

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RENITEC[®] 5 mg
RENITEC[®] 10 mg
RENITEC[®] 20 mg

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 5 mg, 10 mg nebo 20 mg enalaprilu hydrogenomaleas.

Pomocné látky viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

RENITEC 5 mg: bílé, bikonvexní tablety, tvarované do zaobleného trojúhelníku, na jedné straně je vyryto MSD 712, na druhé straně je půlicí rýha.

RENITEC 10 mg: rezavo-červené bikonvexní tablety, tvarované do zaobleného trojúhelníku, na jedné straně je vyryto MSD 713, na druhé straně je půlicí rýha.

RENITEC 20 mg: broskvově zbarvené bikonvexní tablety, tvarované do zaobleného trojúhelníku, na jedné straně je vyryto MSD 714, na druhé straně je půlicí rýha.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba hypertenze.
- Léčba symptomatického srdečního selhání.
- Prevence symptomatického srdečního selhání u pacientů s asymptomatickou dysfunkcí levé komory (ejekční frakce $\leq 35\%$)

(Viz bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti.)

4.2 Dávkování a způsob podání

Jídlo vstřebávání přípravku RENITEC neovlivňuje.

Dávku je nutno individuálně přizpůsobit podle pacientova profilu (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití) a odpovědi krevního tlaku.

Hypertenze

Počáteční dávka je 5 až maximálně 20 mg podle stupně hypertenze a stavu pacienta (viz dále). RENITEC se podává jednou denně. Při mírné hypertenzi je doporučená počáteční dávka 5 až 10 mg. U pacientů se silně aktivovaným systémem renin-angiotenzin-aldosteron (např. renovaskulární hypertenzí, objemovou deplecí a/nebo deplecí minerálů, srdeční dekompenzací nebo těžkou

hypertenzí) může po počáteční dávce dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku. U těchto pacientů se doporučuje počáteční dávka 5 mg nebo nižší a léčba se musí zahájit pod lékařským dohledem.

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může při zahajování terapie enalaprilem vést k objemové depleci a k riziku hypotenze. U těchto pacientů se doporučuje počáteční dávka 5 mg nebo nižší. Pokud to je možné, měla by se terapie diuretiky na 2–3 dny před zahájením terapie přípravkem RENITEC vysadit. Je nutno sledovat renální funkce a koncentrace kalía v séru.

Obvyklá udržovací dávka je 20 mg denně. Maximální udržovací dávka je 40 mg denně.

Srdeční selhání/Asymptomatická dysfunkce levé komory

Při léčbě symptomatického srdečního selhání se RENITEC užívá navíc k diuretikům a ve vhodných případech navíc i k digitalisu nebo betablokátorům. Počáteční dávka přípravku RENITEC u pacientů se symptomatickým srdečním selháním nebo asymptomatickou dysfunkcí levé komory je 2,5 mg a je nutno jí podávat pod důsledným lékařským dohledem, aby se zjistil počáteční účinek na krevní tlak. Při neexistenci symptomatické hypotenze nebo po její účinné léčbě je po zahájení terapie přípravkem RENITEC při srdečním selhání nutno dávku postupně zvyšovat na obvyklou udržovací dávku 20 mg, podávanou v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách podle toho, jak je pacient snáší. Doporučuje se provádět titraci dávky po dobu 2 až 4 týdnů. Maximální dávka je 40 mg podávaná ve dvou dílčích dávkách.

Doporučená titrace dávky přípravku RENITEC u pacientů se srdečním selháním/asymptomatickou dysfunkcí levé komory

Týden	Dávka mg/den
1. týden	1. až 3. den: 2,5 mg/den* v jediné dávce 4. až 7. den: 5 mg/den ve dvou dílčích dávkách
2. týden	10 mg/den v jediné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách
3. a 4. týden	20 mg/den v jediné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách

*U pacientů s poruchou renální funkce nebo užívajících diuretika je nutno přijmout zvláštní opatření (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

Krevní tlak a renální funkci je nutno důkladně sledovat jak před zahájením léčby přípravkem RENITEC, tak i po jejím zahájení (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití), protože byly popsány případy hypotenze a (vzácněji) následné renální selhání. Je-li to možné, měla by se u pacientů léčených diuretiky před zahájením léčby přípravkem RENITEC jejich dávka snížit. Rozvoj hypotenze po počáteční dávce přípravku RENITEC neznamená, že při dlouhodobé terapii přípravkem RENITEC dojde k recidivě hypotenze, a nebrání dalšímu užívání léku. Je nutno sledovat i hodnoty draslíku v séru a renální funkci.

Dávkování při renální insuficienci

Všeobecně by měly být intervaly mezi užitím enalaprilu prodlouženy a/nebo sníženo dávkování.

