

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ:

ΤΟ ΠΑΡΟΝ SPC (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ) ΑΠΟΤΕΛΟΥΣΕ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΔΙΑΙΤΗΣΙΑ. ΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΗΤΑΝ ΤΟΤΕ ΕΓΚΥΡΑ.

ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΕΚΤΟΤΕ ΕΛΕΓΧΘΕΙ Η ΕΝΗΜΕΡΩΘΕΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ ΚΑΙ ΕΠΟΜΕΝΩΣ ΠΙΘΑΝΑ ΝΑ ΜΗΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΕΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΤΑ ΤΡΕΧΟΝΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<Renitec και τα συσχετιζόμενα ονόματα (βλέπε Παράρτημα I)>, <περιεκτικότητα>, δισκία.
[Θα εφαρμοστεί τοπικά]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε δισκίο περιέχει <περιεκτικότητα> mg enalapril maleate.
[Θα εφαρμοστεί τοπικά]

Για τα έκδοχα, βλ.6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

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 ≤ 35 %).

(Βλ.λήμμα 5.1 Φαρμοκοδυναμικές ιδιότητες)

4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης

Η απορρόφηση των δισκίων < Renitec > δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) και την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

Υπέρταση

Η αρχική δόση είναι 5 έως ως το ανώτατο 20 mg, εξαρτώμενη από το βαθμό της υπέρτασης και την κατάσταση του ασθενούς (βλ.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 έναρξη της χορήγησης. Συνιστάται η 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 με διουρητικά και όπου είναι αναγκαίο 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 διεξάγεται μέσα σε περίοδο 2 -4 εβδομάδων. Η μέγιστη δόση είναι 40 mg ημερησίως, χορηγούμενη σε δύο διηρημένες δόσεις.

Συνιστώμενη 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 ανεπάρκεια ή σε αυτούς που λαμβάνουν διουρητικά (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Η αρτηριακή πίεση και η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας με <Renitec> (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) επειδή έχει αναφερθεί υπόταση και (πιο σπάνια) ακόλουθη νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, η δόση θα πρέπει να μειώνεται, κατά το 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 συνεχή χορήγηση του φαρμάκου. Θα πρέπει επίσης να ελέγχεται το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία.

Δοσολογία σε νεφρική δυσλειτουργία

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

| | Κάθαρση κρεατινίνης mL/min | Αρχική δόση mg/day |
|--|---|--|
| | 30 < CrCL < 80 ml/min | 5 –10 mg |
| | <u>10</u> < CrCL ≤ 30 ml /min | 2.5 -mg |
| | CrCL ≤ 10ml/min | 2.5 mg κατά τις ημέρες της αιμοκάθαρσης * |

* Βλέπε 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Ασθενείς σε αιμοδιύλυση.

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 (βλ. 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση Νεφρική ανεπάρκεια).

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία κλινικών μελετών για τη χρήση του <Renitec> σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση, 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Για τους ασθενείς που μπορούν να μασήσουν δισκία, η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται ως προς 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 (βλ. 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

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.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στην εναλαπρίλη, σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα ή οποιοδήποτε άλλο αναστολέα MEA.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς MEA
- Ιδιοπαθές ή κληρονομικό αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. 4.6. Κύηση και γαλουχία)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες 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 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς σχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί συμπτωματική υπόταση.

Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με μεγάλο βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια περισσότερο σοβαρού βαθμού, όπως συμβαίνει σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών της αγκύλης ή με υπονατρίαμια ή λειτουργική νεφρική βλάβη. 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 στηθάγχη ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο στους οποίους η υπερβολική υπόταση θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν αναπτυχθεί 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 ορισμένους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να εμφανισθεί επιπλέον μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με <Renitec>. Αυτή η ενέργεια αναμένεται 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 Μητροειδούς βαλβίδος/ Υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

Όπως όλοι οι αγγειοδιαστολείς, οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με απόφραξη του αριστερού κοιλιακού βαλβιδικού συστήματος εξώθησης και να αποφεύγεται σε περιπτώσεις καρδιογενούς σόκ και αιμοδυναμικά σημαντικής απόφραξης.

