

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enap, 5 mg, tabletki
Enap, 10 mg, tabletki
Enap, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Enap, 5 mg
Każdą tabletkę zawiera 5 mg enalaprylu maleinianu (*Enalapryli maleas*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każdą tabletkę zawiera 130,2 mg laktozy jednowodnej.

Enap, 10 mg
Każdą tabletkę zawiera 10 mg enalaprylu maleinianu (*Enalapryli maleas*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każdą tabletkę zawiera 124,6 mg laktozy jednowodnej.

Enap, 20 mg
Każdą tabletkę zawiera 20 mg enalaprylu maleinianu (*Enalapryli maleas*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każdą tabletkę zawiera 117,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki
Enap, 5 mg: białe, okrągłe, płaskie tabletki z rowkiem dzielącym z jednej strony.
Enap, 10 mg: czerwonobrazowe, okrągłe, płaskie tabletki z rowkiem dzielącym z jednej strony.
Enap, 20 mg: jasnopomarańczowe, okrągłe, płaskie tabletki z rowkiem dzielącym z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Enalapryl jest wskazany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego, nadciśnienia wtórnego w chorobach nerek (również przy osłabionej czynności nerek i nefropatii cukrzycowej), zastoinowej niewydolności serca oraz bezobjawowej dysfunkcji lewej komory.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie należy zawsze dostosować do stanu pacjenta i jego potrzeb. Jeżeli jest to możliwe, należy odstawić leki moczopędne (lub zmniejszyć ich dawki) i przerwać dietę z małą ilością sodu przynajmniej dwa do trzech dni przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu pierwszej dawki pacjent powinien pozostawać pod nadzorem i w ciągu pierwszych godzin należy częściej dokonywać

pomiarów ciśnienia krwi. W przypadku pacjentów, u których ryzyko wystąpienia hipotensji jest duże, należy podać pierwszą dawkę w szpitalu i uważnie obserwować pacjenta przez co najmniej 5 godzin po podaniu. W tym czasie pacjent powinien pozostać w pozycji leżącej. Leczenie produktem Enap wymaga regularnych kontroli lekarskich, zwłaszcza na początku leczenia oraz w czasie dostosowywania dawki.

Leczenie nadciśnienia tętniczego: Zaleca się początkową dawkę 5 mg/dobę jednorazowo, po czym dawkę dostosowuje się do uzyskanego zmniejszenia ciśnienia krwi. Zwykle dawka podtrzymująca wynosi 10 do 20 mg, wyjątkowo 40 mg/dobę, jednorazowo lub w 2 dawkach podzielonych. W przypadku pacjentów, u których nie można było odstawić leków moczopędnych przed rozpoczęciem leczenia, należy podać początkową dawkę 2,5 mg jednorazowo. Nadciśnienie pochodzenia nerkowego zdiagnozowane lub podejrzewane powinno być leczone przez doświadczonego specjalistę.

Leczenie zastoinowej niewydolności serca: Zaleca się stosowanie początkowej dawki 2,5 mg/dobę jednorazowo. Dawkę produktu Enap zwiększa się stopniowo do osiągnięcia najbardziej korzystnego efektu klinicznego, który zwykle występuje po 2-4 tygodniach leczenia. Podtrzymująca dawka wynosi zwykle 2,5 do 10 mg dwa razy na dobę, maksymalnie do 20 mg dwa razy na dobę.

Leczenie bezobjawowej dysfunkcji lewej komory: Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę; dawkę dostosowuje się odpowiednio do tolerancji produktu leczniczego. Dawka podtrzymująca wynosi zwykle 2,5 do 10 mg dwa razy na dobę.

Leczenie nadciśnienia wtórnego w chorobach nerek: Dawkowanie produktu Enap jest zależne od czynności nerek lub klirensu kreatyniny. U pacjentów z klirensem kreatyniny większym od 0,5 ml/s (30 ml/min) początkowa dawka wynosi 5 mg/dobę, zaś u pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 0,5 ml/s (30 ml/min) 2,5 mg/dobę; następnie dawkę stopniowo zwiększa się do osiągnięcia zadowalającego efektu klinicznego. W czasie leczenia produktem Enap zaleca się monitorowanie czynności nerek i stężenia potasu w surowicy.