Clearance kreatininu (CrCL) ml/min.	Počáteční dávka mg/den
30 < CrCL < 80 ml/min.	5–10 mg
10 < CrCL ≤ 30 ml/min.	2,5 mg
CrCL ≤ 10 ml/min.	2,5 mg ve dny dialýzy*

*Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití, Hemodialyzovaní pacienti. Enalapril se dialyzuje. Dávkování v dny bez dialýzy je nutno přizpůsobit podle odpovědi krevního tlaku.

Použití u starších osob

Dávka musí být v souladu s renální funkcí staršího pacienta (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití, Porucha renální funkce).

Použití u dětí

K dispozici jsou omezené zkušenosti z klinické praxe s podáváním přípravku RENITEC dětem s hypertenzí (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití, 5.1 Farmakodynamické vlastnosti a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

U pacientů, kteří dokážou tablety spolknout, je nutno dávku individualizovat podle pacientova profilu a odpovědi krevního tlaku. Doporučená počáteční dávka je 2,5 mg pro pacienty s tělesnou hmotností 20 až < 50 kg a 5 mg pro pacienty s tělesnou hmotností \geq 50 kg. RENITEC se podává jednou denně. Dávkování je nutno přizpůsobit podle potřeb pacienta na maximální hodnotu 20 mg denně u pacientů s tělesnou hmotností 20 až < 50 mg a 40 mg pro pacienty s tělesnou hmotností \geq 50 kg. (Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití.)

RENITEC se nedoporučuje u novorozenců a u dětských pacientů s glomerulární filtrací < 30 ml/min./1,73 m², protože nejsou k dispozici žádné údaje.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na enalapril, na kteroukoli z pomocných látek nebo kterýkoli jiný inhibitor ACE.
- Angioedém v anamnéze v souvislosti s předchozí léčbou inhibitorem ACE.
- Dědičný nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6 Těhotenství a kojení).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Symptomatická hypotenze

Symptomatická hypotenze je u nekomplikovaných hypertoniků pozorována zřídka.

U hypertonických pacientů dostávajících RENITEC nastává symptomatická hypotenze s větší pravděpodobností, pokud je pacient ve volumové depleci, například při diuretické terapii, při dietním omezení soli, dialýze, průjmu nebo zvracení (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce a 4.8 Nežádoucí účinky). Symptomatická hypotenze byla pozorována u pacientů se srdečním selháním s přidruženou nebo bez přidružené renální insuficience. Pravděpodobněji nastává u pacientů se závažnějším stupněm srdečního selhání při užití vysokých dávek klíčkových diuretik, hyponatrémii nebo postižení renální funkce. U těchto pacientů by měla být terapie zahájena pod lékařským dohledem a pacienti by měli být dále pozorně sledováni, vždy při úpravě dávkování přípravku RENITEC a/nebo diuretika. Stejné postupy mohou být aplikovány u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých by nadměrný pokles krevního tlaku mohl mít za následek infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Pokud nastane hypotenze, pacient by měl být uložen do polohy vleže a pokud je nutno, měl by obdržet intravenózní infúzi fyziologického roztoku. Přechodná hypotenzní reakce není kontraindikací pro další dávky, které mohou být obvykle podány bez obtíží, pokud již jednou došlo k vzestupu krevního tlaku po volumové expanzi.

U některých pacientů se srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může po podání přípravku RENITEC dojít k dalšímu poklesu systémového krevního tlaku. Tento účinek lze očekávat a obvykle není důvodem k přerušení léčby. Pokud se hypotenze stane symptomatickou, může být nezbytné redukovat dávku a/nebo vysadit diuretikum a/nebo RENITEC.

Aortální nebo mitrální stenóza/Hypertrofická kardiomyopatie

Jako u všech vazodilatací je nutno ACE inhibitory podávat opatrně pacientům s obstrukcí chlopně a výtokové části levé komory a zcela vynechat v případě kardiogenního šoku a hemodynamicky významné obstrukce.

Porucha renální funkce

V případě poruchy renální funkce (clearance kreatininu < 80 ml/min.) je nutno počáteční dávku enalaprilu upravit podle pacientovy hodnoty clearance kreatininu (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podávání), a pak i podle pacientovy odpovědi na léčbu. Rutinní sledování hodnot draslíku a kreatininu je u těchto pacientů součástí běžné lékařské praxe.

Renální selhání v souvislosti s enalapilem bylo popsáno a vyskytlo se hlavně u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo základním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální tepny. Pokud se zjistí brzy a je řádně léčeno, je renální selhání v souvislosti s terapií enalapilem obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s hypertenzí bez předchozí zjevné renální choroby došlo k rozvoji vzestupu sérové hladiny urey a kreatininu, pokud byl enalapril podán současně s diuretiky. Redukce dávky enalaprilu a/nebo vysazení diuretika a/nebo enalaprilu může být žádoucí. Z tohoto lze usuzovat na možnost stenózy renální tepny jako základního onemocnění (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění, Renovaskulární hypertenze).

