

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КОМПЮТЪРНА АГЕНЦИЯ ПО РЕКОСТРАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рев. № 20090557
Разрешение № В 61 М М М б - 55400
27.07.2021
Содержание №

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Реновиа Асе 10 mg/10 mg филмирани таблетки  
Renovia Ace 10 mg/10 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg еналаприл малеат (*enalapril maleate*) (еквивалентен на 7,64 mg еналаприл) и 10 mg лерканидипин хидрохлорид (*lercanidipine hydrochloride*) (еквивалентен на 9,44 mg лерканидипин).

Помощно вещество с известно действие:

всяка таблетка съдържа 102,0 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с диаметър 8,5 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно само с лерканидипин 10 mg.

Фиксирана комбинация Реновиа Асе 10 mg/10 mg не трябва да се използва за първоначално лечение на хипертония.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно само с лерканидипин 10 mg, могат да се лекуват или с монотерапия с увеличаване на дозата лерканидипин до 20 mg, или с преминаване към фиксирана комбинация Реновиа Асе 10 mg/10 mg.

Може да се препоръча индивидуално титриране с компонентите. Когато е клинично подходящо, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация.

#### Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка веднъж дневно най-малко 15 минути преди хранене

#### Пациенти в старческа възраст:

Дозата се определя от бъбречната функция на пациента (вж. „Употреба при бъбречно увреждане“).

#### Бъбречно увреждане:



Реновиа Асе е противопоказано при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс <30 ml/min) или при пациенти, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.3 и 4.4). Необходимо е повишено внимание при започване на лечение при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция.

*Чернодробно увреждане:*

Реновиа Асе е противопоказано при тежка чернодробна дисфункция. Необходимо е повишено внимание при започване на лечение при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция.

*Педиатрична популация:*

Няма съответно приложение на Реновиа Асе в педиатричната популация за показанието хипертония.

Начин на приложение

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт:*

- Лечението трябва да се прилага за предпочитане сутрин най-малко 15 минути преди закуска.
- Този продукт не трябва да се прилага със сок от грейпфрут (вж. точка 4.3 и 4.5).

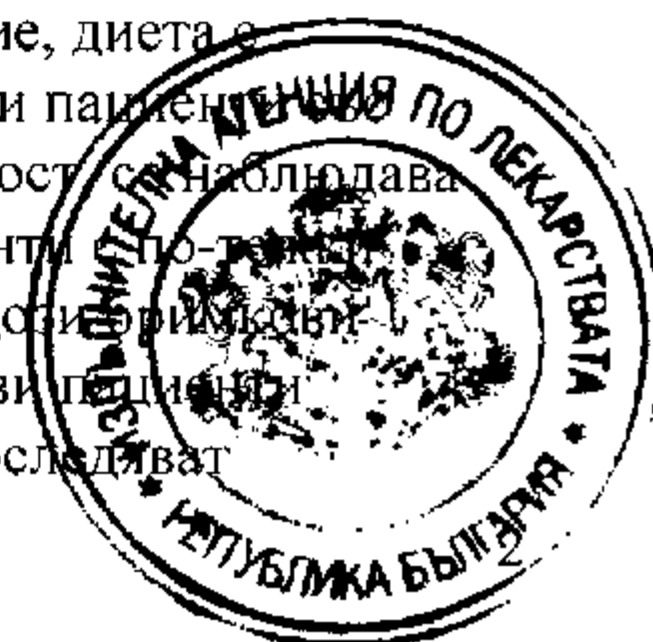
### 4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към кой да е АСЕ-инхибитор или калциев антагонист от дихидропиридинов тип или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- анамнеза за ангиоедем, свързан с терапия с АСЕ-инхибитор;
- наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- обструкция на изхода на лявата камера;
- нелекувана застойна сърдечна недостатъчност;
- нестабилна ангина пекторис или наскоро прекаран (до 1 месец) инфаркт на миокарда;
- тежко чернодробно увреждане;
- тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация, GFR<30 ml/min), включително и при пациенти, подложени на диализа;
- едновременно приложение с:
  - силни инхибитори на СYP3A4 (вж. точка 4.5);
  - циклоспорини (вж. точка 4.5);
  - грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точка 4.5);
- едновременно приложение с лечение със сакубитрил/валсартан. Еналаприл не трябва да се прилага по-рано от 36 часа след последната доза на сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5).
- едновременното приложение на Реновиа Асе с алискирен-съдържащи продукти е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при хипертонични пациенти без усложнения. По-вероятно е симптоматична хипотония да възникне при пациенти с хипертония, приемащи еналаприл, ако пациентът е бил хиповолемичен, напр. от диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане (вж. точка 4.5). При пациенти с сърдечна недостатъчност, със или без придружаваща бъбречна недостатъчност се наблюдава симптоматична хипотония. Това е най-вероятно да се наблюдава при пациенти с по-тежки степени на сърдечна недостатъчност, и свързано с използването на високи дози диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При тези пациенти лечението трябва да започне под лекарско наблюдение и те трябва да се проследяват



внимателно, когато дозата на еналаприл и/или диуретика се коригира. Подобни съображения могат да важат за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

При поява на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и, ако е необходимо, трябва да се приложи интравенозна инфузия с нормален физиологичен разтвор. Преходен хипотензивен отговор не е противопоказание за прекъсване на лечението, което може да продължи обикновено без затруднения след повишаване на кръвното налягане в следствие на увеличаване на обема.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които са с нормално или ниско кръвно налягане, вследствие употребата на еналаприл може да възникне допълнително понижаване на системното кръвно налягане. Този ефект е предвидим и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата и/или прекъсване на диуретика и/или еналаприл.

#### Синдром на болния синусов възел

Лерканидипин трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти със синдром на болния синусов възел (без пейсмейкър).

#### Левокамерна дисфункция

Въпреки че контролирани хемодинамични проучвания не показват увреждане на вентрикуларната функция, при пациенти с левокамерна дисфункция се изисква повишено внимание.

#### Исхемична болест на сърцето

Предполага се, че някои краткочействащи дихидропиридинови могат да се свържат с увеличен сърдечносъдов риск при пациенти с исхемична болест на сърцето. Въпреки че лерканидипин е дългодействащ, изисква се повишено внимание при тези пациенти.

В редки случаи някои дихидропиридинови могат да причинят прекордиална болка или ангина пекторис. Много рядко пациенти със съществуваща ангина пекторис могат да изпитват повишена честота, продължителност или тежест на тези атаки. Могат да се наблюдават изолирани случаи на миокарден инфаркт (вж. точка 4.8).

#### Бъбречно увреждане

Изисква се повишено внимание при започване на лечение с еналаприл при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Рутинното проследяване на нивата на серумния калий и креатинин са част от нормалната медицинска практика при тези пациенти.

Във връзка с еналаприл се съобщава за бъбречна недостатъчност, главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия. Ако се открие незабавно и се лекува по подходящ начин, бъбречната недостатъчност, когато е свързана с терапия при лечение с еналаприл, обикновено е обратима.

