπέρταση, μειωμένο όγκο υγρών και/ή άλατος, καρδιακή αντιρρόπηση, ή σοβαρή υπέρταση) μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά την αρχική δόση. Συνιστάται μία αρχική δόση των 5 mg ή χαμηλότερη σε τέτοιους ασθενείς και η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Προηγούμενη θεραπεία με μεγάλες δόσεις διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του όγκου και σε κίνδυνο για υπόταση με την έναρξη της θεραπείας με εναλαπρίλη. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται αρχική δοσολογία 5 mg ή μικρότερη. Αν είναι δυνατόν, η θεραπεία με τα διουρητικά θα πρέπει να διακοπεί για 2 -3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με Renitec. Θα πρέπει να παρακολουθούνται η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού.

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 20 mg ημερησίως. Η μέγιστη δόση συντήρησης είναι 40 mg ημερησίως.

Καρδιακή Ανεπάρκεια/Ασυμπτωματική Δυσλειτουργία της Αριστεράς Κοιλίας

Κατά την θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας το Renitec χορηγείται επιπρόσθετα στα διουρητικά και, όπου είναι αναγκαίο, σε δακτυλίτιδα ή β-αναστολείς.

Η αρχική δόση του Renitec σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας είναι 2,5 mg και θα πρέπει να χορηγούνται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση για να προσδιορισθεί η αρχική επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Κατά την απουσία ή μετά την αποτελεσματική θεραπεία συμπτωματικής υπότασης, μετά την έναρξη θεραπείας με Renitec σε καρδιακή ανεπάρκεια, η δόση θα πρέπει σταδιακά να αυξηθεί στη συνήθη δόση συντήρησης των 20 mg χορηγούμενα είτε εφάπαξ, είτε σε δύο διαιρεμένες δόσεις ανάλογα με την

ανεκτικότητα του ασθενούς. Αυτή η τιτλοποίηση συνιστάται να πραγματοποιείται μέσα σε περίοδο 2-4 εβδομάδων. Η μέγιστη δόση είναι 40 mg ημερησίως, χορηγούμενη σε δύο διαιρεμένες δόσεις.

Πίνακας 1: Προτεινόμενη Τιτλοποίηση Δοσολογίας του Renitec σε Ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια /Ασυμπτωματική Δυσλειτουργία της Αριστεράς Κοιλίας

Εβδομάδα	Δοσολογία mg/ ημέρα
Εβδομάδα 1	Ημέρες 1 ως 3: 2,5 mg/ημέρα* σε εφάπαξ δόση Ημέρες 4 ως 7: 5 mg/ημέρα σε δύο διαιρεμένες δόσεις
Εβδομάδα 2	10 mg/ημέρα σε εφάπαξ δόση ή σε δύο διαιρεμένες δόσεις
Εβδομάδες 3 και 4	20 mg/ημέρα σε εφάπαξ δόση ή σε δύο διαιρεμένες δόσεις

* Ιδιαίτερες προφυλάξεις θα πρέπει να ληφθούν σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε αυτούς που λαμβάνουν διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η αρτηριακή πίεση και η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας με Renitec (βλέπε παράγραφο 4.4) επειδή έχει αναφερθεί υπόταση και (πιο σπάνια) επακόλουθη νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, η δόση θα πρέπει να μειώνεται, εάν είναι δυνατόν, πριν την έναρξη της θεραπείας με Renitec. Η εμφάνιση υπότασης μετά την αρχική δόση του Renitec δεν υποδηλώνει ότι η υπόταση θα επανεμφανισθεί κατά τη χρόνια θεραπεία με Renitec και δεν αποκλείει τη συνεχιση της χορήγησης του φαρμάκου. Θα πρέπει επίσης να παρακολουθείται το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία.

Δοσολογία σε Νεφρική Ανεπάρκεια

Γενικά, τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων της εναλαπρίλης θα πρέπει να παρατείνονται και/ή να μειώνεται η δοσολογία

Πίνακας 2: Δοσολογία σε Νεφρική Ανεπάρκεια

Κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) mL/min	Αρχική δόση mg/day
30 < CrCL < 80 mL/min.	5 – 10 mg
10 < CrCL ≤ 30 mL /min.	2,5 mg
CrCL ≤ 10 mL/min.	2,5 mg κατά τις ημέρες της αιμοκάθαρσης*

* Βλέπε παράγραφο 4.4. Το άλας της εναλαπρίλης απομακρύνεται κατά την αιμοκάθαρση. Τις ημέρες που οι ασθενείς δεν είναι σε αιμοκάθαρση η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

Χρήση στους Ηλικιωμένους

Η δόση θα πρέπει να είναι ανάλογη με τη νεφρική λειτουργία των ηλικιωμένων ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Χρήση στην Παιδιατρική

Για τους ασθενείς που μπορούν να μασήσουν δισκία, η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται ως ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς και την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 2,5 mg σε ασθενείς 20 ως < 50 kg και 5 mg σε ασθενείς ≥ 50 kg. Το Renitec χορηγείται μια φορά την ημέρα. Η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς ως το μέγιστο των 20 mg σε ασθενείς 20 ως < 50 kg και 40 mg σε ασθενείς ≥ 50 kg (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Renitec δεν συνιστάται σε βρέφη και σε παιδιατρικούς ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 30 mL/min/1,73 m², επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή οποιοδήποτε άλλο αναστολέα ΜΕΑ.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ.
- Ιδιοπαθές ή κληρονομικό αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Η ταυτόχρονη χρήση του Renitec με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).
- Ταυτόχρονη χρήση με θεραπεία σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη. Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με Renitec νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση σακουβιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμπτωματική Υπόταση

Συμπτωματική υπόταση εμφανίζεται σπάνια σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς.

Σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν Renitec, συμπτωματική υπόταση είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί εάν ο ασθενής, έχει μειωμένο όγκο υγρών, που οφείλεται για παράδειγμα στη διουρητική αγωγή ή στο διαιτητικό περιορισμό του άλατος ή στην αιμοδιύλιση, διάρροια ή έμετο (βλέπε 4.5 και 4.8). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς σχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί συμπτωματική υπόταση.

Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με πιο σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια, όπως καταδεικνύεται από τη χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης ή με υπονατρίαμια ή λειτουργική νεφρική διαταραχή. Σε αυτούς τους ασθενείς η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει κάτω από πολύ στενή ιατρική παρακολούθηση ακόμη και αν η δόση του Renitec και/ή του διουρητικού αναπροσαρμόζεται. Παρόμοιες προφυλάξεις θα πρέπει να εφαρμόζονται επίσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο στους οποίους η υπερβολική υπόταση θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν παρουσιασθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και εάν είναι αναγκαίο, θα πρέπει να λάβει ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού. Παροδική υποτασική ανταπόκριση δεν αποτελεί αντένδειξη για περαιτέρω δοσολογία, η οποία θα μπορεί να χορηγηθεί συνήθως χωρίς δυσκολία, μόλις η αρτηριακή πίεση αυξηθεί κατόπιν αύξησης του όγκου.

Σε μερικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να εμφανισθεί επιπλέον μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με Renitec. Αυτή η δράση είναι αναμενόμενη και συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας. Εάν η υπόταση γίνεται συμπτωματική, μπορεί να απαιτηθεί ελάττωση και/ή διακοπή του διουρητικού και/ή του Renitec.

Αορτική Στένωση ή Στένωση της Μιτροειδούς Βαλβίδας/Υπερτροφική Καρδιομυοπάθεια

Όπως με όλα τα αγγειοδιασταλτικά, οι αναστολές του ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με απόφραξη του αριστερού κοιλιακού βαλβιδικού συστήματος και της οδού εξώθησης και να αποφεύγονται σε περιπτώσεις καρδιογενούς σοκ και αιμοδυναμικά σημαντικής απόφραξης.

Διαταραχή Νεφρικής Λειτουργίας

Σε περιπτώσεις νεφρικής διαταραχής (κάθαρση κρεατινίνης < 80 mL/min) η αρχική δόση της εναλαπρίλης θα πρέπει να προσαρμόζεται, σύμφωνα με την κάθαρση της κρεατινίνης του ασθενούς. (Βλέπε παράγραφο 4.2) και κατόπιν σύμφωνα με την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Η τακτική παρακολούθηση του καλίου και της κρεατινίνης είναι μέρος της δέουσας ιατρικής πρακτικής γι' αυτούς τους ασθενείς.

Έχει αναφερθεί νεφρική ανεπάρκεια που σχετίζεται με την εναλαπρίλη, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης νεφρικής αρτηρίας. Αν διαγνωσθεί έγκαιρα και θεραπευτεί κατάλληλα η νεφρική ανεπάρκεια, όταν σχετίζεται με θεραπεία με εναλαπρίλη, είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Μερικοί υπερτασικοί ασθενείς με μη εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο ανέπτυξαν αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης, όταν τους χορηγήθηκε εναλαπρίλη ταυτόχρονα με ένα διουρητικό. Μπορεί να είναι απαραίτητη μείωση της δοσολογίας της εναλαπρίλης και/ή διακοπή του διουρητικού. Αυτή η κατάσταση θα πρέπει να εγείρει την υποψία πιθανής υποκείμενης στένωσης της νεφρικής αρτηρίας (βλέπε παράγραφο 4.4, Νεφραγγειακή υπέρταση).

Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια όταν ασθενείς με προϋπάρχουσα αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας μονήρους λειτουργούντος νεφρού λάβουν αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ. Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να παρουσιαστεί και με ήπιες μόνο μεταβολές της κρεατινίνης του ορού. Στους ασθενείς αυτούς η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Μεταμόσχευση Νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Renitec σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού. Γι' αυτό δεν συνιστάται η θεραπεία με Renitec.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σπάνια, οι αναστολείς ΜΕΑ έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο που αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο ή ηπατίτιδα και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (μερικές φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ οι οποίοι αναπτύσσουν ίκτερο ή σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να διακόψουν τον αναστολέα ΜΕΑ και να τους παρέχεται η κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση.

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυτάρωση

Έχουν αναφερθεί ουδετεροπενία / ακοκκιοκυτάρωση, θρομβοκυτοπενία και αναιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς άλλους επιπλεκόμενους παράγοντες, σπάνια εμφανίζεται ουδετεροπενία. Η εναλαπρίλη θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θεραπεία με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη ή ένα συνδυασμό αυτών των επιπλεκόμενων παραγόντων, ιδιαίτερα όταν προϋπάρχει βλάβη της νεφρικής λειτουργίας. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς ανέπτυξαν σοβαρές λοιμώξεις από τις οποίες σε μερικές περιπτώσεις, δεν ανταποκρίθηκαν στην εντατική θεραπεία με αντιβιοτικά. Εάν χορηγείται εναλαπρίλη σε τέτοιους ασθενείς, ενδείκνυται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν οποιοδήποτε σημείο λοίμωξης.

Υπερευαισθησία/Αγγειονευρωτικό Οίδημα

Αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένου του Renitec. Αυτό μπορεί να συμβεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις το Renitec πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να

γίνεται απαραίτητος έλεγχος για να εξασφαλισθεί πλήρης εξάλειψη των συμπτωμάτων πριν την αποδέσμευση του ασθενούς. Ακόμη και σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου το οίδημα αφορά μόνο στη γλώσσα, χωρίς επιβάρυνση του αναπνευστικού, μπορεί να απαιτηθεί στους ασθενείς παραταμένη παρακολούθηση, επειδή η θεραπεία με αντιϊσταμινικά και κορτικοστεροειδή μπορεί να μην είναι επαρκής.