Renovaskulární hypertenze

Pokud se pacienti s bilaterální stenózou renální tepny nebo stenózou tepny do jediné fungující ledviny léčí inhibitory ACE, existuje zvýšené riziko hypotenze a renální nedostatečnosti. Může dojít ke ztrátě renální funkce při pouze mírných změnách hodnot kreatininu v séru. U těchto pacientů je nutno zahajovat terapii pod důkladným lékařským dohledem, za použití nízkých dávek, opatrné titrace a sledování renální funkce.

Transplantace ledvin

Pokud se týče podávání přípravku RENITEC pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin, je k dispozici málo zkušeností. Proto se léčba přípravkem RENITEC nedoporučuje.

Selhání jater

Vzácně byly inhibitory ACE dány do souvislosti se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou nebo hepatitidou, a progreduje do fulminantní hepatální nekrózy a (někdy i) smrti. Mechanismus tohoto syndromu není jasný. U pacientů užívajících inhibitory ACE, u nichž dojde k rozvoji žloutenky nebo u nichž dojde k výraznému zvýšení jaterních enzymů, je nutno inhibitory ACE vysadit a je třeba u nich zahájit odpovídající sledování lékařem.

Neutropénie/agranulocytóza

U pacientů užívajících inhibitory ACE byly popsány neutropénie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie. U pacientů s normální renální funkcí a bez dalších komplikujících faktorů se neutropénie vyskytuje vzácně. Pacientům s kolagenózou, imunosupresivní terapií, léčeným alopurinolem nebo prokainamidem, nebo s kombinací těchto komplikujících faktorů, je nutno enalapril podávat s maximální opatrností, zvláště pokud je již přítomna porucha renální funkce. U některých z těchto pacientů došlo k rozvoji závažných infekcí, které v několika případech nereagovaly na intenzivní

léčbu antibiotiky. Pokud se u těchto pacientů enalapril používá, doporučuje se pravidelné monitorování počtu bílých krvinek a pacienty je třeba poučit, aby ohlásili jakoukoli známku infekce.

Přecitlivělost/Angioneurotický edém

Angioneurotický edém obličej, končetin, rtů, jazyka, glotis a/nebo laryngu byl popsán u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, včetně přípravku RENITEC. Tento nežádoucí účinek se může objevit kdykoli během léčby. V takových případech by měl být RENITEC okamžitě vysazen a mělo by být zajištěno přiměřené sledování, aby před propuštěním pacienta byla jistota úplného odeznění příznaků. I v těch případech, kdy se jedná pouze o otok jazyka bez respirační tísně, by měli být pacienti dlouhodobě pozorováni, protože léčba antihistaminiky a kortikosteroidy nemusí být postačující. Velmi vzácně byly popsány případy úmrtí následkem angioedému spojeného s otokem laryngu nebo otokem jazyka. U pacientů s postižením jazyka, glotis nebo hrtanu existuje pravděpodobnost rozvoje obstrukce dýchacích cest, zvláště u jedinců s operací dýchacích cest v anamnéze. V případech, kdy by došlo k postižení jazyka, glotis nebo hrtanu, jež by mohlo působit jako překážka v dýchacích cestách, je třeba rychle zahájit vhodnou léčbu, zahrnující subkutánní aplikaci roztoku adrenalinu 1 : 1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a provést opatření k zajištění průchodnosti dýchacích cest.

Uvádí se, že pacienti černé rasy, jimž byly podávány ACE inhibitory, mají ve srovnání s pacienty jiných ras vyšší incidenci angioedému.

Pacienti s anamnézou angioedému bez vztahu k terapii ACE inhibitory mohou mít zvýšené riziko angioedému při užívání ACE inhibitoru (viz také bod 4.3 Kontraindikace).

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace vůči blanokřídlym

Vzácně byly pozorovány život ohrožující anafylaktoidní reakce u pacientů užívajících ACE inhibitory během desenzibilizace jedem blanokřídlym. Těmto reakcím se lze vyhnout přechodným vysazením terapie ACE inhibitorem před každou desenzibilizací.

Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL

U pacientů užívajících inhibitory ACE došlo během aferézy lipoproteinů s nízkou densitou (LDL) dextransulfátem vzácně k rozvoji život ohrožujících anafylaktoidních reakcí. Těmto reakcím se předešlo přechodným přerušením terapie inhibitory ACE během každé aferézy.