Някои пациенти с хипертония, без видимо предшестващо бъбречно заболяване, са развили повишение на кръвната урея и креатинин при едновременно прилагане на еналаприл с диуретик. Може да се наложи намаляване на дозата на еналаприл и/или прекъсване на диуретика. Тази ситуация може да повиши възможността на подлежаща стеноза на бъбречната артерия (вж. точка 4.4, Реноваскуларна хипертония).

#### Реноваскуларна хипертония

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек бъдат лекувани с АСЕ-инхибитор. Загуба на бъбречна функция може да възникне само с леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да



започне под строг медицински контрол с ниски дози, и внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

#### Бъбречна трансплантация

Няма опит в употребата на лерканидипин или еналаприл при пациенти, които наскоро са претърпели бъбречна трансплантация. Поради това лечението с Реновиа Асе не се препоръчва.

#### Чернодробна недостатъчност

Антихипертензивният ефект на лерканидипин може да се усили при пациенти с чернодробна дисфункция.

В редки случаи АСЕ-инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до остра чернодробна некроза и понякога смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори, които развият жълтеница или се установи подчертано повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ-инхибитора и да получат подходящо медицинско проследяване.

#### Перитонеална диализа

Лерканидипин се свързва с развитие на мътен перитонален диализат при пациенти на перитонеална диализа. Мътността е поради повишена концентрация на триглицериди в перитонеалния диализат. Въпреки че механизмът е неизвестен, има тенденция мътността да изчезва след спиране на лерканидипин. Важно е да се направи тази асоциация, тъй като мътният перитонеален диализат може да бъде объркан с инфективен перитонит с последващи ненужни хоспитализации и емпирично антибиотично лечение.

#### Неутропения/агранулоцитоза

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, са съобщени неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори неутропенията се развива рядко. Еналаприл трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с колагенна васкуларна болест, на имunosупресивно лечение, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако има вече съществуващо нарушение на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако при такива пациенти се използва еналаприл, препоръчва се периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки, а пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават за всеки признак на инфекция.

#### Свръхчувствителност/ангионевротичен оток

При пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително еналаприл, се съобщава за ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса. Това може да настъпи по всяко време на лечението. В такива случаи приемът на еналаприл трябва да се преустанови незабавно и да се започне подходящо наблюдение, за да се осигури пълно отзвучаване на симптомите преди изписване на пациента. Дори в тези случаи, в които се наблюдава само подуване на езика, без респираторен дистрес, може да се изисква продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко са съобщавани смъртни случаи поради ангиоедем, свързан с оток на ларинкса или на езика. Пациенти със засегнат език, глотис или ларинкс, е вероятно да изпитат обструкция на дихателните пътища, особено тези с анамнеза за операция на дихателните пътища.

При засягане на езика, глотиса или ларинкса е възможно да настъпи запушване на дихателните пътища. В този случай незабавно трябва да се приложи подходящо лечение, което може да включва подкожно прилагане на разтвор на епинефрин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) или други средства за осигуряване на проходимост на дихателните пътища.





При чернокожи пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, е съобщавана по-висока честота на ангиоедем в сравнение с другите раси.

При пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с лечение с АСЕ-инхибитори, може да има повишен риск от ангиоедем, докато приемат АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.3).

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитор със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза еналаприл. Лечение с еналаприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (т.е. оток на дихателните пътища или езика със или без респираторно увреждане (вж. точка 4.5). Необходимо е повишено внимание когато при пациент, който вече приема АСЕ-инхибитор, се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация с отрови от ципокрили насекоми  
Рядко пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от ципокрили насекоми, са имали животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции са избегнати чрез временно прекратяване на приема на АСЕ-инхибитора преди всяка десенсибилизация.

Анафилактоидни реакции по време на LDL-афереза  
В редки случаи при пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори, по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат са наблюдавани животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са избегнати чрез временно прекратяване приема на АСЕ-инхибитора преди всяка афереза.

#### Хипогликемия

Пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, започващи прием на АСЕ-инхибитор, трябва да бъдат предупредени да следят отблизо за хипогликемия, особено през първия месец на комбинираната употреба (вж. точка 4.5).

#### Кашлица

Има съобщения за кашлица при употреба на АСЕ-инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на лечението. Индуцираната от АСЕ-инхибитор кашлица също трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

#### Хирургични интервенции/анестезия

При пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или по време на анестезия с вещества с хипотоничен ефект, еналаприл блокира образуването на ангиотензин II, образуван вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. При поява на хипотония, за която се счита, че се дължи на този механизъм, тя може да се компенсира чрез увеличаване на обема.

#### Серумен калий

АСЕ-инхибиторите могат да причинят хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерона. При пациенти с нормална бъбречна функция обикновено този ефект не е сигнификантен. Въпреки това хиперкалиемия може да възникне при пациенти с увредена бъбречна функция и/или при пациенти, които приемат калиеви добавки (включително солени заместители), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известни още като триметоприм/сулфаметоксазол и най-вече алдостеронов антагонисти или ангиотензин-рецепторни блокери. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторни блокери трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, които получават АСЕ-инхибитори като серумният калий и бъбречната функция трябва да бъдат мониторираны (вж. точка 4.5).



### Литий

Комбинацията от литий и еналаприл обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

### Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Има доказателства, че едновременната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен увеличава риска от хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойното блокиране на RAAS чрез комбинирано използване на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че лечението с двойна блокада е абсолютно необходимо, това трябва да стане само под наблюдението на специалист и е обект на чести внимателни проследявания на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

### Индуктори на СYP3A4

Индуктори на СYP3A4 като антиконвулсанти (напр. фенитоин, карбамазепин) и рифампицин могат да намалят плазмените нива на лерканидипин и поради това ефикасността на лерканидипин може да бъде по-малка от очакваното (вж. точка 4.5).

### Етнически различия

Както и при други АСЕ-инхибитори, еналаприл е очевидно по-малко ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при другите раси, вероятно защото плазмените нива на ренин са често по-ниски в популацията хипертоници от чернокожата популация.

### Бременност

Реновиа Асе не се препоръчва по време на бременност.

АСЕ-инхибитори като еналаприл не трябва да се приемат по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с АСЕ-инхибитори не се смята за важно, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато бременността е диагностицирана, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е подходящо, трябва да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Използването на лерканидипин също не се препоръчва по време на бременност или при жени, които може да забременеят (вж. точка 4.6)

### Кърмене

Използването на Реновиа Асе не се препоръчва по време на кърмене (вж. точка 4.6).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на тази асоциация не е доказана при деца.

### Алкохол

Алкохолът трябва да се избягва, тъй като може да усилва ефекта на съдоразширяващи антихипертензивни средства (вж. точка 4.5).

### Лактоза

Това лекарство съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на неспособност към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат Реновиа Асе.



## Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за една филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

Антихипертензивният ефект на Реновиа Асе може да се засили от други понижаващи кръвното налягане лекарства като диуретици, бета-блокери, алфа-блокери и други вещества.

В допълнение, следните взаимодействия са наблюдавани с едни или други съставки на комбинирания продукт.

### *Еналаприл малеат*

#### Лекарства, които увеличават риска от ангиоедем

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитор със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради повишен риск от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

#### Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Данни от клинични проучвания показват, че двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) чрез комбинирано използване на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с използването на едно вещество, действащо върху RAAS (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или съдържащи калий солеви заместители

Въпреки че серумният калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да възникне при някои пациенти, лекувани с еналаприл. Калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или съдържащи калий солеви заместители могат да доведат до сигнификантно увеличение на серумния калий. Необходимо е повишено внимание и когато еналаприл се прилага едновременно с други вещества, които увеличават серумния калий, като напр. триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Ето защо комбинацията на еналаприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва. Ако е показана едновременна употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при с чест мониторинг на серумния калий.

#### Циклоспорин

Хиперкалиемия може да възникне по време на едновременна употреба на АСЕ-инхибитори с циклоспорин. Препоръчва се мониторинг на серумния калий.

#### Хепарин

Хиперкалиемия може да възникне по време на едновременна употреба на АСЕ-инхибитори с хепарин. Препоръчва се мониторинг на серумния калий.

#### Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония при започване на лечението с еналаприл (вж. точка 4.4). Хипотонивните ефекти могат да бъдат намалени чрез преустановяване на диуретика, чрез увеличаване на обема или приема на сол, или чрез започване на лечение с ниска доза на еналаприл.

#### Други антихипертензивни средства



Едновременната употреба на тези средства може да увеличи хипотензивните ефекти на еналаприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

#### Литий

При едновременно приложение на литий и АСЕ-инхибитори са съобщени обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може допълнително да увеличи нивата на лития и да повиши риска от литиева токсичност с АСЕ-инхибитори. Употребата на еналаприл с литий не се препоръчва, но ако тази комбинация е необходима, трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).

#### Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици/наркотици

Едновременната употреба на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ-инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

#### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа-2 (СОХ-2) инхибитори

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (СОХ-2 инхибитори), могат да намалят ефекта на диуретици и други антихипертензивни лекарства. Следователно антихипертензивният ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти или АСЕ-инхибиторите може да бъде смекчен чрез НСПВС, включително селективни СОХ-2 инхибитори.

Едновременното приложение на НСПВС (включително СОХ-2 инхибитори) и ангиотензин II рецепторни антагонисти или АСЕ-инхибитори упражнява адитивен ефект върху увеличението на серумния калий и може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да се появи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция (като пациенти в старческа възраст или хиповолемични пациенти, включително и такива на диуретично лечение). По тази причина при пациенти с нарушена бъбречна функция комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание. След започване на комбинираното лечение и периодично след това пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция.

#### Злато

Нитроидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) се съобщават рядко при пациенти на терапия с инжектиране на злато (натриев ауротиомалат) и съпътстваща терапия с АСЕ-инхибитори, включително еналаприл.

#### Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

#### Антидиабетни средства

Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да предизвика понижаване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Този феномен е по-вероятно да настъпи през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### Алкохол

Алкохолът увеличава хипотензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

#### Ацетилсалицилова киселина, тромболитици и $\beta$ -блокери

Еналаприл може безопасно да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (нислосилин, кардиологични дози), тромболитици и  $\beta$ -блокери.





## Лерканидипин

### Едновременната употреба е противопоказана

#### Инхибитори на CYP3A4

Известно е, че лерканидипин се метаболизира от ензима CYP3A4 и поради това приложени едновременно инхибитори на CYP3A4 могат да взаимодействат с метаболизма и елиминирането на лерканидипин. Проучване на взаимодействието с мощен инхибитор на CYP3A4, кетоконазол, показва значително повишение на плазмените нива на лерканидипин (15-кратно увеличение на площта под лекарствената крива концентрация-време, AUC и 8-кратно повишаване на  $C_{max}$  на еутомера S-лерканидипин).

Едновременното предписване на лерканидипин с инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир, еритромицин, тролеандомицин, кларитромицин) трябва да се избягва (вж. точка 4.3).

#### Циклоспорин

След едновременно приложение са наблюдавани повишени плазмени нива както на лерканидипин, така и на циклоспорин. Проучване при млади, здрави доброволци не показва промени в плазмените нива на лерканидипин, когато циклоспорин е приет 3 часа след приема на лерканидипин, но AUC на циклоспорин се повишава с 27%. Независимо от това, едновременното приложение на лерканидипин с циклоспорин води до 3-кратно повишаване на плазмените нива на лерканидипин и 21% повишаване на AUC на циклоспорин. Циклоспорин и лерканидипин не трябва да се прилагат заедно (вж. т. 4.3).

#### Грейпфрут и сок от грейпфрут

Както и при други дихидропиридинови метаболити, метаболизмът на лерканидипин е чувствителен към инхибиране от грейпфрут или сок от грейпфрут с последващо повишаване на системната му бионаличност и повишен хипотензивен ефект. Лерканидипин не трябва да се приема с грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точка 4.3).

### Едновременната употреба не се препоръчва

#### Индуктори на CYP3A4

Към едновременната употреба на лерканидипин с индуктори на CYP3A4 като антиконвулсанти (напр. фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и рифампицин трябва да се подходи с повишено внимание, тъй като антихипертензивният ефект на лерканидипин може да бъде намален. Кръвното налягане трябва да бъде мониторирано по-често от обичайното (вж. точка 4.4).

#### Алкохол

Алкохолът трябва да се избягва, тъй като може да усилва ефекта на вазодилаторните антихипертензивни средства (вж. точка 4.4).

### Предпазни мерки, включващи корекция на дозата

#### Субстрати на CYP3A4

Необходимо е повишено внимание при едновременното предписване на лерканидипин с други субстрати на CYP3A4 като терфенадин, астемизол, клас III антиаритмични средства, като амиодарон, хинидин, соталол.

#### Мидазолам

При доброволци в старческа възраст едновременното приложение на доза от 20 mg мидазолам перорално засилва абсорбцията на лерканидипин (с около 40%) и понижава скоростта на абсорбция ( $t_{max}$  се забавя от 1,75 до 3 часа). Не настъпват промени в концентрациите на мидазолам.



### Метопролол

Когато лерканидипин се прилага едновременно с метопролол ( $\beta$ -блокери, предимно елиминиран от черния дроб), бионаличността на метопролол не се променя, докато бионаличността на лерканидипин намалява с 50%. Този ефект може да се дължи на намаление на чернодробния кръвоток, причинен от  $\beta$ -блокерите, и следователно може да възникне и при други лекарства от този клас. Следователно лерканидипин може да се използва безопасно едновременно с блокери на  $\beta$ -адренергичните рецептори, но може да се наложи корекция на дозата.