Pacjenci poddawani hemodializie: W dniu hemodializy podaje się dawkę 2,5 mg, w pozostałe dni lekarz dostosuje dawkę w zależności od wartości ciśnienia krwi.

Pacjenci powinni zażywać tabletki całe, popijając płynem. Tabletki można zażywać przed, po lub w czasie jedzenia. Tabletki należy zażywać regularnie o tej samej porze.

Jeśli pacjent zapomni przyjąć produkt leczniczy, powinien uczynić to jak najszybciej, jeżeli jednak do następnego podania brakuje tylko paru godzin, należy zapomnianą dawkę opuścić, poczekać i zażyć kolejną w przewidzianym czasie. W żadnym wypadku nie należy dawek podwajać.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na enalaprylu maleinian lub inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) albo na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednio stosowanym inhibitorem ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Enap z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enap wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie objawowe

Niedociśnienie objawowe jest rzadko obserwowane u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem. U pacjentów z nadciśnieniem otrzymujących produkt leczniczy Enap, wystąpienie niedociśnienia objawowego jest bardziej prawdopodobne w przypadku zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej, np.: wskutek przyjmowania leków moczopędnych, stosowania diety z ograniczeniem soli, dializy, biegunki lub wymiotów (patrz punkty 4.5 i 4.8). Niedociśnienie objawowe obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez. Wystąpienie niedociśnienia objawowego jest najbardziej prawdopodobne u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, w której konieczne jest stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych i której towarzyszy hiponatremia lub zaburzenie czynności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarskim oraz zapewnić ścisłą obserwację podczas każdej zmiany dawki produktu leczniczego Enap i (lub) leku moczopędnego. Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia krwi może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent mózgowo-naczyniowy.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz, jeżeli to konieczne, podać wlew dożylny fizjologicznego roztworu soli. Przejściowe niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do dalszego stosowania produktu leczniczego; może być zazwyczaj podawany bez przeszkód po podwyższeniu ciśnienia krwi w wyniku uzupełnienia objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, którzy mają prawidłowe lub obniżone ciśnienie krwi, podanie produktu leczniczego Enap może spowodować dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Jest to działanie spodziewane i zazwyczaj nie stanowi powodu do odstawienia produktu leczniczego. W przypadku, kiedy pojawiają się objawy niedociśnienia, konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leków moczopędnych, i (lub) produktu leczniczego Enap.

Zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitory ACE należy podawać ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawek oraz drogi odpływu z lewej komory, a także należy unikać ich stosowania w przypadkach wstrząsu kardiogenego i istotnego hemodynamicznie zwężenia.

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <80 ml/min), początkową dawkę enalaprylu należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2), a następnie korygować dawkę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów należy rutynowo kontrolować stężenie potasu i kreatyniny.

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek związanej ze stosowaniem enalaprylu, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub chorobami nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej. W przypadku wczesnego rozpoznania i zastosowania właściwego leczenia, niewydolność nerek związana z leczeniem enalaprylem jest zazwyczaj odwracalna.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem, u których nie stwierdzono wcześniej choroby nerek, wystąpiło zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi, podczas jednoczesnego podawania

enalaprylu i leku moczopędnego. U tych pacjentów może być konieczne zmniejszenie dawki enalaprylu i (lub) odstawienie leku moczopędnego. Takie objawy mogą wskazywać na zwężenie tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4 – Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia i niewydolności nerek podczas leczenia inhibitorami ACE. Pogorszenie czynności nerek może przejawiać się wystąpieniem nawet niewielkich zmian stężenia kreatyniny w surowicy. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarskim i od małych dawek produktu leczniczego, które należy ostrożnie stopniowo zwiększać, jednocześnie monitorując czynność nerek.

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania enalaprylu u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki. Dlatego u tych pacjentów nie zaleca się podawania produktu leczniczego Enap.

Niewydolność wątroby

W rzadkich przypadkach stosowaniu inhibitorów ACE towarzyszył zespół rozpoczynający się od żółtaczk cholestatycznej lub zapalenia wątroby prowadzący do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) do zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. Jeśli u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE wystąpi żółtaczk lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy odstawić inhibitor ACE i wprowadzić odpowiednie postępowanie lecznicze.

Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE zgłaszano przypadki neutropenii/agranulocytozy, trombocytopenii i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występowała rzadko. Enalapryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozą naczyń, przyjmujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid bądź podczas jednoczesnego występowania tych czynników, zwłaszcza w przypadku wcześniejszych zaburzeń czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwijały się poważne infekcje, które w kilku przypadkach nie odpowiadały na intensywne leczenie antybiotykami. Jeżeli enalapryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresową kontrolę liczby krwinek białych, a także należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłaszania jakichkolwiek objawów infekcji.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym enalaprylem obserwowano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Może wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takich przypadkach, leczenie produktem Enap należy niezwłocznie przerwać i wprowadzić odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjenta, aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadkach, gdy obrzęk dotyczy wyłącznie języka bez towarzyszących zaburzeń oddychania, u pacjentów może być konieczna przedłużona obserwacja, ponieważ leczenie lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami może nie być wystarczające.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zgonów z powodu obrzęku naczynioruchowego krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani, a szczególnie u pacjentów po przebytych leczeniu chirurgicznym dróg oddechowych, istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności dróg oddechowych. Jeśli wystąpi obrzęk języka, głośni lub krtani, mogący spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie, polegające na podskórnym podaniu roztworu adrenaliny w stosunku 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) utrzymaniu drożności dróg oddechowych u pacjenta.

W porównaniu z innymi rasami, u pacjentów rasy czarnej przyjmujących inhibitory ACE stwierdza się częstsze występowanie obrzęku naczynioruchowego.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z leczeniem inhibitorami ACE, może istnieć podwyższone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki enalaprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia enalaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną u pacjentów przyjmujących inhibitor ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można było zapobiec poprzez czasowe przerwanie leczenia inhibitorem ACE przed każdym odczulaniem.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

W rzadkich przypadkach, u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z użyciem siarczanu dekstranu, występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można było zapobiec poprzez czasowe przerwanie leczenia inhibitorem ACE przed każdą aferezą.

Pacjenci poddawani hemodializie

Reakcje rzekomoanafilaktyczne obserwowano u pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (np. AN 69) i jednocześnie leczonych inhibitorem ACE. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Hipoglikemia

Pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, którzy rozpoczynają leczenie inhibitorem ACE, należy poinformować o konieczności częstej kontroli stężenia glukozy we krwi, szczególnie w pierwszym miesiącu leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.5).

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE donoszono o występowaniu kaszlu. Charakterystyczny jest suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje po odstawieniu inhibitorów ACE. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym kaszlu.

Zabieg operacyjny/znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych lekami, powodującymi obniżenie ciśnienia tętniczego, enalapryl hamuje wytwarzanie angiotensyny II w odpowiedzi na kompensacyjne uwalnianie reniny. W przypadku wystąpienia niedociśnienia przypuszczalnie

spowodowanego tym mechanizmem, można skorygować niedociśnienie poprzez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, hipoadosteronizmem, pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat), pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniami współistniejącymi (w szczególności odwodnieniem, ostrą niewydolnością serca, kwasicą metaboliczną) oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren lub amilorid oraz antagoniści aldosteronu - spironolakton, eplerenon), suplementy potasu, w tym zamienniki soli kuchennej, heparynę, cyklosporynę, trimetoprim lub kotrimoksazol (będący skojarzeniem trimetoprimu i sulfametoksazolu) oraz antagonistów receptora angiotensyny II może wystąpić hiperkaliemia. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Hiperkaliemia może powodować ciężkie, w niektórych przypadkach zakończone zgonem zaburzenia rytmu serca.

Należy zachować ostrożność stosując leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Lit

Jednoczesne stosowanie litu i enalaprylu na ogół nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Laktoza jednowodna

Produkt Enap zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enalaprylu u dzieci z nadciśnieniem w wieku powyżej 6 lat; nie ma żadnych danych dotyczących innych wskazań. Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Enap u dzieci w przypadku wskazań innych niż nadciśnienie.