Πολύ σπάνια, έχουν αναφερθεί θάνατοι λόγω αγγειοοιδήματος, που σχετίζεται με οίδημα του λάρυγγα ή οίδημα της γλώσσας. Ασθενείς, στους οποίους επηρεάζεται η γλώσσα, η γλωττίδα ή ο λάρυγγας, είναι πιθανόν να εκδηλώσουν εικόνα απόφραξης του αεραγωγού, ιδιαίτερα σ' αυτούς με ιστορικό χειρουργικής επέμβασης των αεραγωγών. Όπου συμμετέχει η γλώσσα, η γλωττίδα ή ο λάρυγγας, με πιθανότητα να προκαλείται απόφραξη των αεροφόρων οδών θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία αμέσως, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει, υποδόρια χορήγηση διαλύματος επινεφρίνης σε αναλογία 1:1000 (0.3 mL έως 0.5 mL) και/ή μέτρα για την εξασφάλιση της βατότητας των αεραγωγών.

Έχει αναφερθεί ότι οι μαύροι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς MEA παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αγγειοοιδήματος σε σύγκριση με τους μη μαύρους.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος μη σχετιζόμενο με θεραπεία με αναστολείς MEA, μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος, ενώ λαμβάνουν θεραπεία με αναστολέα MEA (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων MEA με σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου για αγγειοοίδημα. Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση Renitec. Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με Renitec νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση σακουβιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων MEA με ρασεκαντοτρίλη, αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) και βιλδαγλιπτίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (π.χ. οίδημα των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.5). Επιστάται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με ρασεκαντοτρίλη, αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) και βιλδαγλιπτίνη σε ασθενή που λαμβάνει ήδη θεραπεία με αναστολέα MEA.

Αναφυλακτοειδείς Αντιδράσεις κατά τη διάρκεια Απευαισθητοποίησης Έναντι Υμενοπτέρων
Σπάνια, ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς του MEA, ανέφεραν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις απειλητικές για τη ζωή κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης από δηλητήριο υμενοπτέρων. Αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν με την προσωρινή διακοπή του αναστολέα του MEA πριν από κάθε διαδικασία απευαισθητοποίησης.

Αναφυλακτοειδείς Αντιδράσεις κατά τη διάρκεια LDL Αφαίρεσης
Σπάνια ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια αφαίρεσης της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) με θειϊκή δεξτράνη εμφάνισαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις απειλητικές για τη ζωή. Αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν με την προσωρινή διακοπή της θεραπείας α-MEA πριν από κάθε διαδικασία αφαίρεσης.

Ασθενείς σε Αιμοδιύλιση

Έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση με υψηλής ροής μεμβράνες (π.χ AN 69) και ταυτόχρονα βρίσκονται σε αγωγή με αναστολείς MEA. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρησιμοποίησης διαφορετικού τύπου μεμβράνης ή ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου άλλης κατηγορίας.

Υπογλυκαιμία

Διαβητικοί ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα χορηγούμενα αντιδιαβητικά σκευάσματα ή ινσουλίνη, όταν αρχίσουν θεραπεία με ένα αναστολέα ΜΕΑ, πρέπει να ενημερώνονται να κάνουν συχνά έλεγχο για υπογλυκαιμία, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου μηνός της συνδυασμένης χορήγησης (Βλέπε παράγραφο 4.5).

Βήχας

Έχει αναφερθεί βήχας με τη χρήση αναστολέων ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και υποχωρεί πλήρως μετά τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας ο επαγόμενος από αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στο πλαίσιο της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

Χειρουργική επέμβαση/Αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια αναισθησίας με παράγοντες που προκαλούν υπόταση, η εναλαπρίλη αναστέλλει την παραγωγή της αγγειοτασίνης II, απότοκο της αντιροπιστικής απελευθέρωσης ρενίνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση και θεωρηθεί ότι οφείλεται στο μηχανισμό αυτό, μπορεί να διορθωθεί με την αύξηση του όγκου υγρών.

Υπερκαλιαιμία

Οι αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία επειδή αναστέλλουν την απελευθέρωση της αλδοστερόνης. Η επίδραση είναι συνήθως όχι σημαντική σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων αλάτων), καλιοσυντηρητικά διουρητικά, τριμεθοπρίμη ή κοτριμοξαζόλη επίσης γνωστή ως τριμεθοπρίμη/ σουλφαμεθοξαζόλη και ειδικά ανταγωνιστές αλδοστερόνης ή αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτασίνης. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτασίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ και πρέπει να παρακολουθείται το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λίθιο

Ο συνδυασμός λιθίου και εναλαπρίλης γενικά δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκινης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε υπερτασικά παιδιά ηλικίας > 6 ετών, αλλά δεν υπάρχει εμπειρία για άλλες ενδείξεις. Είναι διαθέσιμα περιορισμένα στοιχεία φαρμακοκινητικής σε παιδιά πάνω από 2 μηνών (βλέπε παραγράφους 4.2, 5.1 και 5.2). Το Renitec δε συνιστάται σε παιδιά για άλλες ενδείξεις πέραν της υπέρτασης.

Το Renitec δεν συνιστάται για νεογνίδια και παιδιατρικούς ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 30 mL/min/1.73 m² επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία (βλέπε παράγραφο. 4.2).