### Дигоксин

Едновременното приложение на 20 mg лерканидипин при пациенти, хронично лекувани с  $\beta$ -метилдигоксин, не показва данни за фармакокинетично взаимодействие. Независимо от това се наблюдава средно увеличение на  $C_{max}$  на дигоксин от 33%, докато AUC и бъбречният клирънс не се променят значително. Пациенти на съпътстващо лечение с дигоксин трябва да бъдат внимателно клинично мониторираны за признаци на дигоксинова токсичност.

### Едновременно приложение с други лекарства

#### Флуоксетин

Проучване за взаимодействието с флуоксетин (инхибитор на CYP2D6 и CYP3A4), проведено при доброволци на възраст от  $65 \pm 7$  години (средно  $\pm$  s.d.), не показва клинично значими промени във фармакокинетиката на лерканидипин.

#### Циметидин

Едновременното приложение на циметидин в дневна доза 800 mg не причинява значителни промени в плазмените нива на лерканидипин, но се изисква повишено внимание при по-високи дози, тъй като бионаличността и хипотензивният ефект на лерканидипин могат да бъдат повишени.

#### Симвастатин

Когато доза от 20 mg на лерканидипин е многократно прилагана едновременно с 40 mg симвастатин, AUC на лерканидипин не се променя значително, докато AUC на симвастатин се увеличава с 56%, а тази на неговия активен метаболит  $\beta$ -хидроксиацид с 28%. Малко вероятно е такива промени да са от клинично значение. Не се очаква взаимодействие, ако лерканидипин се прилага сутрин, а симвастатин вечер, както е посочено за такова лекарство.

#### Варфарин

Едновременното приложение на 20 mg лерканидипин на гладно при здрави доброволци не променя фармакокинетиката на варфарин.

#### Диуретици и АСЕ-инхибитори

Лерканидипин се прилага безопасно с диуретици и АСЕ-инхибитори.

#### Други лекарства, повлияващи артериалното налягане

Подобно на всички други антихипертензивни лекарства, усилване на хипотензивния ефект може да се наблюдава, когато лерканидипин се прилага с други лекарства, повлияващи артериалното налягане, като алфаблокери за лечение на уринарни симптоми, трициклични антидепресанти, невролептици. От друга страна, намален хипотензивен ефект може да се наблюдава при едновременно приложение на кортикостероиди.

#### Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

За еналаприл



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

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни, но не може да се изключи леко повишение на риска. Освен ако продължаването на лечението с АСЕ-инхибитори не се смята за важно, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато бременността е диагностицирана, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е подходящо, трябва да започне алтернативно лечение. Експозиция на АСЕ-инхибитор през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Майчиният олигохидрамнион, вероятно представляващ намалена фетална бъбречна функция, се е появил и може да доведе до контрактури на крайниците, черепно-лицеви деформации и хипопластично развитие на белите дробове. В случай на експозиция на АСЕ-инхибитор през втория триместър на бременността, се препоръчва проверка с ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *За лерканидипин*

Няма данни за употребата на лерканидипин при бременни жени. Проучванията при животни не показват тератогенни ефекти (вж. точка 5.3), но такива са били наблюдавани с други дихидропиридинови вещества.

Лерканидипин не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, освен ако не се използва ефективна контрацепция (вж. точка 4.4).

#### *За комбинацията еналаприл и лерканидипин*

Липсват или има ограничени данни за употребата на еналаприл малеат/лерканидипин НСІ при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Реновиа Асе не трябва да се прилага през втория и третия триместър на бременността. То не се препоръчва през първия триместър на бременността и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

### Кърмене

#### *За еналаприл*

Ограничени фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки че тези концентрации изглежда нямат клинично значение, използването на еналаприл по време на кърмене не се препоръчва за преждевременно родени бебета, както и през първите няколко седмици след раждането, поради хипотетичния риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради недостатъчния клиничен опит. В случай на по-възрастна бебе, използването на еналаприл при кърмещи майки може да се обмисли, ако това лечение е необходимо за майката и детето се наблюдава за нежелани реакции.

#### *За лерканидипин*

Не е известно, дали лерканидипин или метаболитите му се екскретират в кърмата при хора. Ето защо не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Лерканидипин не трябва да се използва по време на кърмене.

#### *За комбинацията еналаприл и лерканидипин*

Следователно Реновиа Асе не трябва да се използва по време на кърмене.

### Фертилитет



Няма налични клинични данни за лерканидипин. При някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти, са съобщени обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите, които могат да нарушат оплождането. В случаите, когато многократно *in-vitro* оплождане е неуспешно и където не може да се намери друго обяснение, трябва да се обсъди възможността калциевите антагонисти да бъдат причината.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Реновиа Асе повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това е необходимо повишено внимание, тъй като може да се появи световъртеж, астения, умора и, рядко, сънливост (вж. точка 4.8).

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

##### Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Реновиа Асе е оценена в пет двойно-слепи, контролирани клинични проучвания и в две дългосрочни, отворени, разширени фази. Общо 1 141 пациенти са получили Реновиа Асе в доза 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg и 20 mg/20 mg. Нежеланите реакции, наблюдавани при комбинирано лечение, са сходни с тези, които вече са наблюдавани с едната или другата от съставките, приложени самостоятелно. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечение с Реновиа Асе са кашлица (4,03%), виене на свят (1,67%) и главоболие (1,67%).

##### Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, съобщени при клинични проучвания с Реновиа Асе 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg и 20 mg/20 mg, и за които съществува разумна причинно-следствена връзка, са изброени по класове и честота по MedDRA конвенцията в таблицата по-долу (> 1/10), чести ( $\geq 1/100$  до <1/10), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до <1/100), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000), много редки (<1/10 000) с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).





<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Нечести:	Тромбоцитопения
Редки:	Понижен хемоглобин
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Редки:	Свръхчувствителност
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Нечести:	Хиперкалиемия
<b>Психични нарушения</b>	
Нечести:	Безпокойство
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести:	Виене на свят, главоболие
Нечести:	Постурално замайване
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести:	Световъртеж
Редки:	Тинитус
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести:	Тахикардия, палпитации
<b>Съдови нарушения</b>	
Нечести:	Зачервяване, хипотония
Редки:	Циркулаторен колапс
<b>Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения</b>	
Чести:	Кашлица
Редки:	Сухо гърло, орофарингеална болка
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Нечести:	Болки в корема, запек, гадене
Редки:	Диспепсия, оток на устните, нарушение на езика, диария, сухота в устата, възпаление на венците
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Нечести:	Повишен ALT, повишен AST
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести:	Еритема
Редки:	Ангиоедем, оток на лицето, дерматит, обрив, уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Нечести:	Артралгия
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Нечести:	Полакиурия
Редки:	Никтурия, полиурия
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Редки:	Еректилна дисфункция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести:	Астения, умора, усещане за топлина, периферни отоци

*Нежелани реакции, които възникват при един пациент, се отчитат под честота "Редки".*

Допълнителна информация за отделните активни вещества

Нежелани реакции, съобщени за всяка от отделните съставки (еналаприл или лерканидипин), могат да бъдат потенциални нежелани реакции с Реновиа Асе, дори ако не са наблюдавани в клинични проучвания или по време на пост-маркетинговия период.