Hemodialyzovaní pacienti

Anafylaktoidní reakce byly hlášeny u pacientů dialyzovaných za použití membrán s vysokým průtokem (např. AN 69) a současně léčených ACE inhibitory. U těchto pacientů je třeba použít jiný typ dialyzační membrány nebo jinou skupinu antihypertenzních látek.

Diabetici

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem je třeba v prvním měsíci léčby inhibitory ACE důkladně sledovat glykémii. (Viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce, Antidiabetika.)

Kašel

Kašel byl zaznamenán při užití ACE inhibitorů. Charakteristický je trvalý neproduktivní kašel, odeznívající po přerušení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitory je třeba vzít v úvahu při diferenciální diagnóze.

Chirurgie/Anestezie

U pacientů, podstupujících velký chirurgický zákrok nebo během anestezie za použití látek vyvolávajících hypotenzi, blokuje enalapril tvorbu angiotenzinu II při druhotném kompenzačním uvolnění reninu. Pokud nastane hypotenze, za jejíž příčinu je považován tento mechanismus, měla by být korigována volumovou expanzí.

Hyperkalemie

U některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně enalaprilu bylo pozorováno zvýšení draslíku v séru. Mezi pacienty s rizikem rozvoje hyperkalemie patří jedinci s renální nedostatečností, diabetes mellitus nebo osoby užívající současně draslík šetřící diuretika, draslíkové suplementy nebo náhražky solí obsahujících draslík; případně pacienti užívající jiné léky, při jejichž podávání dochází ke zvýšení hladin draslíku v séru (např. heparin). Pokud se současné užívání výše uvedených látek považuje za vhodné, doporučuje se pravidelné monitorování hladin draslíku v séru.

Lithium

Kombinace lithia a enalaprilu se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Laktóza

RENITEC obsahuje méně než 200 mg laktózy na tabletu.

Užití u dětí

U dětí s hypertenzí, mladších než 6 let, je k dispozici pouze omezené množství zkušeností s účinností a bezpečností, a žádné zkušenosti v jiných indikacích. K dispozici je omezené množství farmakokinetických dat u dětí ve věku nad 2 měsíce. (Viz též bod 4.2 Dávkování a způsob podávání, 5.1 Farmakodynamické vlastnosti a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti.) Nedoporučuje se podávat RENITEC dětem v jiných indikacích než hypertenze.

RENITEC se nedoporučuje u novorozenců a u dětských pacientů s glomerulární filtrací $< 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, protože nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podávání).

Těhotenství a kojení

V prvním trimestru těhotenství se nesmí enalapril podávat. Ve druhém a třetím trimestru těhotenství je RENITEC kontraindikován (viz bod 4.3 Kontraindikace). Při zjištění těhotenství je nutno léčbu enalaprilem co nejdříve ukončit (viz bod 4.6 Těhotenství a kojení).

Během těhotenství se nedoporučuje užívat RENITEC.

Etnické odlišnosti

Stejně jako u jiných inhibitorů ACE se zdá, že enalapril je méně účinný při snižování krevního tlaku u černochů než u jiných etnik, možná kvůli vyšší prevalenci stavů s nízkými hladinami reninu u černošských hypertoniků.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kalium šetřící diuretika nebo draslíkové suplementy

Inhibitory ACE zmírňují diuretiky navozenou ztrátu draslíku. Draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), draslíkové suplementy nebo náhražky solí obsahujících

draslík mohou vést k významnému zvýšení hladin draslíku v séru. Je-li kvůli prokázané hypokalémii indikováno jejich současné užívání, je třeba je užívat s opatrností a za častého monitorování hladin draslíku v séru (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může mít při zahajování terapie enalaprilem za následek objemovou depleci a riziko hypotenze (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití). Hypotenzní účinky lze omezit vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo příjmu soli nebo zahájením terapie nízkou dávkou enalaprilu.

Ostatní hypertenziva

Současné užívání těchto látek může zesílit hypotenzní účinky enalaprilu. Současné užívání nitroglycerinu a dalších nitrátů nebo dalších vazodilatancií může krevní tlak dále snížit.

Lithium

Při současném podávání lithia a inhibitorů ACE bylo popsáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a toxicita. Současné užívání thiazidových diuretik a inhibitorů ACE může dále zvýšit hladiny lithia a zvýšit riziko toxicity lithia. Užívání enalaprilu spolu s lithiem se nedoporučuje, pokud se však taková kombinace ukáže jako nezbytná, je nutno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika/narkotika

Současné užívání některých anestetických produktů, tricyklických antidepresiv a antipsychotik spolu s inhibitory ACE může vést k dalšímu poklesu krevního tlaku (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

Nesteroidní antiflogistika včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (inhibitory COX-2) mohou snižovat účinek diuretik a dalších antihypertenziv. NSAID včetně selektivních inhibitorů COX-2 mohou tedy zeslabovat antihypertenzní účinek ACE inhibitorů.

U některých pacientů s poruchou renální funkce, léčených nesteroidními protizánětlivými léky včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, může mít současné podávání ACE inhibitorů za následek další zhoršení funkce ledvin. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní.

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

Antidiabetika

Na základě epidemiologických studií se lze domnívat, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulinů, perorální hypoglykemik) může mít za následek zvýšený účinek na snižování hladin cukru v krvi spolu s rizikem hypoglykémie. Zdá se, že tento jev se častěji vyskytuje v prvních týdnech kombinační terapie a u pacientů s poruchou renální funkce.

Alkohol

Alkohol potencuje hypotenzní účinek inhibitorů ACE.

Kyselina acetylsalicylová, trombolytika a betablokátory

Enalapril lze bez obav podávat současně s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkách), trombolitiky a betablokátory.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Enalapril se nesmí podávat v prvním trimestru těhotenství. Pokud se těhotenství plánuje nebo je potvrzeno, je nutno pacientku převést co nejdříve na náhradní léčbu. Kontrolované studie s inhibitory ACE se u lidí neprováděly, ale u omezeného počtu případů s expozicí během prvního trimestru se nezdálo, že by se projevil malformace ukazující na lidskou fetotoxicitu, jak popsáno dále.

Ve druhém a třetím trimestru těhotenství je enalapril kontraindikován.

Je známo, že dlouhodobější expozice enalaprilu ve druhém a třetím trimestru indukuje u lidí fetotoxicitu (snížená renální funkce, oligohydramnion, opožděná osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie). (Viz též bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti.)

Pokud by v druhém trimestru těhotenství došlo k expozici enalaprilu, doporučuje se kontrola renální funkce ultrazvukem.

Kojence, jejichž matky užívaly RENITEC, je nutno důkladně sledovat z hlediska případného rozvoje hypotenze, oligurie a hyperkalémie. Enalapril, který prochází placentou, byl s jistým klinickým přínosem odstraněn z oběhu novorozenců peritoneální dialýzou, a teoreticky jej lze odstranit výměnnou transfúzí.

Kojení

Enalapril a enalaprilát jsou vylučovány do mateřského mléka, ale jejich vliv na kojence nebyl stanovován. Proto se užívání enalaprilu při kojení nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu možnost občasných závratí nebo únavy.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené pro enalapril zahrnují:

[Velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100, < 1/10), málo časté (> 1/1 000, < 1/100), vzácné (> 1/10 000, < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) včetně izolovaných zpráv.]

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté: anémie (včetně aplastické a hemolytické)

Vzácné: neutropénie, snížení hodnoty hemoglobinu, snížení hematokritu, trombocytopenie, agranulocytóza, deprese kostní dřeně, pancytopenie, lymfadenopatie, autoimunitní onemocnění

Poruchy metabolismu a výživy:

Méně časté: hypoglykémie (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití, Diabetici)

Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy:

Časté: bolesti hlavy, deprese

Méně časté: zmatenost, ospalost, nespavost, nervozita, parestézie, vertigo

Vzácné: snové poruchy, poruchy spánku

Oční poruchy:

Velmi časté: rozostřené vidění

Srdeční a cévní poruchy:

Velmi časté: závratě

Časté: hypotenze (včetně ortostatické hypotenze), synkopa, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda, případně na podkladě nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití), bolesti na hrudi, poruchy srdečního rytmu, angina pectoris, tachykardie

Méně časté: ortostatická hypotenze, palpitate

Vzácné: Raynaudův fenomén

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Velmi časté: kašel

Časté: dyspnoe

Méně časté: výtok z nosu, bolest v krku a chrapot, bronchospasmus/astma

Vzácné: plicní infiltráty, rinitida, alergická alveolitida/eozinofilní pneumonie

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nausea

Časté: průjem, bolesti břicha, změny chuťového vnímání

Méně časté: ileus, pankreatitida, zvracení, dyspepsie, zácpa, anorexie, podráždění žaludku, sucho v ústech, peptický vřed

Vzácné: stomatitida/aftózní ulcerace, glositida

Velmi vzácné: intestinální angioedém

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: selhání jater, hepatitida – buď hepatocelulární nebo cholestatická, hepatitida včetně nekrózy, cholestáza (včetně žloutenky)

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: vyrážka, přecitlivělost/angioneurotický edém: byl popsán angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo hrdla (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití)

Méně časté: pocení, pruritus, urtikárie, alopecie

Vzácné: erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, pemfigus, erythroderma

Byl popsán komplex symptomů, zahrnující některá nebo všechna z dále uvedených postižení:

Horečka, serositida, vaskulitida, myalgie/myositida, artralgie/artritida, pozitivní ANA, zvýšená sedimentace, eozinofilie a leukocytóza. Může se vyskytnout vyrážka, fotosenzitivita nebo jiné dermatologické projevy.

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: renální dysfunkce, renální selhání, proteinurie

Vzácné: oligurie

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů:

Méně časté: impotence

Vzácné: gynekomastie

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Velmi časté: asténie

Časté: únava

Méně časté: svalové křeče, návaly horka, malátnost, horečka

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde:

Časté: hyperkalémie, zvýšení sérových koncentrací kreatininu

Méně časté: zvýšení hladin močoviny v krvi, hyponatrémie
Vzácné: zvýšení jaterních enzymů, zvýšení sérových koncentrací bilirubinu

4.9 Předávkování

Údaje o předávkování u lidí jsou k dispozici v omezené míře. Za nejvýznamnější projevy předávkování jsou označovány hypotenze, začínající asi šest hodin po požití tablet, jako průvodní jev blokády systému renin-angiotenzin, a stupor. Mezi symptomy vyskytující se v souvislosti s předávkováním inhibitory ACE patří oběhový šok, poruchy hladin elektrolytů, renální selhání, hyperventilace, tachykardie, palpitace, bradykardie, závratě, úzkost a kašel. Po požití 300 mg, resp. 440 mg enalaprilu byly zaznamenány 100, resp. 200násobně vyšší hladiny sérového enalaprilátu než jsou obvyklé po terapeutických dávkách.

Doporučená léčba při předávkování zahrnuje podání intravenózní infúze fyziologického roztoku. Pokud dojde k rozvoji hypotenze, je nutno pacienta uložit do protišokové polohy. Lze také zvážit léčbu podáním infúze angiotenzinu II a/nebo intravenózních katecholaminů, pokud je toto k dispozici. Došlo-li k požití před krátkou dobou, podnikněte opatření k odstranění enalapril maleátu (např. zvracení, výplach žaludku, podání absorbentů a síran sodný). Enalaprilát může být odstraněn z celkového oběhu hemodialýzou (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití, Hemodialyzovaní pacienti). Při bradykardii nereagující na terapii je indikováno použití kardiostimulátoru. Je nutno trvale monitorovat vitální známky, hodnoty elektrolytů v séru a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu

ATC kód: C09A A02

RENITEC (enalapril hydrogenomaleas) je maleátová sůl enalaprilu, derivát dvou aminokyselin, L-alaninu a L-prolinu. Angiotenzin konvertující enzym (ACE) je peptidyldipeptidáza, která katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na tlak zvyšující substanci angiotensin II. Po absorpci je enalapril hydrolyzován na enalaprilát, který inhibuje ACE. Inhibice ACE má za následek pokles plazmatického angiotenzinu II, který vede ke zvýšení plazmatické reninové aktivity (způsobené odstraněním negativní zpětné vazby na uvolnění reninu) a k poklesu sekrece aldosteronu.

ACE je identický s kininázou II. Tímto způsobem může RENITEC také blokovat degradaci bradykininu, významného vazopresorického peptidu. Úlohu, kterou bradykinin sehrává v terapeutických účincích přípravku RENITEC, je však třeba teprve objasnit.

Ačkoli je mechanismus snížení krevního tlaku přípravkem RENITEC primárně spojován s potlačením účinku systému renin-angiotenzin-aldosteron, který hraje hlavní úlohu v regulaci krevního tlaku, je RENITEC účinné antihypertenzivum i u pacientů s nízkou hladinou reninu.

Podání přípravku RENITEC pacientům s hypertenzí má za následek snížení krevního tlaku vleže i vestoje bez významného vzestupu srdeční frekvence.

Symptomatická posturální hypotenze není častá. U některých pacientů si vývoj optimálního snížení krevního tlaku může vyžádat několik týdnů terapie. Náhlé vysazení přípravku RENITEC nebylo spojeno s prudkým vzestupem krevního tlaku.

Účinná inhibice aktivity ACE nastává obvykle 2–4 hodiny po perorálním podání individuální dávky enalaprilu. Nástup antihypertenzní aktivity byl obvykle pozorován za jednu hodinu s vrcholem snížení

krevního tlaku dosaženého za 4 až 6 hodin po podání léku. Trvání účinku souvisí s dávkou. Ukázalo se, že při doporučených dávkách se antihypertenzní a hemodynamické účinky udrží nejméně 24 hodin.