Ze względu na brak odpowiednich danych, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Enap u noworodków oraz dzieci i młodzieży ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego niższym niż 30 ml/min/1,73 m² (patrz punkt 4.2).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy niezwłocznie przerwać stosowanie inhibitorów ACE i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Różnice etniczne

Podobnie jak inne inhibitory ACE, enalapryl jest wyraźnie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Pacjenci przyjmujący jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych enalaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. triamterenu lub amilorydu, antagonistów aldosteronu: spironolaktanu, eplerenonu), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając enalapryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu nie zaleca się leczenia skojarzonego enalaprylem i wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy zachować ostrożność i często oznaczać stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki moczopędne (tiazidy lub diuretyki pętlowe)

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i ryzyko niedociśnienia podczas rozpoczynania leczenia enalaprylem (patrz punkt 4.4). Działanie hipotensyjne można zmniejszyć poprzez odstawienie leków moczopędnych, zwiększenie objętości płynów lub spożycia soli albo rozpoczęcia leczenia od małych dawek enalaprylu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie enalaprylu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może nasilać hipotensyjne działanie enalaprylu. Skojarzone stosowanie enalaprylu z nitrogliceryną, innymi azotanami bądź innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne, może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy jego toksyczności. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może dodatkowo zwiększyć stężenie litu i tym samym toksyczne działania litu podawanego z inhibitorami ACE. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i enalaprylu, ale jeżeli takie skojarzone leczenie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające/opioidy

Skojarzone stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Długotrwałe stosowanie NLPZ może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. NLPZ (w tym inhibitory COX-2) i inhibitory ACE wykazują addytywne działanie zwiększające stężenie potasu w surowicy, co może prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. W rzadkich przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku lub odwodnionych, w tym stosujących leki moczopędne). Pacjentów należy odpowiednio nawadniać oraz kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz systematycznie podczas jego trwania.

Sole złota

Rzadko zgłaszano reakcje przypominające objawy, takie jak po podaniu azotanów (w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze) po jednoczesnym podaniu leków zawierających sole złota (aurotiojabłczan sodu) we wstrzyknięciach oraz inhibitorów ACE, w tym enalaprylu.

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwuczkrywcowe

Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wystąpienie tego zjawiska jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Alkohol

Alkohol nasila hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne i beta-adrenolityki

Enalapryl można jednocześnie bezpiecznie stosować z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi i beta-adrenolitykami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne. Narażenie na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli narażenie na działanie inhibitorów ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy uważnie obserwować, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują na bardzo małe stężenie enalaprylu w mleku kobiecym (patrz punkt 5.2). Chociaż stężenie to wydaje się klinicznie nieistotne, nie zaleca się stosowania enalaprylu w okresie karmienia piersią wcześniaków oraz noworodków podczas kilku pierwszych tygodni po porodzie, ze względu na potencjalne ryzyko oddziaływania na układ sercowo-naczyniowy i nerki, a także ze względu na niewystarczające doświadczenia kliniczne. W przypadku starszych niemowląt można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Enap u kobiet karmiących piersią, jeśli takie leczenie jest niezbędne dla matki, a dziecko jest obserwowane ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas stosowania enalaprylu z przedstawioną poniżej częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: niedokrwistość (w tym niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna)

Rzadko: neutropenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, trombocytopenia, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia endokrynologiczne:

Nieznana: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia psychiczne:

Często: depresja

Niezbyt często: dezorientacja, nerwowość, bezsenność

Rzadko: niezwykle sny, zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Często: bóle głowy, omdlenie, zaburzenia smaku

Niezbyt często: senność, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia oka:

Bardzo często: niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: szumy uszne

Zaburzenia serca:

Często: ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, tachykardia

Niezbyt często: kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy* prawdopodobnie wtórne do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie (w tym niedociśnienie ortostatyczne)

Niezbyt często: zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie ortostatyczne

Rzadko: objaw Raynauda

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo często: kaszel

Często: duszność

Niezbyt często: wodnista wydzielina z nosa, ból gardła i chrypka, skurcz oskrzeli/astma

Rzadko: nacieki w płucach, zapalenie błony śluzowej nosa, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: nudności

Często: biegunka, bóle brzucha

Niezbyt często: niedrożność jelit, zapalenie trzustki, wymioty, niestrawność, zaparcie, brak łaknienia, podrażnienie błony śluzowej żołądka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny

Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/owrzodzenia aftowe, zapalenie języka

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby (wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne), zapalenie wątroby z martwicą, cholestaza (w tym żółtaczką)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka, nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy: obserwowano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)