Еналаприл самостоятелно

Сред нежеланите лекарствени реакции, съобщени за еналаприл, са:

*Нарушения на кръвта и лимфната система:*



Нечести: анемия (включително апластична и хемолитична)

Редки: неутропения, понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоза, потискане на костния мозък, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания

*Нарушения на ендокринната система:*

С неизвестна честота: синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)

*Нарушения на метаболизма и храненето:*

Нечести: хипогликемия (вж. точка 4.4)

*Психични нарушения:*

Чести: депресия

Нечести: обърканост, нервност, безсъние

Редки: абнормни сънища, нарушения на съня

*Нарушения на нервната система нарушения:*

Много чести: замаяност

Чести: главоболие, синкоп, промяна във вкуса

Нечести: сънливост, парестезии, световъртеж

*Нарушения на очите:*

Много чести: замъглено зрение

*Нарушения на ухото и лабиринта:*

Нечести: шум в ушите

*Сърдечни нарушения:*

Чести: болка в гърдите, ритъмни нарушения, ангина пекторис, тахикардия

Нечести: сърцебиене, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент\*, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)

\* Коефициентите на инцидентност са сравними с тези при плацебо и активни контролни групи в клиничните проучвания.

*Съдови нарушения:*

Чести: хипотония (включително ортостатична хипотония)

Нечести: зачервяване, ортостатична хипотония

Редки: феномен на Рейно

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:*

Много чести: кашлица

Чести: диспнея

Нечести: ринорея, възпалено гърло и дрезгав глас, бронхоспазъм/астма

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

*Стомашно-чревни нарушения:*

Много чести: гадене

Чести: диария, коремна болка

Нечести: илеус, панкреатит, повръщане, диспепсия, запек, анорексия, стомашни раздразнения, сухота в устата, пептична язва

Редки: стоматит/афтозни язви, възпаление на езика

Много редки: чревен ангиоедем

*Хепатобилиарни нарушения:*

Редки: чернодробна недостатъчност, хепатит - или хепатоцелуларен, или холестаза и хепатит, включително некроза, холестаза (включително жълтеница)



*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

Чести: обрив, свръхчувствителност/ангионевротичен едем: има съобщения за ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)

Нечести: изпотяване, сърбеж, уртикария, алопеция

Редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пемфигус, еритродермия

Докладван е комплекс от симптоми, който може да включва някои или всички от следните: повишена температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положителен ANA, повишено СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Могат да се появят обрив, фоточувствителност или други дерматологични прояви.

*Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите:*

Нечести: мускулни крампи

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*

Нечести: бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия

Редки: олигурия

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:*

Нечести: импотентност

Редки: гинекомастия

*Общи нарушения и състояния на мястото на приложение:*

Много чести: астения

Чести: умора

Нечести: неразположение, висока температура

*Изследвания:*

Чести: хиперкалиемия, повишаване на серумния креатинин

Нечести: повишение на кръвната урея, хипонатриемия

Редки: повишение на чернодробните ензими, повишение на серумния билирубин

Лерканидитин самостоятелно

Нежеланите лекарствени реакции, най-често съобщаваните в клинични проучвания и в постмаркетинговия опит са периферен оток, главоболие, зачервяване, тахикардия и сърцебиене.

*Нарушения на имунната система:*

Редки: свръхчувствителност

*Нарушения на нервната система:*

Чести: главоболие

Нечести: виене на свят

Редки: сомнолентност, синкоп

*Сърдечни нарушения:*

Чести: тахикардия, палпитации

Редки: ангина пекторис

*Съдови нарушения:*

Чести: зачервяване

Нечести: хипотония

*Стомашно-чревни нарушения:*

Нечести: гадене, диспепсия, болка в горната част на корема

Редки: повръщане, диария

С неизвестна честота: гингивална хипертрофия<sup>1</sup>, мътнист перитонеален диализат



*Хепатобилиарни нарушения:*

С неизвестна честота: повишени серумни трансминази<sup>1</sup>

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

Нечести: обрив, сърбеж

Редки: уртикария

С неизвестна честота: ангиоедем

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:*

Нечести: миалгия

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*

Нечести: полиурия

Редки: полакиурия

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

Чести: периферен оток

Нечести: астения, умора

Редки: болка в гърдите

<sup>1</sup> спонтанно съобщавани нежелани реакции от постмаркетинговия опит по целия свят

Някои дихидропиридинови могат рядко да доведат до прекордиална локализирана болка или ангина пекторис. Много рядко пациенти със съществуваща ангина пекторис могат да изпитват повишена честота, продължителност или тежест на тези атаки. Могат да се наблюдават изолирани случаи на инфаркт на миокарда.

Лерканидипин не изглежда да има неблагоприятен ефект върху кръвната захар или серумните нива на липидите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

В пост-маркетинговия опит са наблюдавани някои случаи на умишлено предозиране, изискващи хоспитализация, с приложение на еналаприл/лерканидипин при дози от 100 до 1000 mg всеки. Съобщените симптоми (понижено систолично кръвно налягане, брадикардия, безпокойство, сънливост и болка в слабините) също може да се дължат на едновременното прилагане на високи дози от други лекарства (напр. бета-блокери).

Симптоми на предозиране с еналаприл и лерканидипин самостоятелно:

Най-важните характеристики на предозиране, съобщавани с еналаприл към днешна дата, са подчертана хипотония (започваща около шест часа след поглъщането на таблетките) едновременно с блокиране на системата ренин-ангиотензин и ступор. Симптомите свързани с предозиране на ACE-инхибитори, могат да включват циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, замаяност, тревожност и кашлица. Серумните нива на еналаприлат са 100 и 200 пъти до





високи, отколкото обикновено се наблюдава след терапевтични дози от съответно 300 mg и 440 mg еналаприл.

Както и при други дихидропиридинови, предозирането с лерканидипин води до прекомерна периферна вазодилатация с изразена хипотония и рефлекторна тахикардия. Независимо от това, при много високи дози, периферната селективност може да се загуби, което да доведе до брадикардия и негативен инотропен ефект. Най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани със случаи на предозирание, са хипотония, замаяност, главоболие и сърцебиене.

#### Лечение на случаи на предозирание с еналаприл и лерканидипин самостоятелно:

Препоръчителното лечение при предозирание с еналаприл е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. При поява на хипотония, пациентите трябва да се поставят в легнало положение. Ако е възможно, може да се обмисли лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини. Ако таблетките са погълнати скоро, трябва да се вземат мерки за елиминирането на еналаприл малеат (напр. повръщане, стомашна промивка, приложение на абсорбенти или натриев сулфат). Еналаприлат може да бъде отделен от общото кръвообращение чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Лечение с пейсмейкър е показано за резистентна на лечение брадикардия. Жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинин трябва да бъдат мониторираны непрекъснато.