Κύηση

Δεν πρέπει να ξεκινά θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολείς ΜΕΑ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αλλάξουν θεραπεία και να λάβουν εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν ένα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας χορήγησης κατά την εγκυμοσύνη. Εάν έχει διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ πρέπει να σταματήσει αμέσως και, εάν θεωρηθεί απαραίτητο, πρέπει να ξεκινήσει μία εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Φυλετικές διαφορές

Όπως με άλλους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης η εναλαπρίλη είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους από ότι στους μη μαύρους, πιθανόν λόγω χαμηλών επιπέδων ρενίνης στο μαύρο υπερτασικό πληθυσμό.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης -αλδοστερόνης (RAAS)

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή άλλα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν το κάλιο του ορού

Παρόλο που το κάλιο του ορού συνήθως παραμένει σε φυσιολογικά όρια, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαμία σε μερικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Renitec. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμετερένη ή αμιλορίδη), συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές αυξήσεις του καλίου του ορού. Επίσης θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συγχορηγείται το Renitec με άλλους παράγοντες που αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως τριμεθοπρίμη και κο-τριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) επειδή η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι ενεργεί όπως ένα καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλορίδη. Γι' αυτό, ο συνδυασμός του Renitec με τα παραπάνω αναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται. Εάν ενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση, πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Κυκλοσπορίνη

Μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαμία κατά την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με κυκλοσπορίνη. Συνιστάται παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Ηπαρίνη

Μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαμία κατά την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με ηπαρίνη. Συνιστάται παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Διουρητικά (θειαζιδικά ή διουρητικά της αγκύλης)

Προηγούμενη θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο υγρών και σε κίνδυνο για υπόταση, όταν αρχίσει η θεραπεία με εναλαπρίλη (Βλέπε παράγραφο. 4.4). Η υποτασική δράση μπορεί να μειωθεί με τη διακοπή του διουρητικού, με την αύξηση της λήψης του όγκου υγρών ή άλατος ή με την έναρξη θεραπείας με χαμηλή δόση της εναλαπρίλης.

Άλλοι αντιϋπερτασικοί παράγοντες

Η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των σκευασμάτων μπορεί να αυξήσουν την αντιϋπερτασική δράση της εναλαπρίλης. Η ταυτόχρονη χορήγηση με νιτρογλυκερίνη ή άλλα νιτρώδη, ή άλλους αγγειοδιαστολείς, μπορεί να μειώσει περαιτέρω την αρτηριακή πίεση.

Λίθιο

Αναστρέψιμες αυξήσεις του λιθίου του ορού και της τοξικότητας έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης του λιθίου με αναστολείς ΜΕΑ. Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τα επίπεδα του λιθίου και να αυξήσει τον κίνδυνο της τοξικότητας του λιθίου με αναστολείς ΜΕΑ. Η χορήγηση της εναλαπρίλης με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό. (Βλέπε παράγραφο. 4.4.).

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/Αντιψυχωσικά/Αναισθητικά/Ναρκωτικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση ορισμένων αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών, με αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) Συμπεριλαμβανομένων των Εκλεκτικών Αναστολέων της Κυκλοοξυγενάσης -2 (COX-2)

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης -2 (αναστολείς COX-2). μπορεί να μειώσουν τη δράση των διουρητικών και άλλων αντιϋπερτασικών φαρμάκων. Γι' αυτό, το αντιϋπερτασικό αποτέλεσμα των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή των αναστολέων –ΜΕΑ μπορεί να εξασθενήσει από τα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2.

Με τη συγχορήγηση των ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2) και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή των αναστολέων ΜΕΑ ασκείται μία επιπρόσθετη δράση στην αύξηση του καλίου του ορού, και μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες. Σπάνια, μπορεί να παρουσιασθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, (όπως οι ηλικιωμένοι ή ασθενείς με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο, συμπεριλαμβανομένων αυτών που είναι σε διουρητική θεραπεία). Γι' αυτό, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και κατόπιν αυτού περιοδικά.

Ενώσεις χρυσού

Αντιδράσεις του τύπου νιτριτοειδών ενώσεων (συμπτώματα που συμπεριλαμβάνουν έξαψη του προσώπου, ναυτία, έμετο και υπόταση) έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ενέσιμες μορφές ενώσεων χρυσού (νατριούχο θειομηλικού χρυσού) και ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ συμπεριλαμβανομένης της εναλαπρίλης.

Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο για αγγειοοίδημα

Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων ΜΕΑ με σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται επειδή αυτό αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων MEA με ρασεκαντοτρίλη, αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) και βιλδαγλιπτίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοσίδημα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Συμπαθομιμητικά

Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να μειώνουν την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων MEA.

Αντιδιαβητικά

Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων MEA και αντιδιαβητικών φαρμακευτικών σκευασμάτων (ινσουλινών, από το στόμα χορηγούμενων υπογλυκαιμικών σκευασμάτων), μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη αποτελεσματικότητα στη μείωση της γλυκόζης του αίματος με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Αυτή η επίδραση, φαίνεται ότι είναι πιθανότερο να συμβεί κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με νεφρική διαταραχή. (Βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8).

Αλκοόλ

Το αλκοόλ αυξάνει το υποτασικό αποτέλεσμα των αναστολέων MEA

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, θρομβολυτικά και β-αναστολείς

Η εναλαπρίλη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (σε καρδιολογική δοσολογία), θρομβολυτικά και β-αναστολείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Αναστολείς MEA:

Η χρήση των αναστολέων MEA δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των αναστολέων MEA αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχει συμπερασματική απόδειξη μέσω επιδημιολογικής μελέτης σχετικά με τον κίνδυνο για τερατογένεση κατόπιν έκθεσης σε αναστολείς MEA κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί μία μικρή αύξηση του κινδύνου. Οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μεταφερθούν σε εναλλακτική αντιυπερτασική αγωγή, η οποία έχει εδραιωμένο προφίλ ασφάλειας κατά τη χορήγηση στην εγκυμοσύνη, εκτός αν κρίνεται απαραίτητη η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα MEA.

Εάν έχει διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με αναστολείς MEA πρέπει να σταματήσει αμέσως και, εάν θεωρηθεί απαραίτητο, πρέπει να ξεκινήσει μία εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση στη θεραπεία με αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική λειτουργία, υπόταση, υπερκαλαιμία). (βλέπε παράγραφο 5.3). Έχει εμφανισθεί μητρικό ολιγοϋδράμνιο, που δηλώνει πιθανόν μειωμένη εμβρυϊκή νεφρική λειτουργία, και μπορεί να οδηγήσει σε συσπάσεις των άκρων, κρανιοπροσωπικές παραμορφώσεις και υποπλαστική ανάπτυξη του πνεύμονα.