V hemodynamických studiích u pacientů s esenciální hypertenzí byl pokles krevního tlaku doprovázen snížením periferní arteriální rezistence se zvýšením minutového výdeje a malou či žádnou změnou srdeční frekvence. Při následujícím podávání přípravku RENITEC byl zvýšen průtok krve ledvinami, glomerulární filtrace byla nezměněna. Nebyla zjištěna retence sodíku nebo vody. Avšak u pacientů s nízkou úrovní glomerulární filtrace před léčbou nastalo obvykle její zvýšení.

V krátkém období klinických studií u diabetických a nediabetických pacientů s ledvinovým onemocněním bylo pozorováno snížení albuminurie a vylučování IgG močí a celkové bílkoviny v moči po podání enalaprilu.

Pokud je RENITEC podán společně s thiazidovým diuretikem, jeho účinky na snížení krevního tlaku jsou aditivní. RENITEC může snižovat nebo předcházet vzniku thiazidem navozené hypokalémie.

U pacientů se srdečním selháním, léčených digitalisem a diuretiky, byla léčba perorálním nebo injekčním přípravkem RENITEC spojena s poklesem periferní rezistence a krevního tlaku. Minutový výdej vzrostl, zatímco srdeční frekvence (obvykle zvýšená u pacientů se srdečním selháním) klesla. Plicní kapilární tlak v zaklínění byl také snížen. Tolerance zátěže a míra srdečního selhání, posuzovaná dle kritérií New York Heart Association, se zlepšila. Tyto účinky jsou zachovány během chronické léčby.

U pacientů s mírným až středním stupněm srdečního selhání enalapril zpomaluje progresivní srdeční dilataci a selhání, doložené snížením enddiastolických a systolických objemů levé komory a zlepšením ejekční frakce.

Multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě slepá studie (SOLVD Prevention Trial) vyšetřovala populaci s asymptomatickou dysfunkcí levé komory (EFLK < 35 %). 4 228 pacientů bylo randomizováno do skupin, které dostávaly buď placebo (n = 2 117) nebo enalapril (n = 2 111). V placebové skupině mělo 818 pacientů srdeční selhání nebo zemřelo (38,6 %) ve srovnání s 630 pacienty ve skupině s enalapilem (29,8 %) (snížení rizika: 29 %; 95% interval spolehlivosti [confidence interval, CI] 21–36 %; p < 0,001). 518 pacientů v placebové skupině (24,5 %) a 434 ve skupině s enalapilem (20,6 %) zemřelo nebo bylo hospitalizováno pro nové nebo zhoršené srdeční selhání (snížení rizika: 20 %; 95% CI 9–30 %; p < 0,001).

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie (SOLVD Treatment Trial) vyšetřovala populaci se symptomatickým městnavým srdečním selháním v důsledku systolické dysfunkce (ejekční frakce < 35 %). 2 569 pacientů s klasickou léčbou pro srdeční selhání bylo randomizováno do skupin, které dostávaly buď placebo (n = 1 284) nebo enalapril (n = 1 285). V placebové skupině došlo k 510 úmrtím (39,7 %) ve srovnání se 452 pacienty ve skupině s enalapilem (35,2 %) (snížení rizika: 16 %; 95% CI 5–26 %; p < 0,0036). V placebové skupině došlo k 461 kardiovaskulárním úmrtím ve srovnání s 399 ve skupině s enalapilem (snížení rizika: 18 %; 95% CI, 6–28 %; p < 0,002), hlavně díky snížení počtu úmrtí v důsledku progredujícího srdečního selhání (251 v placebové skupině vs 209 ve skupině s enalapilem, snížení rizika: 22 %; 95% CI, 6–35 %). Pro zhoršující se srdeční selhání zemřelo nebo bylo hospitalizováno méně pacientů (736 v placebové skupině a 613 ve skupině s enalapilem; snížení rizika: 26 %, 95% CI, 18–34 %; p < 0,0001). V celé studii SOLVD snížil u pacientů s dysfunkcí levé komory RENITEC riziko infarktu myokardu o 23 % (95% CI, 11–34 %; p < 0,001) a riziko hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris o 20 % (95% CI, 9–29 %; p < 0,001).

K dispozici je pouze omezené množství zkušeností s použitím přípravku RENITEC u dětských hypertoniků ve věku nad 6 let. V klinické studii u 110 dětí s hypertenzí ve věku od 6 do 16 let, s tělesnou hmotností 20 kg a vyšší a glomerulární filtrací > 30 ml/min./1,73 m², dostávali pacienti vážící < 50 kg buď 0,625 mg, 2,5 mg nebo 20 mg enalaprilu denně a pacienti vážící ≥ 50 kg dostávali buď 1,25 mg, 5 nebo 40 mg enalaprilu denně. Podávání enalaprilu jednou denně snížilo minimální hodnotu krevního tlaku v závislosti na dávce. Na dávce závislá antihypertenzní účinnost enalaprilu