При лерканидипин, клинично значимата хипотония изисква активна сърдечносъдова подкрепа, включваща често мониториране на сърдечната и дихателната функция, елевация на крайниците и повишено внимание към циркулиращия обем течности и отделянето на урина. С оглед на продължителния фармакологичен ефект на лерканидипин е есенциално сърдечно-съдовото състояние на пациентите да бъде мониторирано в продължение на най-малко 24 часа. Тъй като лекарството се свързва във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно диализата да е ефективна. Пациентите, при които се очаква умерена до тежка интоксикация, трябва да бъдат наблюдавани в условията на завишени грижи.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори и калциеви антагонисти: еналаприл и лерканидипин.

АТС код: C09BB02

Реновиа Асе е фиксирана комбинация от АСЕ-инхибитор (еналаприл) и калциев антагонист (лерканидипин), две антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония.

#### Еналаприл

Еналаприл малеат е малеатната сол на еналаприл, производно на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ) е пептидил дипептидаза, която катализира превръщането на ангиотензин I до вазопресорния агент ангиотензин II. След абсорбцията еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който инхибира АСЕ. Инхибирането на АСЕ води до намален плазмен ангиотензин II, което води до повишаване на активността на плазмения ренин (поради отстраняване на отрицателния отговор на освобождаването на ренин) и понижена секреция на алдостерон.

Тъй като АСЕ е идентичен с киназа II, еналаприл може също да инхибира разграждането на брадикинин, мощен вазодепресорен пептид. Въпреки това, ролята на този механизъм в терапевтичните ефекти на еналаприл все още не е разбрана.



Въпреки че механизмът, по който еналаприл понижава кръвното налягане, се дължи главно на потискане на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, еналаприл е антихипертензивен дори при пациенти с ниски нива на ренин.

Приложението на еналаприл при хипертонични пациенти намалява кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение, без значимо увеличаване на сърдечната честота.

Симптоматичната постурална хипотония не е често срещана. При някои пациенти може да отнеме няколко седмици на лечение, преди да се постигне оптимален контрол на кръвното налягане. Рязкото прекъсване на еналаприл не е свързано с бързо повишаване на кръвното налягане.

Ефективно инхибиране на активността на АСЕ обикновено настъпва 2 до 4 часа след перорално приложение на единична доза еналаприл. Появата на антихипертензивното действие обикновено се наблюдава след един час с максимално понижаване на кръвното налягане от 4 до 6 часа след приложението. Продължителността на действие е дозозависима, но с препоръчителните дози е показано, че антихипертензивните и хемодинамичните ефекти персистират поне 24 часа.

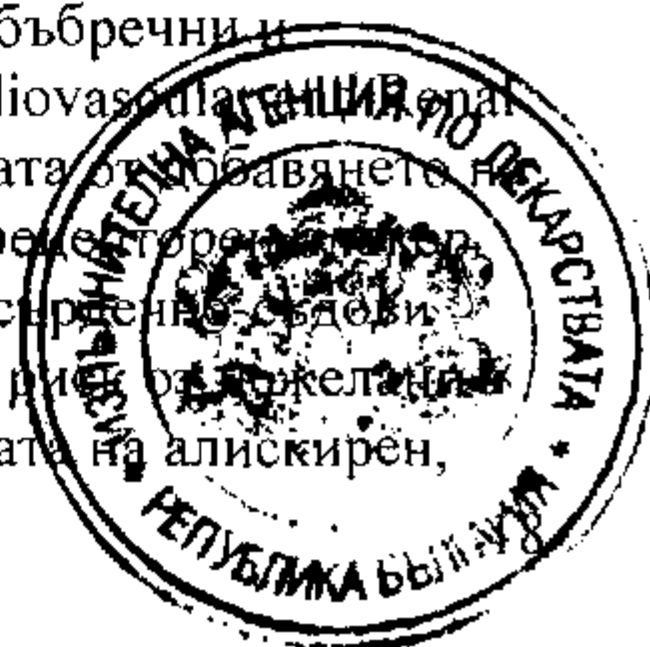
В хемодинамични проучвания при пациенти с есенциална хипертония, понижението на кръвното налягане е придружено от понижаване на периферната артериална резистентност с увеличаване на сърдечния дебит и малка или никаква промяна в сърдечната честота. След приложение на еналаприл е наблюдавано увеличение в бъбречния кръвоток; скоростта на гломерулната филтрация остава непроменена. Няма признаци на задържане на натрий или вода. Независимо от това, при пациенти с ниска скорост на гломерулна филтрация преди лечението тази скорост обикновено се повишава.

В краткосрочни клинични проучвания при пациенти с диабет и без диабет с бъбречно заболяване, след приложение на еналаприл се наблюдават намалени албуминурия, екскреция на IgG в урината и общ белтък в урината.

Две големи рандомизирани, контролирани проучвания „Текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл“ (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, ONTARGET) и „Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните“ (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, VA NEPHRON-D) са проучили използването на комбинацията от АСЕ-инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер. ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружено от доказателства за увреждане на краен орган. VA NEPHRON-D е проучване на пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не са показали значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите резултати и смъртността, докато се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остра бъбречна недостатъчност и/или хипотония в сравнение с монотерапия. Като се има предвид техните подобни фармакодинамични свойства, тези резултати са също подходящи за други АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери. Поради това АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

„Проучване на алискирен при диабет тип 2 посредством крайни точки при бъбречни и сърдечно-съдови заболявания“ (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Disease Endpoints, ALTITUDE) е проучване, предназначено да проучи ползата от добавянето на алискирен към стандартно лечение на АСЕ-инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронични бъбречни заболявания, сърдечно-съдови заболявания или и двете. Проучването се прекратява рано поради повишен риск от желязни резултати. Сърдечно-съдова смърт и инсулт се наблюдават по-често в групата на алискирен,



отколкото в групата на плацебо, а нежелани реакции и сериозни нежелани реакции, представляващи интерес (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Лерканидипин

Лерканидипин е калциев антагонист от дихидропиридиновата група и инхибира трансмембрания инфлукс на калций в сърдечната и гладката мускулатура. Механизмът на антихипертензивното действие се основава на директния релаксиращ ефект върху гладката мускулатура на съдовете, което понижава общото периферно съпротивление. Въпреки краткия си фармакокинетичен плазмен полуживот, лерканидипин има удължено антихипертензивно действие, дължащо се на високия му мембранен разделителен коефициент и е лишен от негативни инотропни ефекти поради високата си васкуларна селективност.

Тъй като вазодилатацията, причинена от лерканидипин, се развива постепено, остра хипотония с рефлексна тахикардия се наблюдава рядко при пациенти с хипертония.

Както и при други асиметрични 1,4-дихидропиридинови, антихипертензивната активност на лерканидипин е главно поради неговия (S)-енантиомер.