Εάν υπάρχει έκθεση στους αναστολείς MEA από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να γίνει έλεγχος μέσω υπερηχογραφήματος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν αναστολείς ΜΕΑ, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Περιορισμένος αριθμός στοιχείων φαρμακοκινητικής δείχνει πολύ μικρές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα (βλέπε παράγραφο 5.2). Παρόλο που αυτές οι συγκεντρώσεις δεν φαίνεται ότι είναι κλινικά σχετικές, η χρήση του Renitec κατά τη γαλουχία δεν συνιστάται για τα μωρά πριν από τη γέννησή τους και για μερικές από τις πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννησή τους, λόγω του υποθετικού κινδύνου για καρδιαγγειακές και νεφρικές επιδράσεις και λόγω του ότι δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία. Στην περίπτωση ενός μεγαλύτερου βρέφους, η χρήση του Renitec από τη μητέρα που θηλάζει μπορεί να εξετασθεί ως ενδεχόμενο εάν αυτή η θεραπεία είναι απαραίτητη για τη μητέρα και το παιδί θα πρέπει να παρακολουθείται για όποια ανεπιθύμητη ενέργεια.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να εμφανισθεί περιστασιακά ζαλάδα ή κόπωση.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί για την εναλαπρίλη σε κλινικές μελέτες και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες του Renitec

Κατηγορία οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
<i>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</i>			Αναμία (συμπεριλαμβανομένης απλαστικής και της αιμολυτικής)	Ουδετεροπενία μείωση αιμοσφαιρίνης μείωση του αιματοκρίτη, θρομβοκυτοπενία, ακοκιοκυττάρωση, καταστολή του μυελού των οστών, πανκυτταροπενία, λεμφαδενοπάθεια, αυτοάνοσοι νόσοι		
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>						Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

Κατηγορία οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>			Υπογλυκαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4)			
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>		Κατάθλιψη	Σύγχυση, νευρική κατάσταση, αϋπνία	Ανώμαλα όνειρα, διαταραχές ύπνου		
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Ζάλη	Κεφαλαλγία, συγκοπή, μεταβολή γεύσης	Υπνηλία, παραισθησία, ίλιγγος			
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	Θάμβος όρασης					
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>			Εμβοές			
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>		Θωρακικό άλγος, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, ασταθής στηθάγχη, ταχυκαρδία.	Αίσθημα παλμών, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο*, πιθανόν δευτερογενώς λόγω εκσεσημαμένης υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4)			
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>		Υπόταση, (συμπεριλαμβανομένης της ορθοστατικής υπότασης)	Έξαψη, ορθοστατική υπόταση	Φαινόμενο Raynaud's		

Κατηγορία οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	Βήχας	Δύσπνοια	Ρινόρροια, κινάγχη, βράγχος φωνής, βρογχόσπασμος/άσθμα	Πνευμονικές διηθήσεις, ρινίτις, αλλεργική κυψελίτιδα/ ηωσινοφιλία, πνευμονία		
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Ναυτία	Διάρροια, κοιλιακό άλγος,	Ειλεός, παγκρεατίτιδα, έμετος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, γαστρικοί ερεθισμοί, ξηροστομία, πεπτικό έλκος	Στοματίτιδα/ άφθώδη έλκη, γλωσσίτιδα	Εντερικό αγγειοοίδημα	
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>				Ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα-είτε ηπατοκυτταρική ή χολοστατική, ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης, χολόσταση (συμπεριλαμβανομένου του ικτέρου)		

Κατηγορία οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		Εξάνθημα, υπερευαισθησία/αγγειονευρωτικό οίδημα: έχει αναφερθεί αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, γλωττίδας και/ή του λάρυγγα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Εφίδρωση, κνησμός, κνίδωση, αλωπεκία	Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, αποφολιδωτική δερματίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πέμφιξ ερυθρόδερμα		Έχει αναφερθεί ένα σύμπλεγμα συμπτωμάτων που μπορεί να περιλαμβάνει μερικά ή όλα από τα ακόλουθα: πυρετός, ορογονίτιδα, αγγειίτιδα, μυαλγία/μυοσίτιδα, αρθραλγία/αρθρίτιδα, θετικά ANA, αυξημένη ΤΚΕ, ηωσινοφιλία και λευκοκυττάρωση. Εξάνθημα, φωτοευαισθησία ή άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανισθούν.
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>			Μυϊκές κράμπες			
<i>Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος</i>			Νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία	Ολιγουρία		
<i>Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών</i>			Ανικανότητα	Γυναικομαστία		
<i>Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης</i>	Εξασθένηση	Κόπωση	Κακουχία, πυρετός			
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>		Υπερκαλιαιμία, αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού	Αυξήσεις στην ουρία του αίματος, υπονατρίαμία	Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού		

* Στις κλινικές μελέτες οι συχνότητες επίπτωσης ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ομάδων του placebo και αυτών της ενεργού θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα όσον αφορά την υπερδοσολογία σε ανθρώπους. Η πιο πιθανή εκδήλωση υπερδοσολογίας που έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα είναι εκσεσημασμένη υπόταση εμφανιζόμενη περίπου 6 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου, ταυτόχρονα με τον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και λήθαργος. Συμπτώματα που σχετίζονται με υπερδοσολογία των α-ΜΕΑ μπορεί να περιλαμβάνουν κυκλοφορικό σοκ, διαταραχές ηλεκτρολυτών, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα. Επίπεδα του άλατος της εναλαπρίλης στον ορό, 100 και 200 φορές υψηλότερα από τα συνήθη θεραπευτικά επίπεδα έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη 300 mg και 440 mg εναλαπρίλης, αντίστοιχα.