Niezbyt często: nadmierne pocenie się, świąd, pokrzywka, łysienie

Rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, pęcherzyca, erytrodermia

Obserwowano zespół, który może obejmować kilka lub wszystkie z następujących objawów: gorączka, zapalenie błon surowiczych, zapalenie naczyń krwionośnych, ból mięśni/zapalenie mięśni, ból stawów/zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przyspieszone OB, eozynofilia i leukocytoza. Może także wystąpić: wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy dermatologiczne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

Niezbyt często: kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, białkomocz

Rzadko: skąpomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: impotencja

Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: osłabienie

Często: zmęczenie

Niezbyt często: złe samopoczucie, gorączka

Badania diagnostyczne:

Często: hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, hiponatremia

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

* Częstości występowania w badaniach klinicznych były porównywalne zarówno w grupie placebo, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej substancję czynną.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania enalaprylu u ludzi. Najważniejszym dotychczas opisanym objawem przedawkowania jest znaczne niedociśnienie rozpoczynające się po około 6 godzinach od podania tabletek, z towarzyszącą blokadą układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz stupor. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą również obejmować: wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel. Po przyjęciu enalaprylu w dawkach 300 mg i 440 mg, stężenie enalaprylatu w surowicy krwi było odpowiednio 100- i 200-krotnie większe niż po przyjęciu stosowanych dawek terapeutycznych.

Zalecane postępowanie w przypadku przedawkowania polega na podaniu fizjologicznego roztworu soli we wlewie dożylnym. W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji, jak we wstrząsie. Można też rozważyć podanie pacjentowi angiotensyny II we wlewie dożylnym i (lub) dożylne podanie katecholamin, o ile takie leki są dostępne. Jeśli przyjęcie produktu leczniczego wystąpiło niedawno, należy podjąć działania mające na celu usunięcie enalaprylu z organizmu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących i siarczanu sodu). Enalaprylat można usunąć z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku bradykardii nie poddającej się leczeniu farmakologicznemu zaleca się zastosowanie rozrusznika serca. U pacjentów po przedawkowaniu inhibitorów ACE należy stale monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE),
kod ATC: C09AA02.

Enalapryl jest słabym inhibitorem konwertazy angiotensyny. W organizmie szybko przekształca się w enalaprylat, który jest silnym inhibitorem tego enzymu. Skutkiem zahamowania konwertazy angiotensyny jest zmniejszenie stężenia angiotensyny II, wzrost aktywności reniny w osoczu oraz zmniejszenie wydzielania aldosteronu.

Przeciwnadciśnieniowe i hemodynamiczne działanie enalaprylu u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem krwi jest wynikiem rozszerzenia oporowych naczyń krwionośnych i zmniejszenia całkowitego oporu naczyń obwodowych, co stopniowo obniża ciśnienie krwi. Częstość skurczów serca i objętość minutowa pozostają zwykle niezmienione. U pacjentów z nadciśnieniem enalapryl obniża ciśnienie krwi o 15- 20% w czasie 6-8 godzin. Działanie trwa zwykle do 24 godzin, co umożliwia dawkowanie raz lub dwa razy na dobę.

Ustalony efekt terapeutyczny na ciśnienie krwi zostaje osiągnięty po kilku tygodniach leczenia. Po przerwaniu leczenia enalaprylem nie dochodzi do nagłego wzrostu ciśnienia krwi. U pacjentów z niewydolnością serca enalapryl, który się zwykle podaje z produktami naparstnicy i lekami moczopędnymi, poprawia hemodynamikę i hamuje neurohormonalne skutki aktywacji układu renina-angiotensyna. Enalapryl zmniejsza obciążenie wstępne i następcze, dzięki czemu odciąża komorę, zmniejsza jej przerost i rozrost kolagenu oraz zapobiega uszkodzeniom komórek mięśnia sercowego.