#### Еналаприл/лерканидипин

Комбинацията от тези вещества има натрупващ се антихипертензивен ефект, който понижава кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото при всеки от компонентите самостоятелно.

##### - Реновиа Асе 10 mg/10 mg

В пилотна фаза III, двойно-сляпо, допълващо клинично проучване, проведено при 342 неповлияващи се от лерканидипин 10 mg пациенти (дефинирано като SDBP 95-114 и SSBP 140-189 mmHg), намалението на най-ниските SSBP е 5,4 mmHg по-голямо с комбинацията еналаприл 10 mg/лерканидипин 10 mg от 10 mg само лерканидипин след 12-седмично двойно-сляпо лечение (-7,7 mmHg спрямо -2,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Също така, намалението на най-ниските SDBP е 2,8 mmHg по-голямо с комбинацията в сравнение с монотерапия (-7,1 mmHg спрямо -4,3 mmHg,  $p < 0,001$ ). Нивата на отговор са значително по-високи при комбинираната терапия, отколкото при монотерапия: 41% спрямо 24% ( $p < 0,001$ ) за SSBP и 35% спрямо 24% ( $p = 0,032$ ) за SDBP. При значително по-голям процент от пациентите на комбинирано лечение се наблюдава нормализиране на SSBP (39% спрямо 22%,  $p < 0,001$ ) и на SDBP (29% спрямо 19%,  $p = 0,023$ ) в сравнение с пациентите на монотерапия. В отворена, дългосрочна фаза на проследяване на това проучване, титриране на комбинацията еналаприл 20 mg/лерканидипин 10 mg е разрешено, ако BP остане  $> 140/90$  mmHg: титриране е настъпило при 133/221 пациенти и SDBP се нормализира след титриране в 1/3 от тези случаи.

##### - Реновиа Асе 20 mg/10 mg

В пилотно фаза III, двойно-сляпо, допълващо клинично проучване, проведено при 327 неповлияващи се от еналаприл 20 mg пациенти (дефинирано като SDBP 95-114 и SSBP 140-189 mmHg), пациенти на еналаприл 20 mg/лерканидипин 10 mg постигат значително по-голямо намаление на най-ниските SSBP в сравнение с тези на монотерапия (-9,8 спрямо -6,7 mmHg,  $p = 0,013$ ) и при най-ниските SDBP (-9,2 спрямо -7,5 mmHg,  $p = 0,015$ ). Нивата на отговор са значително по-високи при комбинираната терапия, отколкото при монотерапия (53% спрямо 43%,  $p = 0,076$  за SDBP и 41% спрямо 33%,  $p = 0,116$  за SSBP) и при значително по-голям процент от пациентите на комбинирано лечение се наблюдава нормализиране на SDBP (48% спрямо 37%,  $p = 0,055$ ) и на SSBP (33% спрямо 28%,  $p = 0,325$ ) в сравнение с пациентите на монотерапия.

##### - Реновиа Асе 20 mg/20 mg

В плацебо и активно контролирано, рандомизирано двойно-сляпо проучване с факторен дизайн, проведено при 1039 пациенти с умерена хипертония (дефинирано като office SBP  $\geq 160$  mmHg, SSBP  $< 180$  mmHg и home DBP  $\geq 85$  mmHg), пациенти на еналаприл 20 mg/лерканидипин 20 mg са имали значително по-големи намаления в office SSBP в сравнение с плацебо ( $P < 0,001$ ). Не са наблюдавани клинично значими разлики в промяната от изходното ниво в office SDBP при най-ниската концентрация между комбинираната



терапия 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, n=113) в сравнение с еналаприл 20 mg (-11,3 mmHg, P=0,004, n=113) или лерканидипин 20 mg самостоятелно (-13,0 mmHg, P=0,092, n=113). Аналогично, не са наблюдавани клинично значими разлики в промяната от изходното ниво в office SSBP при най-ниска концентрация между комбинирана терапия 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) в сравнение с лерканидипин 20 mg (-13,0 mmHg, P=0,002) или еналаприл 20 mg самостоятелно (-15,3 mmHg, P=0,055). Клинично значими разлики се наблюдават и в home SBP и DBP. Значително увеличение в процента на повлияване за SDBP (75%) и SSBP (71%) се наблюдава при комбинирана терапия 20 mg/20 mg в сравнение с плацебо (p<0,001) и двете монотерапии (P<0,01). Нормализиране на кръвното налягане се постига от по-висок процент на пациенти, лекувани с комбинирана терапия 20 mg/20 mg (42%) в сравнение с плацебо (22%).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на еналаприл и лерканидипин.

### Фармакокинетика на еналаприл

#### Абсорбция

Пероралният еналаприл се абсорбира бързо с пикови серумни концентрации на еналаприл в рамките на един час. Въз основа на количеството в урината, степента на абсорбция на еналаприл от перорален еналаприл малеат е приблизително 60%. Абсорбцията на перорален еналаприл не се влияе от присъствието на храна в стомашно-чревния тракт.

#### Разпределение

След абсорбция пероралният еналаприл бързо и екстензивно се хидролизира до еналаприлат, мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Пиковите серумни концентрации на еналаприлат настъпват около 4 часа след перорален прием на еналаприл малеат. Ефективният полуживот за натрупване на еналаприлат след многократни дози перорално е 11 часа. При пациенти с нормална бъбречна функция равновесни серумни концентрации на еналаприлат се достигат след четири дни на лечение.

След интервала на терапевтично значими концентрации, свързането на еналаприл с човешките плазмени протеини не надвишава 60%.

#### Биотрансформация

Освен превръщането в еналаприлат, няма доказателства за значителен метаболизъм на еналаприл.

#### Елиминиране

Екскрецията на еналаприлат е предимно през бъбреците. Главните компоненти в урината са еналаприлат, представляващ около 40% от дозата, и непроменен еналаприл (около 20%).

#### Бъбречно увреждане

Експозицията на еналаприл и еналаприлат е повишена при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40-60 ml/min), състоянието на насищане AUC на еналаприлат е приблизително два пъти по-високо, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция след приложение на 5 mg веднъж дневно. При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\leq$  30 ml/min), AUC е повишена приблизително 8-кратно. Ефективният полуживот на еналаприлат след многократни дози еналаприл малеат е удължен на това ниво на бъбречна недостатъчност и времето до състояние на насищане е забавено (вж. точка 4.2).

Еналаприлат може да бъде изведен от общото кръвообращение чрез хемодиализа. Диализният клирънс е 62 ml/min.