Βλαβη Νεφρικής λειτουργίας

Σε περιπτώσεις νεφρικής βλάβης (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min) η αρχική δόση της εναλαπρίλης θα πρέπει να προσαρμόζεται, σύμφωνα με την κάθαρση της κρεατινίνης του ασθενούς. (βλ. 4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης) 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.

Εχει αναφερθεί νεφρική ανεπάρκεια που σχετίζεται με την εναλαπρίλη, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή με την παρούσα 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.

Ορισμένοι 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. Πρέπει να απαιτηθεί μείωση της δοσολογίας της εναλαπρίλης και/ή διακοπή του διουρητικού. Αυτή η κατάσταση θα πρέπει να προκαλεί την πιθανότητα ύπαρξης της παρούσας στένωσης της νεφρικής αρτηρίας (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση 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 νεφρού λάβουν αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ. Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να παρουσιαστεί και με ήπιες μεταβολές της κρεατινίνης του πλάσματος. 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 και εξελίσσεται σε επιθετική ηπατική νόσο και (μερικές φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ που ανέπτυξαν ίκτερο ή σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να διακόψουν τον αναστολέα ΜΕΑ και να έχουν την 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 παράγοντες επιπλοκών, 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 παραγόντων επιπλοκών, 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 περιοδικός έλεγχος 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 σπάνια σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, 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 τη διακοπή της θεραπείας. Σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και στα χείλη, το πρόβλημα επιλύθηκε γενικά χωρίς θεραπεία, αν και τα αντιισταμινικά ήταν χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αγγειονευρωτικό οίδημα που σχετίζεται με το λάρυγγα, μπορεί να είναι θανατηφόρο. Όπου συμμετέχει η γλώσσα, η γλωττίδα ή ο λάρυγγας, ώστε να προκαλείται απόφραξη των αεροφόρων οδών κατάλληλη θεραπεία θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει, άμεση υποδόρια χορήγηση διαλύματος επινεφρίνης σε αναλογία 1 : 1000 (0.3 ml έως 0.5 ml) και/ή μετρήσεις ώστε να εξασφαλισθεί ανοικτός αεραγωγός.

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

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος μη σχετιζόμενο με θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ, μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος, ενώ λαμβάνουν θεραπεία με α-ΜΕΑ (βλ. επίσης 4.3. Αντενδείξεις).

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης έναντι υμενοπτέρων

Σπάνια, ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ, 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 ΜΕΑ πριν από κάθε διαδικασία απευαισθητοποίησης.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά τη διάρκεια LDL αφαίρεσης

Σπάνια ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς ΜΕΑ 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-ΜΕΑ πριν από κάθε διαδικασία αφαίρεσης.

Ασθενείς σε αιμοδιύλιση

Εχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση με υψηλής ροής μεμβράνες (π.χ AN 69®) και ταυτόχρονα βρίσκονται σε αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται να χρησιμοποιείται μία εναλλακτική μεμβράνη ή ένα αντιυπερτασικό φάρμακο άλλης κατηγορίας.

Διαβητικοί ασθενείς

Στους διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα χορηγούμενα αντιδιαβητικά σκευάσματα ή ινσουλίνη, θα πρέπει να γίνεται συχνά γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια του πρώτου μηνός της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης, Αντιδιαβητικά).

Βήχας

Εχει αναφερθεί βήχας με τη χρήση αναστολέων ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός βήχας, επίμονος και εξαφανίζεται μετά τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που σχετίζεται με αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση του βήχα.

Χειρουργική επέμβαση/Αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια αναισθησίας με παράγοντες που προκαλούν υπόταση, η εναλαπρίλη αναστέλλει την παραγωγή της αγγειοτενσίνης 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.

Υπερκαλιμία

Αυξήσεις στο κάλιο του ορού παρατηρήθηκαν σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της εναλαπρίλης. Ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν υπερκαλιμία, περιλαμβανομένων και εκείνων με νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη ή αυτών που λαμβάνουν ταυτόχρονα καλιοσυντηρητικά διουρητικά υποκατάστατα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων, που περιέχουν κάλιο, ή εκείνων των ασθενών που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που σχετίζονται με αυξήσεις στο κάλιο το ορού (π.χ. ηπαρίνη). Αν θεωρηθεί απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση των παραπάνω αναφερθέντων σκευασμάτων, συνιστάται τακτικός έλεγχος του καλίου του ορού.

Λίθιο

Ο συνδυασμός λιθίου και εναλαπρίλης γενικά δε συνιστάται (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Λακτόζη

Το <Renitec> περιέχει λιγότερο από 200 mg λακτόζης σε κάθε δισκίο.

Παιδιατρική χρήση

Υπάρχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα και εμπειρία ως προς 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 (βλ. Επίσης 4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης, 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Το <Renitec> δε συνιστάται σε παιδιά για άλλες ενδείξεις από ότι για υπέρταση.

Το <Renitec> δεν συνιστάται για νεογέννητα και παιδιατρικούς ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 30 ML/min/1.73 m² επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία. (βλ. 4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης).

Κύηση και γαλουχία

Η εναλαπρίλη δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης Το <Renitec> αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης(βλ. 4.3. Αντενδείξεις). Αν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με εναλαπρίλη θα πρέπει να διακοπεί το δυνατόν συντομότερα. (βλ. 4.6. Κύηση και γαλουχία).

Η χορήγηση της εναλαπρίλης δεν συνιστάται κατά την γαλουχία.

Διαφορές λόγω εθνικότητας

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 του μεγαλύτερου επιπολασμού χαμηλής ρενίνης στους μαύρους υπερτασικούς ασθενείς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, ή συμπληρώματα καλίου.

Οι αναστολείς ΜΕΑ μετριάζουν την προκαλούμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ σπιρονολακτόνη, τριαμετένη, ή αμιλοριδνη), τα συμπληρώματα καλίου, ή τα υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται λόγω αποδεδειγμένης υποκαλαϊμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Διουρητικά (θειαζιδικά ή διουρητικά της αγκύλης)

Προυπάρχουσα θεραπεία με μεγάλες δόσεις διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο υγρών και σε κίνδυνο για υπόταση,εάν αρχίσει η θεραπεία με εναλαπρίλη(βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Τα υποτασικά αποτελέσματα μπορεί να μειωθούν με την διακοπή του διουρητικού ,με την αύξηση του όγκου υγρών ή την λήψη άλατος ή με την έναρξη θεραπείας με χαμηλές δόσεις της εναλαπρίλης.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των σκευασμάτων μπορεί να αυξήσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της εναλαπρίλης .Η ταυτόχρονη χορήγηση με νιτρογλυκερίνη ή άλλες νιτρικές ενώσεις,ή άλλους αγγειοδιαστολείς,μπορεί να μειώσουν 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 προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων λιθίου στο πλάσμα. (βλ. 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Τρικυκλικά αντικαταθληπτικά/Αντιψυχωσικά/Αναισθητικά/Ναρκωτικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση ορισμένων αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων τρικυκλικών αντικαταθληπτικών και αντιψυχωσικών, με αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης. (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Η χρόνια χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ΜΣΑΦ, μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση ενός αναστολέα ΜΕΑ.

Τα στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οι αναστολείς ΜΕΑ ασκούν ένα επιπρόσθετο αποτέλεσμα στην αύξηση του καλίου του ορού,και μπορεί να οδηγήσουν στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι επιδράσεις ήταν συνήθως αναστρέψιμες.Σπάνια ,μπορεί να παρουσιασθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια ,ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική λειτουργία ,όπως οι ηλικιωμένοι ή αφυδατωμένοι.

Συμπαθομιμητικά

Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να μειώνουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των αναστολέων ΜΕΑ.

Αντιδιαβητικά

Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ 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. Αυτό το γεγονός, φαίνεται ότι είναι πιθανότερο να συμβεί κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με νεφρική βλάβη.

Αλκοόλη

Η αλκοόλη αυξάνει το υποτασικό αποτέλεσμα των αναστολέων ΜΕΑ

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, θρομβωλυτικά και β-αναστολείς

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης

Η εναλαπρίλη δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Αν προγραμματίζεται εγκυμοσύνη ή διαπιστώθηκε, η αλλαγή σε κάποια εναλλακτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Ελεγχόμενες μελέτες με αναστολείς ΜΕΑ διεξήχθησαν σε ανθρώπους αλλά ένας περιορισμένος αριθμός περιπτώσεων με έκθεση του πρώτου τριμήνου, δεν παρουσίασαν ανάπτυξη δυσμορφιών, σύμφωνα με την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα όπως περιγράφεται παρακάτω.

Η εναλαπρίλη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Παρατεταμένη έκθεση στην εναλαπρίλη κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγουδράμνιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλαιμία) (βλ. Επίσης 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

Αν υπάρχει έκθεση στην εναλαπρίλη από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν <Renitec>, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλαιμία. Η εναλαπρίλη που διαπερνά το φραγμό του πλακούντα, έχει απομακρυνθεί από την κυκλοφορία των νεογνών με περιτοναϊκή διύλυση, με κάποια κλινική βελτίωση και θεωρητικά μπορεί να απομακρυνθεί με αφαιμαξομετάγγιση.

Γαλουχία

Η εναλαπρίλη και το άλας της εναλαπρίλης εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά η επίδρασή τους στα θηλάζοντα βρέφη δεν έχει εξακριβωθεί. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση της εναλαπρίλης εάν θηλάζετε.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την εναλαπρίλη περιλαμβάνουν:

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:

Όχι συχνές: αναιμία (συμπεριλαμβανομένης απλαστικής και της αιμολυτικής).

Σπάνιες: ουδετεροπενία, μείωση αιμοσφαιρίνης, μείωση του αιματοκρίτη, θρομβοκυτοπενία, ακοκιοκυττάρωση, καταστολή του μυελού των οστών, πανκυτοπενία, λεμφαδενοπάθεια, αυτοάνοσοι νόσοι.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής:

Οχι συχνές: υπογλυκαιμία (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση, Διαβητικοί ασθενείς).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος και ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: κεφαλαλγία, κατάθλιψη

Οχι συχνές: σύγχυση, υπνηλία, απνία, νευρική κούραση, παραισθησία, ίλιγγος.

Σπάνιες: διαταραχές στα όνειρα, διαταραχές ύπνου.

Οφθαλμικές διαταραχές:

Πολύ συχνές: θάμβος όρασης

Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές:

Πολύ συχνές: Ζάλη

Συχνές: υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της ορθοστατικής υπότασης) συγκοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο πιθανόν δευτερογενώς ως προς την εκσεσημασμένη υπόταση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) θωρακικό άλγος, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, ασταθή στηθάγχη, ταχυκαρδία.

Οχι συχνές: Ορθοστατική υπόταση αίσθημα παλμών

Σπάνιες: φαινόμενο Raynaud's

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές:

Πολύ συχνές: βήχας

Συχνές: δύσπνοια

Οχι συχνές: ρινορροια, κνάγχη, βράχνος φωνής, βρογχόσπασμος/άσθμα

Σπάνιες: θωρακικά διηθήματα, ρινίτις, αλλεργική φατνίτιδα/ ωσινοφιλική πνευμονία.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Πολύ συχνές: ναυτία

Συχνές: διάρροια, κοιλιακό άλγος, διαταραχές γεύσης

Οχι συχνές: ειλεός, παγκρεατίτιδα, εμετός, δυσπεπία, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, γαστρικοί ερεθισμοί, ξηροστομία, πεπτικό έλκος .

Σπάνιες: στοματίτιδα/άφθώδη έλκη, γλωσσίτιδα

Ηπατοχολικές διαταραχές:

Σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα – είτε ηπατοκυτταρική ή χολοστατική, ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης, χολόσταση (συμπεριλαμβανομένου του ίκτερου)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Έχει αναφερθεί εξάνθημα, υπερευαίσθησία/αγγειονευρωτικό οίδημα: αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων της γλώσσας, γλωττίδας και/ή του λάρυγγος (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Οχι συχνές: εφίδρωση, κνίδωση, κνησμός, αλωπεκία

Σπάνιες: πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, αποφολιδωτική δερματίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πέμφιγξ, ερυθρόδερμα.