W rezultacie zmniejszenia częstości akcji serca poprawia się hemodynamika krążenia wieńcowego, zmniejsza się zużycie tlenu w komórkach mięśnia sercowego oraz podatność serca na uszkodzenie z powodu niedokrwienia i częstość występowania niebezpiecznych arytmii komorowych. Terapeutyczny efekt hemodynamiczny enalaprylu zazwyczaj występuje 2 godziny po podaniu i utrzymuje się do 12 godzin, maksymalny efekt kliniczny zwykle występuje po 2-4 tygodniach leczenia. Pacjentom z niewydolnością serca i normalną czynnością nerek enalapryl zwykle podaje się w 2 dawkach. Długotrwałe efekty leczenia to: wyraźnie słabsze objawy choroby, zwiększona wydolność fizyczna, rzadsza hospitalizacja, poprawa jakości życia i przedłużony czas przeżycia. Enalapryl zmniejsza opór naczyń nerkowych, zwiększa przepływ krwi przez nerki, przesączenie kłębuszkowe, wydalanie sodu i wody, oszczędza potas, zmniejsza wydalanie białka i gromadzenie się makrocząstek w mezangium, zapobiegając uszkodzeniom i rozwojowi stwardnienia kłębuszków nerkowych. Enalapryl podtrzymuje i poprawia czynność nerek i spowalnia rozwój przewlekłych postępujących chorób nerek również u pacjentów, u których jeszcze nie doszło do rozwoju nadciśnienia. U pacjentów z niewydolnością nerek wydalanie enalaprylu jest spowolnione, co stwarza ryzyko kumulacji. W takich przypadkach należy zmniejszyć dawkowanie, a nie wydłużać odstępów między dawkami. Nie zaleca się dawkowania w odstępach dłuższych niż 24 godziny, ponieważ może to spowodować zbyt duże wahania stężenia enalaprylu w surowicy. U pacjentów z niewydolnością nerek należy dawkowanie dostosować do potrzeb pacjenta i czynności nerek (klirensu kreatyniny). Po zawale serca enalapryl zmniejsza martwicę mięśnia sercowego, poprawia metabolizm i zmniejsza częstość występowania niemierności po reperfuzji mięśnia sercowego, zmniejsza przerost komórek i rozrost kolagenu oraz zapobiega uszkodzeniom komórek mięśnia sercowego. Leczenie enalaprylem po zawale serca może zapobiec dysfunkcji lewej komory i rozwojowi niewydolności serca. Enalapryl wpływa również korzystnie na przepływ w naczyniach mózgowych u pacjentów z nadciśnieniem i z przewlekłymi chorobami naczyń mózgowych.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Enalapryl szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Wchłonięciu ulega 60% podanej dawki, przy czym pokarm nie ma wpływu na wchłanianie. Enalapryl osiąga maksymalne stężenie w surowicy w czasie 1 h, stężenie szybko się obniża w ciągu 4 h, okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 2 h. Enalapryl w wątrobie przekształca się w aktywny metabolit - enalaprylat. Najwyższe stężenie w surowicy enalaprylat osiąga po 3-5 godzinach od podania tabletek enalaprylu. Po czterech dniach leczenia okres półtrwania przemiany enalaprylu w enalaprylat ustala się na 11 godzin.

Dystrybucja

Enalaprylat jest rozmieszczany w większości tkanek organizmu, głównie w płucach, nerkach i naczyniach krwionośnych, brak jest jednak dowodów przenikania do mózgu po podaniu dawek leczniczych. Okres półtrwania dystrybucji enalaprylatu wynosi 4 h. Z białkami osocza enalaprylat wiąże się w 50-60%.

Eliminacja

Enalaprylat nie jest metabolizowany i wydalana się niemal w 100% przez nerki.

Wydalenie zachodzi poprzez przesączanie kłębuszkowe i wydzielanie cewkowe. Klirens nerkowy enalaprylu wynosi 18 l/h, natomiast enalaprylatu 8,1 do 9,5 l/h.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg enalaprylu pięciu kobietom po porodzie średnie maksymalne stężenie enalaprylu w mleku kobiecym wynosiło 1,7 µg/l (zakres od 0,54 do 5,9 µg/l) po upływie 4 do 6 godzin od podania dawki.

Średnie maksymalne stężenie enalaprylatu w mleku kobiecym wynosiło 1,7 µg/l (zakres od 1,2 do 2,3 µg/l); maksymalne stężenia odnotowywano w różnym czasie, w okresie 24 godzin. Na podstawie danych dotyczących maksymalnego stężenia enalaprylu w mleku kobiecym oszacowano, że maksymalne spożycie enalaprylu przez dzieci karmione wyłącznie piersią wynosi około 0,16% dawki przyjmowanej przez matkę (w przeliczeniu na masę ciała matki). U kobiety przyjmującej enalapryl doustnie w dawce 10 mg na dobę przez 11 miesięcy, maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wyniosło 2 µg/l po 4 godzinach od przyjęcia dawki, a maksymalne stężenie enalaprylatu wyniosło 0,75 µg/l po 9 godzinach od przyjęcia dawki. Całkowite stężenie enalaprylu i enalaprylatu w mleku kobiecym oznaczane w czasie 24 godzin wynosiło odpowiednio 1,44 µg/l i 0,63 µg/l. Stężenie enalaprylatu w mleku było niewykrywalne (<0,2 µg/l) po 4 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki enalaprylu wynoszącej 5 mg u jednej matki oraz 10 mg u dwóch matek; stężenie enalaprylu nie zostało określone.