#### Кърмене





След единична перорална доза от 20 mg при пет жени след раждане, средното пиково ниво на еналаприл в кърмата е 1,7 µg/l (диапазон 0,54 до 5,9 µg/l) 4 до 6 часа след дозата. Средното пиково ниво на еналаприлат е 1,7 µg/l (диапазон 1,2 до 2,3 µg/l); пиковите възникват по различно време в рамките на 24 часа. Използвайки данните за пикови нива в кърмата, очакваният максимален прием на изключително кърмено бебе ще бъде около 0,16% от дозата на майката, адаптирана спрямо теглото. При жена, приемала перорално еналаприл 10 mg дневно в продължение на 11 месеца, се наблюдават пикови нива в кърмата от 2 µg/l 4 часа след дозата и пикови нива на еналаприлат от 0,75 µg/l около 9 часа след дозата. Общото количество еналаприл и еналаприлат, измерено в кърмата по време на 24-часовия период, е съответно 1,44 µg/l и 0,63 µg/l кърма. Нивата на еналаприлат в кърмата не могат да се открият (<0,2 µg/l) 4 часа след единична доза на еналаприл 5 mg при една майка и 10 mg при две майки. Нивата на еналаприл не са определяни.

### Фармакокинетика на лерканидипин

#### Абсорбция

Лерканидипин се абсорбира напълно след перорално приложение и пиковите плазмени нива се достигат след около 1,5 - 3 часа.

Двата енантиомера на лерканидипин показват сходен профил на плазменото ниво: времето за достигане на пикова плазмена концентрация е еднакво и пиковата плазмена концентрация и AUC са средно 1,2 пъти по-високи при (S)-енантомера. Елиминационните полуживоти на двата енантиомера са по същество еднакви. Не се наблюдава взаимно превръщане на двата енантиомера *in vivo*.

Поради високия метаболизъм при първо преминаване, абсолютната бионаличност на лерканидипин не в условия на гладуване е около 10%. Въпреки това, бионаличността след поглъщане от здрави доброволци при условия на гладуване е намалена до 1/3.

Пероралната наличност на лерканидипин се повишава 4 пъти, когато е погълнат до 2 часа след богата на мазнини храна. Следователно лекарството трябва да се приема преди хранене.

#### Разпределение

Разпределението от плазмата към тъканите и органите е бързо и екстензивно.

Степента на свързване на лерканидипин с плазмените протеини надвишава 98%. Тъй като нивата на плазмените протеини са намалени при пациенти с тежка бъбречна или чернодробна дисфункция, свободната фракция на лекарството може да бъде по-висока.

#### Биотрансформация

Лерканидипин се метаболизира екстензивно от CYP3A4. Не е намерена производна субстанция нито в урината, нито във фекалиите. Той се превръща предимно в неактивни метаболити и приблизително 50% от дозата се екскретира в урината.

*In vitro* експерименти с човешки чернодробни микрозомни са показали, че лерканидипин показва слабо инхибиране на двата ензима CYP3A4 и CYP2D6 в концентрации 160- и 40-пъти по-високи от пиковите плазмени нива, получени след приложение на доза от 20 mg.

Освен това проучвания на взаимодействието при хора са показали, че лерканидипин не променя плазмените нива на мидазолам, типичен субстрат на CYP3A4, или на метопролол, типичен субстрат на CYP2D6. Ето защо, при терапевтични дози не се очаква лерканидипин да инхибира биотрансформацията на лекарства, метаболизиращи от CYP3A4 или CYP2D6.

#### Елиминиране

Елиминирането става главно чрез биотрансформация.



Изчислен е 8-10 часа среден полуживот на терминално елиминиране и поради високата степен на свързване с липидните мембрани, терапевтичната активност продължава 24 часа. Не е установено натрупване след многократно приложение.

#### Линейност/нелинейност

Пероралното приложение на лерканидипин води до плазмени нива, които не са пряко пропорционални на дозата (нелинейна кинетика). След 10, 20 или 40 mg пиковите плазмени концентрации са в съотношение 1:3:8 и областите под плазмените криви на концентрация-време са в съотношение 1:4:18, което предполага прогресивно насищане на метаболизма при първо преминаване. Съответно наличността се увеличава с увеличаване на дозата.

#### Допълнителна информация за специални групи пациенти

Показано е, че фармакокинетичното поведение на лерканидипин при пациенти в старческа възраст и при пациенти с лека до умерена бъбречна дисфункция или с леко до умерено чернодробно увреждане е подобна на тази, наблюдавана в общата популация пациенти. Пациенти с тежка бъбречна дисфункция или зависими от диализа пациенти показват по-високи концентрации на лекарството (приблизително 70%). При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане системната бионаличност на лерканидипин вероятно е повишена, тъй като лекарството обикновено се метаболизира екстензивно в черния дроб.

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

#### Комбинация еналаприл/лерканидипин

Потенциалната токсичност на фиксираната комбинация от еналаприл и лерканидипин е проучена при плъхове след перорално приложение до 3 месеца и в два теста за генотоксичност. Комбинацията не променя токсикологичния профил на двата отделни компонента.

Съществуват следните данни за двата отделни компонента, еналаприл и лерканидипин.

#### Еналаприл

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Проучвания на репродуктивна токсичност показват, че еналаприл няма никакви ефекти върху фертилитета и репродуктивността при плъхове и не е тератогенен. В проучване, при което женски плъхове са дозирани преди събирането по двойки до оплождането, се наблюдава повишена честота на смъртност сред новородените плъхове през периода на кърмене.

Установено е, че активното вещество минава през плацентата и се екскретира в млякото. Показано е, че инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, като клас, индуцират неблагоприятни ефекти върху късното фетално развитие, което води до фетална смърт и вродени дефекти, особено засягащи черепа: Съобщени са също така фетотоксичност, забавен интраутеринен растеж и персистиращ ductus arteriosus. Смята се, че тези аномалии в развитието отчасти се дължат на пряко действие на ACE-инхибиторите върху феталната система ренин-ангиотензин и отчасти на исхемия в резултат на хипотония на майката, намаление на фетално-плацентното кръвообращение и доставката на кислород/ хранителни вещества към фетуса.

#### Лерканидипин

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

Съответните ефекти, които са наблюдавани при дългосрочни проучвания при плъхове вероятно са свързани пряко или косвено с известните ефекти на високи дози Са-антагонисти, дължащи се на отразяващи прекомерна фармакодинамична активност.



Лечението с лерканидипин няма ефект върху фертилитета или общото репродуктивно поведение при плъхове, но при високи дози индуцира пре- и постимплантационни загуби и забавяне в развитието на плода. Няма данни за тератогенен ефект при плъхове и зайци, но при други дихидропиридинови е установена тератогенност при животни. Лерканидипин води до дистокия, когато се прилага във високи дози (12 mg/kg/ден) по време на раждане.

Разпределението на лерканидипин и/или неговите метаболити при бременни животни и тяхната екскреция в кърмата не е проучвано.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Ядро:*

Лактоза монохидрат  
микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат тип А  
Повидон К30  
Натриев хидроген карбонат  
Магнезиев стеарат

*Филмово покритие:*

Хипромелоза 5 сР  
Титанов диоксид (Е171)  
Талк  
Макрогол 6000

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага. Да не се съхранява над 25 °С.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Полиамид-алуминий-PVC/алуминиев блистер

Опаковки от 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



RECORDATI Ireland Ltd.,  
Raheens East, Ringaskiddy,  
Co. Cork, Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. №: 20090555

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