Η συνιστώμενη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι η ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Αν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί στην κατάλληλη θέση για την αντιμετώπιση του σοκ

Μπορεί επίσης να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης, αν είναι διαθέσιμη, θεραπείας με ενέσιμο διάλυμα Αγγειοτασίνης II και/ή ενέσιμο διάλυμα κατεχολαμινών. Αν η λήψη είναι πρόσφατη, θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την αποβολή της μηλεϊνικής εναλαπρίλης (π.χ. έμετος, γαστρική πλύση, χορήγηση απορροφητικώνσκευασμάτων, και θειικό νάτριο).

Το άλας της εναλαπρίλης μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με βηματοδότη ενδείκνυται για ανθιστάμενη στη θεραπεία βραδυκαρδία. Ζωτικά σημεία, ηλεκτρολύτες του ορού και συγκέντρωση της κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.
Κωδικός ATC: C09A A02

Το Renitec (μηλεϊνική εναλαπρίλη) είναι το μηλεϊνικό άλας της εναλαπρίλης, ένα παράγωγο δύο αμινοξέων της L-αλανίνης και της L-προλίνης. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) είναι μία πεπτιδυλική διπεπτιδάση που καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στην αγγειοσυσπαστική ουσία αγγειοτασίνη II. Μετά την απορρόφηση, η εναλαπρίλη υδρολύεται σε άλας της εναλαπρίλης που αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης. Η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα, που οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα λόγω διακοπής του φαινομένου της αρνητικής παλίνδρομης τροφοδότησης στην έκκριση της ρενίνης και μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης.

Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης είναι ταυτόσημο με την κινινάση II. Έτσι το Renitec μπορεί επίσης να αναστείλει την αποδόμηση της βραδυκινίνης, ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο. Εν τούτοις, ο ρόλος που παίζει στη θεραπευτική δράση του Renitec χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Μηχανισμός δράσης

Ενώ ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Renitec μειώνει την αρτηριακή πίεση θεωρείται ότι οφείλεται κυρίως στην καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, το Renitec έχει αντιυπερτασική δράση ακόμη και σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλή ρενίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Χορήγηση του Renitec σε ασθενείς με υπέρταση, έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση, χωρίς σημαντική αύξηση του καρδιακού ρυθμού.

Η συμπτωματική ορθοστατική υπόταση δεν είναι συχνή. Σε μερικούς ασθενείς η επίτευξη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στα ιδανικά επίπεδα μπορεί να απαιτήσει μερικές εβδομάδες θεραπείας. Απότομη διακοπή του Renitec δεν έχει συσχετισθεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Αποτελεσματική αναστολή της δράσης του ΜΕΑ επιτυγχάνεται 2 έως 4 ώρες μετά τη λήψη από το στόμα μίας μόνο δόσης εναλαπρίλης. Η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης συνήθως παρατηρείται σε μία ώρα με το μέγιστο της μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε 4 έως 6 ώρες μετά τη χορήγηση. Η διάρκεια δράσης είναι δοσοεξαρτώμενη. Ωστόσο, στις συνιστώμενες δόσεις η αντιυπερτασική και η αιμοδυναμική δράση έχει αποδειχθεί ότι διατηρείται τουλάχιστον 24 ώρες.

Σε αιμοδυναμικές μελέτες σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, η μείωση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύτηκε με μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων με ελαφρά αύξηση της καρδιακής παροχής και μικρή ή καμία μεταβολή του καρδιακού ρυθμού. Μετά τη χορήγηση του Renitec υπήρχε αύξηση στη νεφρική ροή αίματος. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν αμετάβλητος. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι κατακρατείται νάτριο ή νερό. Όμως σε ασθενείς με χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης προ της θεραπείας, συνήθως παρατηρήθηκε αύξηση του ρυθμού.

Σε μικρής διάρκειας κλινικές μελέτες σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με νεφρική νόσο, έχουν παρατηρηθεί μειώσεις στη λευκωματουρία και στην απέκκριση της IgG στα ούρα και της ολικής πρωτεΐνης στα ούρα, κατόπιν χορήγησης εναλαπρίλης.

Όταν χορηγηθεί ταυτόχρονα με διουρητικά κατηγορίας των θειαζιδών, οι ιδιότητες του Renitec να μειώνει την αρτηριακή πίεση είναι τουλάχιστον αθροιστικές. Το Renitec μπορεί να μειώσει ή να προλάβει την εμφάνιση της υποκαλαϊμίας που προκαλείται από θειαζίδες.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν θεραπεία με δακτυλίτιδα και διουρητικά, η θεραπεία με Renitec από του στόματος ή ενέσιμο έχει συσχετισθεί με μειώσεις στην περιφερειακή αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση. Η καρδιακή παροχή αυξήθηκε ενώ ο καρδιακός ρυθμός (συνήθως αυξημένος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια) μειώθηκε. Η πίεση πλήρωσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών μειώθηκε επίσης. Η αντοχή στην άσκηση και η σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας βελτιώθηκε όπως έχει μετρηθεί σύμφωνα με τα κριτήρια της εταιρείας New York Heart Association. Αυτές οι επιδράσεις διατηρούνται κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας.

Σε ασθενείς με ήπιου έως μετρίου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια η εναλαπρίλη επιβράδυνε την προοδευτική καρδιακή διάταση/μεγέθυνση και ανεπάρκεια, όπως αποδεικνύεται από τους μειωμένους τελοδιαστολικούς και τελοσυστολικούς όγκους της αριστεράς κοιλίας και από τη βελτίωση του κλάσματος εξώθησης.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη (SOLVD Prevention trial) εξετάστηκε ένας πληθυσμός με ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (LVEF < 35 %), 4.228 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε placebo (n = 2.117) ή εναλαπρίλη (n = 2.111). Στην ομάδα placebo, 818 ασθενείς είχαν καρδιακή ανεπάρκεια ή κατέληξαν (38,6 %) όπως συγκρίθηκαν με 630 ασθενείς στην ομάδα εναλαπρίλης (29,8 %) (μείωση κινδύνου = 29 %, 95 % CI 21–36 %, p < 0.001). 518 ασθενείς στην ομάδα placebo (24,5 %) και 434 στην ομάδα της εναλαπρίλης (20,6 %) πέθαναν ή εισήχθησαν στο νοσοκομείο για νέα ή επιδεινωθείσα καρδιακή ανεπάρκεια (μείωση κινδύνου 20 %, 95 % CI, 9–30 %, p < 0,001).

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη (SOLVD Treatment trial) εξετάστηκε ένα πληθυσμός με συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της συστολικής δυσλειτουργίας (κλάσμα εξώθησης < 35 %), 2.569 ασθενείς που έλαβαν συμβατική θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια ορίστηκαν τυχαία να λάβουν είτε placebo (n = 1.284) ή εναλαπρίλη (n = 1.285). Υπήρξαν 510 θάνατοι στην ομάδα placebo (39,7 %) όπως συγκρίθηκε με 452 ασθενείς στην ομάδα της εναλαπρίλης (35,2 %) (μείωση του κινδύνου 16 %, 95 % CI, 5–26 %, p = 0,0036). Υπήρξαν 461 καρδιαγγειακοί θάνατοι στην ομάδα placebo όπως συγκρίθηκε με 399 στην ομάδα εναλαπρίλης (μείωση του κινδύνου 18 %, 95 % CI, 6–28 %, p < 0,002), κυρίως λόγω μίας μείωσης των θανάτων, λόγω της εξελισσόμενης καρδιακής ανεπάρκειας (251 στην ομάδα placebo έναντι 209 στην ομάδα της εναλαπρίλης, μείωση του κινδύνου 22 %, 95 % CI, 6–35 %). Μερικοί ασθενείς κατέληξαν ή εισήχθησαν στο νοσοκομείο για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (736 στην ομάδα placebo και 613 στην ομάδα εναλαπρίλης, μείωση κινδύνου 26 %, 95 % CI, 18–34 %, p < 0,0001). Συνολικά στη μελέτη SOLVD, σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, το Renitec μείωσε τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 23 % (95 % CI, 11–34 % p < 0,0001) και μείωσε τον κίνδυνο της εισαγωγής στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη κατά 20 % (95 % CI, 9–29 %, p < 0,001).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σχετικά με τη χρήση σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς > 6 ετών. Σε μία κλινική μελέτη που περιελάμβανε 110 υπερτασικούς παιδιατρικούς

ασθενείς ηλικίας 6 έως 16 ετών με βάρος σώματος ≥ 20 kg και με ρυθμό σπειραματικής διήθησης > 30 mL/min/1,73 m², ασθενείς που ζύγιζαν < 50 kg έλαβαν είτε 0,625, 2,5 ή 20 mg εναλαπρίλης ημερησίως και ασθενείς που ζύγιζαν ≥ 50 kg έλαβαν είτε 1,25, 5 ή 40 mg εναλαπρίλης ημερησίως. Η χορήγηση εναλαπρίλης μία φορά την ημέρα μείωσε τα χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης κατά ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η δοσοεξαρτώμενη αντιυπερτασική δράση της εναλαπρίλης ήταν σύμφωνη μεταξύ όλων των υποομάδων (ηλικία, στάδιο Tanner, φύλο, φυλή). Ωστόσο οι μικρότερες δόσεις που μελετήθηκαν 0,625 mg και 1,25 mg, που αντιστοιχούν σε μέσο όρο 0,02 mg/kg μία φορά την ημέρα, δεν έδειξαν ότι προσφέρεται σταθερή αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα. Η μέγιστη δόση που μελετήθηκε ήταν 0,58 mg/kg (έως τα 40 mg) μία φορά ημερησίως. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι διαφορετικό από αυτό που παρουσίασαν οι ενήλικες ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η εναλαπρίλη χορηγούμενη από το στόμα, απορροφάται γρήγορα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό, εμφανίζονται μέσα σε μία ώρα.

Με βάση την ανάκτηση στα ούρα, το μέγεθος της απορρόφησης του δισκίου της εναλαπρίλης, είναι περίπου 60 %. Η απορρόφηση του από το στόματος Renitec δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Μετά την απορρόφηση, η εναλαπρίλη χορηγούμενη από το στόμα υδρολύεται γρήγορα και εκτεταμένα σε άλας της εναλαπρίλης, το οποίο είναι ένας ισχυρός αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του άλατος της εναλαπρίλης στον ορό, εμφανίζονται περίπου 4 ώρες μετά τη χορήγηση του δισκίου της εναλαπρίλης από το στόμα.

Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής των συγκεντρώσεων του άλατος της εναλαπρίλης μετά από χορήγηση από το στόμα πολλαπλών δόσεων εναλαπρίλης, χορηγούμενη από το στόμα, είναι 11 ώρες. Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σταθερές συγκεντρώσεις του άλατος εναλαπρίλης στον ορό επιτεύχθηκαν μετά από 4 ημέρες θεραπείας.

Κατανομή

Καθ'όλο το εύρος των συγκεντρώσεων που είναι θεραπευτικές, η δέσμευση του άλατος της εναλαπρίλης στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος δεν υπερβαίνει το 60 %.

Βιομετασχηματισμός

Εκτός της μετατροπής σε άλας της εναλαπρίλης, δεν υπήρχε ένδειξη για σημαντικό μεταβολισμό της εναλαπρίλης.

Αποβολή

Η απέκκριση του άλατος της εναλαπρίλης είναι κυρίως νεφρική. Τα κύρια συστατικά στα ούρα είναι άλας της εναλαπρίλης, σε ποσοστό περίπου 40 % της δόσης και αυτούσια εναλαπρίλη (περίπου 20 %).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στην εναλαπρίλη και στο άλας αυτής αυξήθηκε σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 40–60 mL/min) η σταθερή συγκέντρωση του άλατος στην καμπύλη AUC ήταν περίπου διπλάσια από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μετά από χορήγηση 5 mg μία φορά ημερησίως. Σε σοβαρή νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) η συγκέντρωση στην καμπύλη AUC αυξήθηκε περίπου κατά 8 φορές. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής του άλατος εναλαπρίλης κατόπιν χορήγησης πολλαπλών δόσεων του μηλεϊνικού άλατος εναλαπρίλης, παρατάθηκε σ' αυτό το στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας και καθυστέρησε μετάβασης σε σταθερή κατάσταση (βλέπε παράγραφο 4.2). Το άλας της εναλαπρίλης μπορεί να απομακρυνθεί από τη γενική κυκλοφορία με αιμοδιύλυση.

Η κάθαρση της διύλυσής είναι 62 mL/min.

Παιδιά και έφηβοι

Μία μελέτη φαρμακοκινητικής πολλαπλών δόσεων διεξήχθη σε 40 υπερτασικούς άρρηνες και θήλεις παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 μηνών ως ≤ 16 ετών κατόπιν ημερήσιας χορήγησης από το στόμα την 0,07 ως 0,14 mg/kg μηλεινικής εναλαπρίλης. Δεν υπήρξαν μεγάλες διαφορές στην φαρμακοκινητική της εναλαπρίλης σε παιδιά, σε σύγκριση με δεδομένα ιστορικού ενηλίκων. Τα δεδομένα έδειξαν αύξηση της συγκέντρωσης στην καμπύλη AUC (που προσαρμόστηκαν στη φυσιολογική δόση ανά βάρος σώματος) με αυξανόμενη ηλικία. Ωστόσο, μία αύξηση στην καμπύλη AUC δεν παρατηρήθηκε όταν τα δεδομένα προσαρμόστηκαν ανά σωματική επιφάνεια. Σε κατάσταση ισορροπίας, ο μέσος αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής για τη συσσώρευση του άλατος εναλαπρίλης ήταν 14 ώρες.

Γαλουχία

Μετά από μια εφάπαξ δόση των 20mg χορηγούμενη από το στόμα σε πέντε γυναίκες μετά τον τοκετό, ο μέσος όρος του μέγιστου επιπέδου εναλαπρίλης στο γάλα ήταν 1,7μg/L (εύρος 0,54 έως 5,9 μg/L) σε 4 έως 6 ώρες μετά τη δόση. Ο μέσος όρος του μέγιστου επιπέδου του άλατος εναλαπρίλης ήταν 1,7μg/L (εύρος 1,2 έως 2,3 μg/L). Μέγιστα επίπεδα παρατηρήθηκαν σε διαφορετικούς χρόνους στο διάστημα των 24 ωρών. Μέσω των στοιχείων των μέγιστων επιπέδων του γάλακτος, η υπολογισθείσα μέγιστη λήψη ενός αποκλειστικά θηλάζοντος βρέφους ήταν περίπου 0,16 % της δοσολογίας που προσαρμόστηκε με το βάρος της μητέρας.

Μια γυναίκα που έχει λάβει εναλαπρίλη 10 mg χορηγούμενη από το στόμα ημερησίως για 11 μήνες είχε μέγιστα επίπεδα εναλαπρίλης στο γάλα 2 μg/L, 4 ώρες μετά τη δόση και μέγιστα επίπεδα άλατος εναλαπρίλης στο γάλα 0,75 μg/L περίπου 9 ώρες μετά τη δόση. Η συνολική ποσότητα εναλαπρίλης και άλατος εναλαπρίλης που μετρήθηκε στο γάλα στην περίοδο 24 ωρών ήταν 1,44 μg/L και 0,63 μg/L του γάλακτος αντίστοιχα.

Τα επίπεδα του άλατος εναλαπρίλης στο γάλα δεν ήταν ανιχνεύσιμα (< 0,2 μg/L) 4 ώρες μετά από μια εφάπαξ δόση εναλαπρίλης 5mg σε μία μητέρα και 10 mg σε δύο μητέρες. Τα επίπεδα εναλαπρίλης δεν προσδιορίστηκαν.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία ασφάλειας δεν έδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους βάσει συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων γονοτοξικότητας και πιθανότητας καρκινογένεσης. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή υποστηρίζουν ότι η εναλαπρίλη δεν έχει επίδραση στην γονιμότητα και αναπαραγωγή σε αρουραίους και δεν προκαλεί τερατογένεση. Σε μία μελέτη στην οποία σε θηλυκούς αρουραίους χορηγήθηκε πριν το ζευγάρι για την εγκυμοσύνη, παρουσιάστηκε αυξημένη συχνότητα θανάτου των νεογνών αρουραίων κατά τη γαλουχία. Η ένωση αυτή έδειξε ότι διαπερνά τον πλακούντα και εκκρίνεται στο γάλα. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ως κατηγορία, έδειξαν ότι είναι εμβρυοτοξικοί (που προκαλούν βλάβη και/ή θάνατο στο έμβρυο), όταν χορηγηθούν κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

Όξινο ανθρακικό νάτριο

Άμυλο αραβοσίτου

Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου

Στεατικό μαγνήσιο

Μονοϋδρική λακτόζη

Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172) –20 mg δισκία μόνο.

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172) – 20 mg δισκία μόνο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Renitec 5 mg - All-aluminum blister σε συσκευασίες που περιέχουν 2, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 98 ή 100 δισκία.

Renitec20 mg - All-aluminum blister σε συσκευασίες που περιέχουν 10, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ή 500 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEΞ Α.Ε.
18ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας
14671 Νέα Ερυθραία
Τηλ. 210-8009.111

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δισκία 5mg: 75284/31-10-2012
Δισκία 20mg: 75283/31-10-2012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία της πρώτης έγκρισης

Δισκία 5mg: 12-9-1984
Δισκία 20mg: 12-9-1984

Ημερομηνία της τελευταίας ανανέωσης

Δισκία 5mg: 31-10-2012

Δισκία 20mg: 31-10-2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
30-11-2020