Έχει ανακοινωθεί μια συμπτωματολογία που μπορεί να περιλαμβάνει μερικά ή όλα από τα ακόλουθα: πυρετός, ορογονίτιδα, αγγειίτιδα, μυαλγία/μυοσίτιδα, αρθραλγία/αρθρίτιδα, θετικό ANA, αυξημένη ΤΚΕ, ηωσινοφιλία και λευκοκυττάρωση. Εξάνθημα, φωτοευαίσθησία ή άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανισθούν.

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος

Οχι συχνές: ηπατική δυσλειτουργία, ηπατική ανεπάρκεια, πρωτεΐνουρία

Σπάνιες: ολιγουρία

Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών.

Οχι συχνές: ανικανότητα

Σπάνιες: γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης

Πολύ συχνές: εξασθένηση

Συχνές: Κόπωση

Οχι συχνές: μυϊκές κράμπες, έξαψη, εμβοές, κακουχία, πυρετός

Ερευνες

Συχνές: υπερκαλαιμία, αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού

Οχι συχνές: αυξήσεις στην ουρία του αίματος, υπονατριαιμία

Σπάνιες: αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού

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-αγγειοτενσίνης και λήθαργος. Συμπτώματα που σχετίζονται με υπερδοσολογία των α-MEA μπορεί να περιλαμβάνουν σόκ του κυκλοφορικού, διαταραχές ηλεκτρολυτών, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμός, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, ανησυχία και βήχας. Επίπεδα του άλατος της εναλαπρίλης στον ορό, 100 και 200 φορές μεγαλύτερα 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 υποστεί ηλεκτροσόκ. Αν υπάρχει διαθέσιμο, θεραπεία με ενέσιμο διάλυμα Αγγειοτενσίνης II και/ή ενέσιμο διάλυμα κατεχολαμινών, μπορεί να ληφθεί υπόψη. Αν η λήψη είναι πρόσφατη, θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την αποβολή της μηλεϊνικής εναλαπρίλης (π.χ. έμετος, γαστρική πλύση, χορήγηση απορροφητικών σκευασμάτων, και θεϊκό νάτριο).

Το άλας της εναλαπρίλης μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοδιύλυση (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση. Ασθενείς σε αιμοδιύλυση). Η θεραπεία με βηματοδότη ενδείκνυται για αντιστάμενη 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: Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Κωδικός ATC: C09A A02

Το <Renitec> (enalapril maleate) είναι το μηλεϊνικό άλας της εναλαπρίλης, ένα παράγωγο δύο αμινοξέων της L-αλανίνης και της L-προλίνης. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) είναι μία πεπτιδυλική διπεπτάση που καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I στην αγγειοσυσπαστική ουσία αγγειοτενσίνη II. Μετά την απορρόφηση, η εναλαπρίλη υδρολύεται σε άλας της εναλαπρίλης που αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης. Η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοτενσίνης 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 αγγειοτενσίνης είναι ταυτόσημο με την κινινάση II. Έτσι το <Renitec> μπορεί επίσης να αναστείλλει την αποδόμηση της βραδυκινίνης, ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο. Εν τούτοις, ο ρόλος που παίζει στη θεραπευτική δράση του <Renitec> χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Ενώ ο μηχανισμός μέσω του οποίου το <Renitec> μειώνει την αρτηριακή πίεση θεωρείται ότι οφείλεται κυρίως στην καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το <Renitec> είναι αποτελεσματικό ακόμη και σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλή ρενίνη.

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 α-MEA 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 περιφερειακών 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 βλάβη, έχουν παρατηρηθεί μειώσεις στην λευκοματινουρία και ουρική απέκκριση της IgG και της ολικής ουρικής πρωτεΐνης, 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 υποκαλιαιμίας 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 της αριστεράς κοιλίας/τριχοειδική πίεση, μειώθηκε. Η αντοχή στην άσκηση και η σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας βελτιώθηκε όπως έχει μετρηθεί σύμφωνα με τα κριτήρια της εταιρείας New York 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 τελικούς όγκους διαστολής και συστολής της αριστεράς κοιλίας και από τη βελτίωση του κλάσματος εξώθησης.

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-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=2117) ή εναλαπρίλη (n=2111). 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 επειδεινωθείσα καρδιακή ανεπάρκεια (μείωση κινδύνου 20 %, 95 % CI, 9 –30 %, p<0,001).

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή,ελεγχόμενη με placebo μελέτη (SOLVD Treatment trial) εξετάστηκε ένα πληθυσμός με συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της συστολικής δυσλειτουργίας (κλάσμα απώθησης < 35 %), 2569 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).

Υπήρξε περιορισμένη εμπειρία κατά τη χρήση σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς >6 ετών.Σε μία κλινική μελέτη που περιελάμβανε 110 υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας έως 16 ετών με βάρος σώματος ≥20 kg και με ρυθμό σπειραματικής διήθησης >30 ml/min/1,73 m³, ασθενείς που ζύγιζαν <50 kg έλαβαν είτε 0,625 2,5 ή 20 mg εναλαπρίλη 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 την αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση κατά ένα δοσοεξαρτημένο τρόπο. Η δοσοεξαρτώμενη αντιπερτασική αποτελεσματικότητα της εναλαπρίλης ήταν σύμφωνη μεταξύ όλων των υπομονάδων (ηλικία, βαθμός χρώματος, γένος, 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 (ως 40 mg) μία φορά ημερησίως.Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους παιδιατρικούς ασθενείς δεν ήταν διαφορετικό από αυτό που παρουσίασαν οι ενήλικες ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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 <Renitec>,χορηγούμενο από το στόμα 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 αγγιοτενσίνης.Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εναλαπρίλης στον ορό, εμφανίζονται περίπου 4 ώρες μετά τη χορήγηση 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.

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

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

Η απέκκριση του αλάτος 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 βλάβη

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 αλάτος 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 αλάτος εναλαπρίλης κατόπιν χορήγησης πολλαπλών δόσεων του μηλεϊνικού αλάτος εναλαπρίλης, παρατάθηκε σ' αυτό το στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας και καθυστέρησε ο χρόνος εξισορρόπησης. (βλ. 4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης). Το άλας της εναλαπρίλης μπορεί να απομακρυνθεί από τη γενική κυκλοφορία με αιμοδιύλυση. Η κάθαρση της διύλωσης είναι 62 ml/min.

Παιδιά και έφηβοι

Μία μελέτη φαρμακοκινητικής πολλαπλών δόσεων διεξήχθη σε 40 υπερτασικούς αρσενικούς και θηλυκούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 μηνών ως < 16 ετών κατόπιν ημερησίας χορήγησης από το στόμα την 0,07 ως 0,14 mg/kg μηλεϊνικής εναλαπρίλης. Δεν υπήρξαν μεγάλες διαφορές στην φαρμακοκινητική της εναλαπρίλης σε παιδιά σε σύγκριση με στοιχεία ιστορικού ενηλίκων. Τα στοιχεία έδειξαν αύξηση της συγκέντρωσης στην καμπύλη AUC (που προσαρμόσθηκαν στη φυσιολογική δόση ανά βάρος σώματος) με αυξανόμενη ηλικία. Ωστόσο, μία αύξηση στην καμπύλη AUC δεν παρατηρήθηκε όταν τα στοιχεία προσαρμόσθηκαν ανά σωματική επιφάνεια. Στο στάδιο της ισορροπίας, ο μέσος αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής για την συσσώρευση του αλάτος εναλαπρίλης ήταν 14 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία ασφαλείας δεν έδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους βάσει συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας επαναλαμβανομένων 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

[Θα εφαρμοστεί τοπικά]

6.2 Ασυμβατότητες

[Θα εφαρμοστεί τοπικά]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Θα εφαρμοστεί τοπικά]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

[Θα εφαρμοστεί τοπικά]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Θα εφαρμοστεί τοπικά]

6.6 Οδηγίες χρήσεως και χειρισμού

[Θα εφαρμοστεί τοπικά]

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I- Θα εφαρμοστεί τοπικά]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