byla neměnná ve všech podskupinách (věk, Tannerovo stádium, pohlaví, rasa). Zdálo se však, že nejnižší zkoušené dávky, 0,625 mg a 1,25 mg, což odpovídá průměrné hodnotě 0,02 mg/kg jednou denně, jednotnou antihypertenzní účinnost nevykazuje. Maximální hodnocená dávka byla 0,58 mg/kg (až 40 mg) jednou denně. Profil nežádoucích účinků u dětských pacientů se nelišil od profilu zjištěného u dospělých pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Perorálně podaný enalapril je rychle absorbován, přičemž maximálních koncentrací enalaprilu v séru se dosahuje během jedné hodiny. Soudě podle přítomnosti v moči se z perorálně podané tablety vstřebá přibližně 60 % enalaprilu. Vstřebávání perorálně podaného přípravku RENITEC není přítomností potravy v gastrointestinálním traktu ovlivněno.

Po absorpci je perorální enalapril rychle a rozsáhle hydrolyzován na enalaprilát, silný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu. Vrchol sérových koncentrací enalaprilátu nastává asi za 4 hodiny po perorální dávce enalaprilu v tabletech. Efektivní poločas k akumulaci enalaprilátu při mnohonásobných dávkách perorálního enalaprilu je 11 hodin. U jedinců s normální renální funkcí byly sérové koncentrace enalaprilátu v ustáleném stavu dosaženy po 4 dnech léčby.

Biotransformace

Kromě přeměny na enalaprilát není zaznamenán významný metabolismus enalaprilu.

Eliminace

Vylučování enalaprilátu je primárně ledvinami. Hlavní složky v moči jsou enalaprilát (asi 40 % dávky) a intaktní enalapril (asi 20 % dávky).

Porucha renální funkce

U pacientů s renální nedostatečností je expozice enalaprilu a enalaprilátu zvýšená. Po podání 5 mg jednou denně byla u pacientů s mírnou až středně těžkou renální nedostatečností (clearance kreatininu 40–60 ml/min.) hodnota plochy pod křivkou (AUC) enalaprilátu v ustáleném stavu přibližně dvojnásobně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Při těžkém postižení renální funkce (clearance kreatininu \leq 30 ml/min.) se hodnota AUC zvýšila přibližně 8násobně. Účinný poločas enalaprilátu po opakovaných dávkách enalapril maleátu je při tomto stupni renální nedostatečnosti prodloužen a dosažení ustáleného stavu se zpožďuje (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podávání).

Enalaprilát může být odstraněn z celkového oběhu hemodialýzou. Clearance dialýzy je 62 ml/min.

Děti a dospívající

Farmakokinetická studie s opakovanými dávkami byla provedena u 40 dětí obojího pohlaví s hypertenzí ve věku 2 měsíce až \leq 16 let po každodenním perorální podávání enalapril maleátu ve výši 0,07 až 0,14 mg/kg. Ve farmakokinetice enalaprilátu u dětí nebyly ve srovnání s dříve získanými údaji u dospělých zjištěny žádné větší rozdíly. Data ukazují zvýšení AUC (normalizované na dávku na tělesnou hmotnost) s přibývajícím věkem; zvýšení AUC však není přítomno po normalizování dat na plochu tělesného povrchu. V ustáleném stavu byl průměrný účinný poločas pro akumulaci enalaprilátu 14 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje vycházející z klasických studií bezpečné farmakologie, toxicity při opakovaných dávkách, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neukazují na žádné zvláštní nebezpečí pro člověka. Studie reprodukční toxicity naznačují, že enalapril nemá žádné účinky na plodnost

a reprodukční funkci u potkanů a že není teratogenní. Ve studii, v níž potkaní samičky dostávaly dávky od doby před pářením a po celou dobu gestace, došlo během kojení ke zvýšenému úmrtí potkaních mláďat. Bylo zjištěno, že látka prochází placentou a vylučuje se do mléka. Bylo zjištěno, že inhibitory ACE, pokud se podají ve druhém nebo třetím trimestru, jsou jako skupina fetotoxické (vyvolávají postižení a/nebo smrt plodu).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhlíčan sodný, monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, předbobtnalý škrob, magnesium-stearát, červený oxid železitý (10 mg a 20 mg tablety), žlutý oxid železitý (20 mg tablety).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě 10–25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr, krabička.

Velikost balení: 28 tablet (5, 10, 20 mg)

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN HAARLEM
Nizozemsko

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

58/160/86-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15.10.1986 / 30.9.1998

10. DATUM REVIZE TEXTU

2.11.2005

® RENITEC je registrovaná ochranná známka MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

© Copyright MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 1999–2005.

Všechna práva vyhrazena.