Enalapryl można usunąć z krążenia poprzez hemodializę lub dializę otrzewnową. Klirens enalaprylu podczas hemodializy wynosi 38 do 62 ml/min, po 4-godzinnej hemodializie stężenie enalaprylu w surowicy obniża się o 45 do 57%.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wydalenie enalaprylatu jest opóźnione, dlatego enalapryl należy dawkować w zależności od czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Wydalenie enalaprylatu może być opóźnione również u pacjentów w podeszłym wieku, jednak jest proporcjonalne do klirensu kreatyniny. Dlatego pacjentów w podeszłym wieku należy leczyć mniejszymi dawkami lub dawkować enalapryl odpowiednio do klirensu kreatyniny.

U pacjentów z niewydolnością serca wchłanianie i metabolizm enalaprylu mogą być opóźnione. Zmniejszona może być również objętość dystrybucji, a także opóźnione wydalenie z powodu możliwego zaburzenia czynności nerek. Dlatego u pacjentów z niewydolnością serca należy stosować mniejszą dawkę początkową enalaprylu.

U pacjentów z niewydolnością wątroby może być opóźniony metabolizm enalaprylu.

Farmakokinetyka i farmakodynamika enalaprylatu u pacjentów z niewydolnością serca lub wątroby nie zmienia się.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne przeprowadzone na zwierzętach różnych gatunków wykazały bezpieczeństwo i małą toksyczność enalaprylu maleinianu i enalaprylatu po jednorazowym podaniu. Wartości DL_{50} po podaniu doustnym u gryzoni (myszy, szczury) wynoszą ponad 2 g/kg mc. (niekiedy nieco poniżej), u psów 250 mg/kg mc. (samce) oraz 125 mg/kg mc. (samice). Po podaniu dootrzewnowym enalaprylatu wartości DL_{50} u gryzoni wynoszą między 300 i 600 mg/kg mc., po podaniu podskórnym ponad 1 g/kg mc. i po podaniu dożylnym około 900 mg/kg mc. Enalaprylat nie wykazywał toksycznego działania u myszy po podaniu dootrzewnowym i dożylnym, wartości DL_{50} wynosiły odpowiednio 7 g/kg mc. lub ponad 2 g/kg mc. U szczurów po podaniu dootrzewnowym i dożylnym nie można było definitywnie określić wartości DL_{50} , jednak była ona większa od 600 mg/kg mc.

Badania toksykologiczne wykazały również niską toksyczność enalaprylu maleinianu po wielokrotnym podawaniu, chociaż duże dawki podawane przez dłuższy okres mogą spowodować zmiany czynności i struktury nerek. Również wielokrotne podawanie dożylne i domięśniowe nie powodowało toksyczności układowej, jedynie wyraźniejsze niż w grupie kontrolnej uszkodzenia tkanek w miejscu podania (naczynie krwionośne, mięsień). Badania wpływu na rozrodczość wykazały brak działania teratogennego enalaprylu.

Działanie toksyczne na płód stwierdzono u kilku gatunków zwierząt.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* enalaprylu maleinian i enalaprylat nie wykazywały działania mutagennego.

Brak danych o możliwym działaniu rakotwórczym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Enap 5:

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza
Skrobia kukurydziana
Sodu wodorowęglan
Talk
Magnezu stearynian

Enap 10:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Sodu wodorowęglan
Talk
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Enap 20:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Sodu wodorowęglan
Talk
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C, w suchym miejscu, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/laminowana folia OPA/Al/PCV
20, 30, 60 lub 100 tabletek (2, 3, 6 lub 10 blistrów) w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Enap 5 mg: Pozwolenie nr R/2097
Enap 10 mg: Pozwolenie nr R/2099
Enap 20 mg: Pozwolenie nr R/2098

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.09.1991 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.09.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO