

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enap H, 10 mg + 25 mg, tabletki

Enap HL, 10 mg + 12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Enap H: Każda tabletki zawiera 10 mg enalaprylu maleinianu (*Enalapriili maleas*) i 25 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Enap HL: Każda tabletki zawiera 10 mg enalaprylu maleinianu (*Enalapriili maleas*) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Enap H: laktoza jednowodna 120 mg/tabletki

Enap HL: laktoza jednowodna 130 mg/tabletki

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Enap H: okrągłe, płaskie, żółte tabletki ze ściętymi krawędziami i linią podziału z jednej strony. Linia podziału nie jest przeznaczona do przelamywania tabletki.

Enap HL: okrągłe, płaskie, białe tabletki ze ściętymi krawędziami i linią podziału po jednej stronie. Linia podziału nie jest przeznaczona do przelamywania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego wymagającego leczenia skojarzonego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie zostało dostosowane na podstawie doświadczenia z jedną z substancji czynnych - enalaprylu maleinianem.

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletki na dobę. W razie konieczności, dawkę można zwiększyć do dwóch tabletek raz na dobę.

U większości pacjentów wystarczająca jest dawka 20 mg (wyjątkowo 40 mg) enalaprylu i 50 mg hydrochlorotiazylu na dobę, dlatego nie zaleca się stosowania więcej niż dwóch tabletek produktu leczniczego na dobę. W przypadku braku zadowalających efektów leczenia, zaleca się dodanie trzeciego leku lub zmianę leczenia (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Wczesniejsze leczenie lekami moczopędnymi

Po podaniu pierwszej dawki może wystąpić objawowe niedociśnienie, do którego dochodzi częściej u pacjentów z niedoborem elektrolitów i (lub) pacjentów odwodnionych na skutek prowadzonego

leczenia diuretycznego. Leczenie lekami moczopędnymi należy przerwać 2-3 dni przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym.

Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek

Tiazydowe leki moczopędne mogą być nieodpowiednie dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Leki te nie są skuteczne u pacjentów z klirensiem kreatyniny 0,5 ml/s lub mniej (umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności nerek). U pacjentów z klirensiem kreatyniny między 0,5 ml/s i 1,3 ml/s, leczenie należy rozpocząć od odpowiednio dobranej dawki dwóch leków zawierających osobno enalapryl i hydrochlorotiazyd.

Osoby w podeszłym wieku

Skuteczność i tolerancja enalaprylu maleinianu i hydrochlorotiazydu stosowanych w skojarzeniu były w badaniach klinicznych podobne zarówno u osób w wieku podeszłym jak i u młodszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Enap H/Enap HL u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

Leczenie nie jest ograniczone czasowo.

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy stosować doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min);
- Bezmocz;
- Występowanie w przeszłości obrzęku naczynioruchowego związanego z wcześniejszym stosowaniem inhibitorów ACE;
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Nadwrażliwość na pochodne sulfonamidowe;
- Zwężenie tętnicy nerkowej;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Enap H/Enap HL z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1);
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia Enap H lub Enap HL 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

Enalaprylu maleinian – hydrochlorotiazyd

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Objawowe niedociśnienie rzadko występuje u pacjentów z nadciśnieniem bez powikłań. U pacjentów z nadciśnieniem przyjmujących produkt leczniczy Enap H/Enap HL wystąpienie objawowego niedociśnienia jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z niedoborem płynów np. w wyniku stosowania leków moczopędnych, stosujących dietę z ograniczeniem soli w diecie, z powodu biegunki

lub wymiotów (patrz punkty 4.5 i 4.8). U tych pacjentów należy w odpowiednich odstępach czasu wykonywać regularne oznaczenia elektrolitów w surowicy.

Szczególnej ostrożności należy zachować podczas leczenia pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oraz z chorobą naczyniową mózgu, ponieważ szybkie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może wywoływać zawał mięśnia sercowego lub udar.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca, z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez, obserwowano występowanie objawowego niedociśnienia.

Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjent powinien zostać ułożony w pozycji leżącej na plecach, a w razie potrzeby otrzymać wlew dożylny soli fizjologicznej. Przejściowe niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po wyrównaniu ciśnienia tętniczego krwi i objętości osocza pacjenci zwykle dobrze tolerują kolejne dawki produktu leczniczego.

Zaburzenie czynności nerek

Diuretyki tiazydowe mogą być nieodpowiednie dla pacjentów z niewydolnością nerek; Leki te nie są skuteczne u osób z klirens kreatyniny 0,5 ml/s lub mniejszym (tj. w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności nerek).

Nie należy stosować produktu leczniczego Enap H/Enap HL u pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <80 ml/min i >30 ml/min), zanim dobranie dawki poszczególnych substancji czynnych nie określi zapotrzebowania na dawki substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczym Enap H/Enap HL.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z nieujawnioną, rozwijającą się chorobą nerek, stosujących enalapryl w skojarzeniu z lekami moczopędnymi, może dojść do niewielkiego i przemijającego zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Enalaprylu maleinian, Zaburzenia czynności nerek; Hydrochlorotiazyd, Zaburzenia czynności nerek w punkcie 4.4). Jeżeli ma to miejsce w czasie leczenia produktem leczniczym Enap H/Enap HL, terapię należy przerwać. Można ją wznowić stosując zmniejszoną dawkę leku lub lek zawierający tylko jedną z substancji czynnych. Wystąpienie takiej sytuacji może zwiększać prawdopodobieństwo współistnienia zwężenia tętnicy nerkowej (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Enalaprylu maleinian, Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe w punkcie 4.4). U niektórych pacjentów z dwustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej czynnej nerki, po podaniu inhibitorów ACE obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, które ustępowało po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.3).

Hiperkaliemia

Skojarzenie enalaprylu i małej dawki leku moczopędnego nie wyklucza możliwości wystąpienia hiperkaliemii (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Enalaprylu maleinian, Hiperkaliemia w punkcie 4.4).

Lit

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania soli litu, enalaprylu i leków moczopędnych (patrz punkt 4.5).

Enalaprylu maleinian

Zwężenie zastawki aorty/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, również przy podawaniu inhibitorów ACE należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory. Leków tych należy unikać u pacjentów we wstrząsie kardiogenym oraz z hemodynamicznie istotnym zawężeniem.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIA) 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.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek zgłaszane podczas stosowania enalaprylu występowały głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z towarzyszącą chorobą nerek, włączając zwężenie tętnicy nerkowej. Szybko rozpoznana i odpowiednio leczona niewydolność nerek związana ze stosowaniem enalaprylu jest zwykle odwracalna (patrz punkt 4.2 oraz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Enalaprylu maleinian i hydrochlorotiazyd, Zaburzenia czynności nerek; Hydrochlorotiazyd, Zaburzenia czynności nerek w punkcie 4.4).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki istnieje zwiększone ryzyko rozwoju niedociśnienia oraz niewydolności nerek w trakcie leczenia inhibitorami ACE. Pogorszeniu czynności nerek mogą towarzyszyć jedynie niewielkie zmiany wartości stężenia kreatyniny w surowicy. Terapię w tej grupie pacjentów należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską, z jednoczesnym kontrolowaniem czynności nerek.

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania enalaprylu u pacjentów po niedawnym przeszczepie nerki, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Pacjenci poddawani hemodializie

Stosowanie enalaprylu nie jest wskazane u pacjentów wymagających dializoterapii z powodu niewydolności nerek (patrz punkt 4.2). Opisywano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznych u pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (np. AN69®) stosujących jednocześnie inhibitory ACE. W tej grupie pacjentów należy rozważyć stosowanie innych błon dializacyjnych lub zmianę leku przeciwnadciśnieniowego na lek z innej grupy.

Niewydolność wątroby

Rzadko, leczenie inhibitorem ACE jest związane z występowaniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczki cholestatycznej i prowadzi do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Hydrochlorotiazyd, Choroby wątroby w punkcie 4.4).

Neutropenia/agranulocytoza

Neutropenia/agranulocytoza występowały u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Enalapryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, otrzymujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, zwłaszcza jeśli wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, w kilku przypadkach były one odporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli u tych pacjentów jest stosowany enalapryl, należy okresowo

kontrolować liczbę krwinek białych oraz poinformować pacjentów, by zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

Stężenie potasu w surowicy

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, pacjentów w podeszłym wieku (>70 lat), pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami współistniejącymi (w szczególności odwodnieniem, ostrą niewydolnością serca, kwasica metaboliczną) oraz u pacjentów przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu (w tym zamienniki soli kuchennej), heparynę, trimetoprim lub kotrimoksazol (będący skojarzeniem trimetoprimu i sulfametoksazolu), a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny II może wystąpić hiperkaliemia. 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).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Hydrochlorotiazyd, Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzny w punktach 4.4 i 4.5).

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy

Opisywano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym enalaprylu maleinianem. Może on wystąpić na każdym etapie leczenia. W takich przypadkach należy bezzwłocznie przerwać podawanie enalaprylu maleinianu i wdrożyć odpowiedni nadzór medyczny, do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Należy pamiętać, że nawet w przypadkach gdy obrzęk dotyczy jedynie języka, bez towarzyszących objawów duszności, pacjent może wymagać dłuższej obserwacji, ponieważ terapia lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami może okazać się niewystarczająca.

Bardzo rzadko opisywano zgony spowodowane obrzękiem naczynioruchowym z towarzyszącym obrzękiem krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem obejmującym język, głośnię lub krtani częściej stwierdza się niedrożność dróg oddechowych, zwłaszcza gdy wcześniej przebyli zabieg chirurgiczny w obrębie dróg oddechowych. W sytuacji, gdy obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani, zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności dróg oddechowych, wskazane jest jak najszybsze rozpoczęcie właściwej terapii, z podaniem m.in. podskórnie roztworu adrenaliny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) zastosowanie odpowiednich metod zapewniających utrzymanie drożności dróg oddechowych.

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Wydaje się, że u osób rasy czarnej ogólnie występuje większe ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpił obrzęk naczynioruchowy, niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może istnieć zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów 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 z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną 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 anafilaktyczne w czasie odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych rzadko opisywano występowanie zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych. U tych pacjentów można uniknąć wystąpienia tych reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed każdym zabiegiem odczulającym.

Reakcje anafilaktyczne w czasie aferezy LDL

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE w czasie aferezy lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) z użyciem siarczanu dekstranu mogą wystąpić zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne (podobne do alergicznych). Można im zapobiec przerywając leczenie inhibitorami ACE przed każdą aferezą.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Charakterystyczne jest, że kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany przez inhibitor ACE należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych ciężkim operacjom i u tych, którym w czasie znieczulenia ogólnego podawano lek powodujący niedociśnienie, enalapryl blokuje tworzenie angiotensyny II wtórne do wyrównawczego uwalniania reniny. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze i wydaje się, że jest wynikiem tego mechanizmu, można je skorygować przez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Ciąża i laktacja

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie 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, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Różnice etniczne

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

Hydrochlorotiazyd

Zaburzenia czynności nerek

Tiazydy mogą nie być odpowiednimi diuretykami u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ są nieskuteczne przy wartościach klirensu kreatyniny 30 ml/min lub mniejszych (tj. w umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkt 4.2 i Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Enalaprylu maleinian - hydrochlorotiazyd, Zaburzenia czynności nerek; Enalaprylu maleinian, Zaburzenia czynności nerek w punkcie 4.4).

Choroby wątroby

Tiazydy powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów z postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą prowadzić do rozwoju śpiączki wątrobowej (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Enalaprylu maleinian, Niewydolność wątroby w punkcie 4.4).

Wpływ na metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy

Diuretyki tiazydowe mogą zaburzać tolerancję glukozy, dlatego może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Enalaprylu maleinian, Pacjenci z cukrzycą w punkcie 4.4). Zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów może być również związane ze stosowaniem diuretyków tiazydowych, jednak podczas stosowania dawki 12,5 mg hydrochlorotiazydu obserwowano jedynie minimalne efekty lub ich brak. Ponadto badania kliniczne z użyciem dawki 6 mg hydrochlorotiazydu nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na stężenie glukozy, cholesterolu, trójglicerydów, sodu, magnezu i potasu.

U niektórych pacjentów, pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić hiperurykemia i (lub) dna moczanowa. Ten wpływ na zwiększenie stężenia kwasu moczowego wydaje się zależny od dawki i nie ma znaczenia klinicznego przy dawce 6 mg hydrochlorotiazydu. Dodatkowo enalapryl może zwiększać stężenie kwasu moczowego i w ten sposób łagodzić hiperurykemiczne działanie hydrochlorotiazydu.

Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów stosujących leki moczopędne, należy w odpowiednich odstępach czasu wykonywać okresowe badanie elektrolitów w surowicy.

Tiazydy (w tym hydrochlorotiazyd) mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna). Do objawów ostrzegawczych zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej należą: suchość w jamie ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle lub kurcze mięśni, osłabienie mięśni, niedociśnienie, skąpomocz, tachykardia oraz zaburzenia przewodzenia pokarmowego, takie jak nudności i wymioty.

Hipokaliemia może rozwinąć się podczas stosowania diuretyków tiazydowych, jednak równoczesne podawanie enalaprylu może zmniejszyć wywoływaną przez diuretyki hipokaliemię. Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z szybko wywoływaną diurezą, u pacjentów z nieodpowiednim spożyciem elektrolitów oraz u osób leczonych równocześnie kortykosterydami lub ACTH (patrz punkt 4.5).

Hiponatremia może występować u pacjentów z obrzękiem podczas gorącej pogody. Niedobór chlorków jest zwykle łagodny i nie wymaga leczenia.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując przejściowe zwiększenie stężenia wapnia w surowicy przy braku zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem na obecność utajonej nadczynności przytarczyc. Leczenie tiazydami należy przerwać przed wykonaniem badań czynności przytarczyc.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii.

Test antydopingowy

Hydrochlorotiazyd zawarty w tym produkcie leczniczym może dawać dodatni wynik testu antydopingowego.

Nadwrażliwość

U pacjentów przyjmujących leki tiazydowe mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, zarówno w przypadku obecności jak i braku reakcji uczuleniowych lub astmy oskrzelowej w wywiadzie. U osób

stosujących tiazidy, zgłaszano przypadki zaostrzenia lub wystąpienia układowego tocznia rumieniowatego.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Produkt leczniczy Enap H/Enap HL zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Enalaprylu maleinian - hydrochlorotiazyd

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Skojarzone stosowanie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może nasilać działanie hipotensyjne enalaprylu i hydrochlorotiazyd. Jednoczesne stosowanie enalaprylu i nitrogliceryny lub innych azotanów czy też innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może prowadzić do dalszego spadku ciśnienia tętniczego.

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).

Lit

Obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania soli litu i inhibitorów ACE. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może dodatkowo zwiększyć stężenie litu oraz nasilać ryzyko jego toksycznego działania w trakcie leczenia inhibitorami ACE. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania soli litu i enalaprylu, jeżeli jednak takie skojarzone leczenie jest konieczne, wskazane jest ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Przewlekłe stosowanie NLPZ może zmniejszać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE lub osłabiać efekt diuretyczny, natriuretyczny i przeciwnadciśnieniowy diuretyków.

Jednoczesne stosowanie NLPZ (w tym inhibitorów COX-2) i inhibitorów ACE na skutek addycyjnego działania powoduje zwiększenie stężenia potasu w surowicy i może prowadzić do zaburzenia czynności nerek. Skutki te są zwykle odwracalne.

W rzadkich przypadkach dochodzi do ostrej niewydolności nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (na przykład w podeszłym wieku lub odwodnionych, w tym u pacjentów stosujących leki moczopędne).

Enalaprylu maleinian

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

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych enalaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą 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 amilorid. Z tego powodu nie zaleca się leczenia skojarzonego enalaprylem i wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie jest wskazane, należy zachować ostrożność i często oznaczać stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Diuretyki (tiazydowe lub pętlowe)

Wcześniejsze stosowanie dużych dawek leków moczopędnych może prowadzić do hipowolemii, zwiększając jednocześnie ryzyko niedociśnienia na początku terapii enalaprylem (patrz punkty 4.2 i 4.4). To działanie hipotensyjne można zmniejszyć poprzez odstawienie leków moczopędnych lub uzupełnienie płynów lub też zwiększenie spożycia soli.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające

Równoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może nasilać ich działanie hipotensyjne (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE; pacjenci powinni być uważnie monitorowani w celu określenia, czy uzyskano pożądany efekt terapeutyczny.

Alkohol

Alkohol nasila przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że równoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych) może nasilać działanie hipoglikemizujące i zwiększać ryzyko hipoglikemii. To zjawisko występuje częściej w czasie pierwszych tygodni skojarzonego leczenia u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8). Długookresowe, kliniczne, kontrolowane badania z użyciem enalaprylu nie potwierdziły tych obserwacji i nie wykluczają możliwości stosowania enalaprylu u pacjentów z cukrzycą. Stan zdrowia takich pacjentów powinien być jednak uważnie monitorowany.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne i leki beta-adrenolityczne

Enalapryl może być bezpiecznie stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardioprotekcyjnych), lekami trombolitycznymi oraz lekami beta-adrenolitycznymi.

Złoto

U pacjentów leczonych złotem we wstrzyknięciach (aurotiojabłczan sodu) i jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE, w tym enalapryl, rzadko występowały reakcje podobne jak po podaniu azotanów (objawy to zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

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 z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol)

U pacjentów przyjmujących jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol) może wystąpić zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, niedepolaryzujące

Tiazydy mogą zwiększać odpowiedź na tubokurarynę.

Alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe

Może wystąpić zwiększenie prawdopodobieństwa niedociśnienia ortostatycznego.

Leki przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina)

Może być konieczna zmiana dawki leku przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.8).

Żywyce jonowymienne: kolestyramina i kolestypol

Żywyce jonowymienne mogą ograniczać wchłanianie hydrochlorotiazydu. Pojedyncze dawki żywic: kolestyraminy i kolestypolu, wiążą hydrochlorotiazyd i zmniejszają jego wchłanianie z przewodu pokarmowego o odpowiednio 85 i 43%.

Wydłużenie odstępu QT (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Zwiększone ryzyko wystąpienia *torsades de pointes*.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia może uwrażliwiać lub nasilać odpowiedź serca na toksyczne działanie naparstnicy (np. zwiększenie pobudliwości komór).

Kortykosteroidy, ACTH

Nasilenie niedoboru elektrolitów, szczególnie hipokaliemia.

Diuretyki kaliuretyczne (np. furosemid), karbenoksolon lub nadużywanie środków przeczyszczających

Hydrochlorotiazyd może zwiększać utratę potasu i (lub) magnezu.

Aminy presyjne (np. adrenalina)

Tiazydowe leki moczopędne mogą osłabiać reakcję na aminy presyjne, ale nie na tyle silnie, by stanowić przeciwwskazanie do ich stosowania.

Leki cytostatyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytostatycznych oraz nasilać ich działanie hamujące czynność szpiku.

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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Inhibitory ACE

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).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, w których leczenie inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i jeżeli to właściwe, należy rozpocząć leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Narażenie na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest znane jako czynnik uszkadzający płód ludzki (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Zaobserwowano przypadki małowodzia u kobiet ciężarnych, prawdopodobnie będącego skutkiem osłabionej czynności nerek u płodu, mogącego prowadzić do przykurczu kończyn, deformacji twarzoczaszki i niedorozwoju płuc. W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazylu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach nie są wystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazylu, stosowanie go w drugim i trzecim trymestrze może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w obrzęku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedrzucawkowym ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzję łożyska, przy braku korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy nie można zastosować żadnego innego leku.

Karmienie piersią

Enalapryl

Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują na bardzo niskie stężenia w mleku matki (patrz punkt 5.2). Chociaż te stężenia wydają się nieistotne klinicznie, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Enap H/Enap HL podczas karmienia piersią wcześniaków oraz w pierwszych tygodniach po porodzie z powodu hipotetycznego ryzyka wpływu na układ krążenia i nerki, a także ze względu na niedostateczne doświadczenia kliniczne. W przypadku starszych niemowląt można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Enap H/Enap HL u kobiet karmiących piersią, jeśli takie leczenie

jest niezbędne dla matki, a dziecko jest obserwowane pod kątem ewentualnych działań niepożądanych.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Duże dawki tiazydowych leków moczopędnych wywołując intensywną diurezę mogą zahamować wydzielanie mleka.

Nie zaleca się stosowania produktu Enap H/Enap HL w okresie karmienia piersią. Jeżeli podczas karmienia piersią stosuje się produkt Enap H/Enap HL dawka powinna być tak mała jak to możliwe.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy lub zmęczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane albo w badaniach klinicznych enalaprylu lub hydrochlorotiazidu stosowanych w monoterapii lub po wprowadzeniu leku do obrotu obejmują:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość występowania działań niepożądanych podano z uwzględnieniem klasyfikacji układowo-narządowej:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

- Częstość nieznana: nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry).[±]

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Niezbyt często: niedokrwistość (w tym niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna).
- Rzadko: neutropenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, pancytopenia, powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunologiczne.

Zaburzenia endokrynologiczne

- Częstość nieznana: zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Często: hipokaliemia, zwiększenie stężenia cholesterolu, zwiększenie stężenia triglicerydów, hiperurykemia.
- Niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4), hipomagnezemia, dna.
- Rzadko: zwiększenie stężenia glukozy we krwi.
- Bardzo rzadko: hiperkalcemia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne

- Często: ból głowy, depresja, omdlenia, zaburzenia smaku.
- Niezbyt często: splątanie, senność, bezsenność, nerwowość, parestezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, obniżenie libido*.
- Rzadko: nietypowe sny, zaburzenia snu, niedowład (spowodowany hipokaliemią).

Zaburzenia oka

- Bardzo często: nieostre widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika

- Niezbyt często: szумы uszne.

Zaburzenia serca i naczyń

- Bardzo często: zawroty głowy.
- Często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia rytmu serca, dusznica bolesna, tachykardia.
- Niezbyt często: zaczerwienienie twarzy, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego lub epizod naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórne do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Bardzo często: kaszel.
- Często: duszność.
- Niezbyt często: wyciek wodnisty z nosa, ból gardła i chrypka, skurcz oskrzeli/astma.
- Rzadko: nacieki tkanki płucnej, zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc), zapalenie błony śluzowej nosa, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

- Bardzo często: nudności.
- Często: biegunka, ból brzucha.
- Niezbyt często: niedrożność jelit, zapalenie trzustki, wymioty, dyspepsja, zaparcia, jadłowstręt, podrażnienie błony śluzowej żołądka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny, wzdęcia z oddawaniem wiatrów*.
- Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/afty, zapalenie języka.
- Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Rzadko: niewydolność wątroby, martwica wątroby (może być śmiertelna), zapalenie wątroby - miększu wątroby albo cholestatyczne, żółtaczką, zapalenie pęcherzyka żółciowego (szczególnie u pacjentów z obecną kamicą).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Często: wysypka, reakcja nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy - obserwowano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, ust, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4).
- Niezbyt często: obfite pocenie się, świąd, pokrzywka, łysienie.
- Rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, toksyczna nekroliza naskórka, plamica, skórna postać toczenia, pęcherzyca, erythrodermia.

Opisywano jednoczesne występowanie kilku lub wszystkich poniższych objawów: gorączki, zapalenia błon surowiczych, zapalenia naczyń, bólu mięśni/zapalenia mięśni, bólu stawów/zapalenia stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w surowicy, przyspieszenia OB, eozynofilii i leukocytozy. Mogą się także pojawić: wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

- Często: kurcze mięśni.
- Niezbyt często: bóle stawów*.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- Niezbyt często: zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, białkomocz.
- Rzadko: skąpomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Niezbyt często: impotencja.
- Rzadko: ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Bardzo często: astenia.
- Często: ból w klatce piersiowej, 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.

* Te działania niepożądane odnoszą się jedynie do dawek hydrochlorotiazydu 12,5 mg i 25 mg.

†Częstość kurczy mięśni jako częstego objawu dotyczy dawek hydrochlorotiazydu 12,5 mg i 25 mg, natomiast jako objaw niezbyt częsty odnosi się do dawki 6 mg hydrochlorotiazydu.

‡Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak szczegółowych danych na temat leczenia przedawkowania produktu leczniczego Enap H/Enap HL. W przypadku przedawkowania leczenie należy przerwać i uważnie monitorować stan pacjenta. Podstawowe postępowanie w przypadku przedawkowania powinno polegać na sprowokowaniu wymiotów i (lub) płukaniu żołądka w celu natychmiastowego usunięcia spożytego leku. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące - należy wdrożyć odpowiednie procedury zapobiegające odwodnieniu, zaburzeniom równowagi elektrolitowej i obniżonemu ciśnieniu krwi. Enalaprylat, który jest czynnym metabolitem enalaprylu można usunąć z organizmu na drodze hemodializy.

Enalaprylu maleinian

Objawy przedawkowania

Głównym dotychczas opisanym objawem przedawkowania jest niedociśnienie pojawiające się po około 6 godzinach od połknięcia tabletek, z jednoczesnym zablokowaniem układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz z objawami otępienia/stuporu. Przedawkowanie inhibitorów ACE może objawiać się wstrząsem kardiogennym, zaburzeniami elektrolitowymi, niewydolnością nerek, hiperwentylacją, tachykardią, kołataniem serca, bradykardią, zawrotami głowy, niepokojem i kaszlem. Po przyjęciu 300 mg i 440 mg enalaprylu maleinianu opisywano stężenie enalaprylu w surowicy

odpowiednio 100- i 200-krotnie większe od stężeń obserwowanych po zastosowaniu dawek terapeutycznych.

Leczenie przedawkowania

Zalecane postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje podanie dożylnego wlewu fizjologicznego roztworu soli. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami dolnymi. O ile to możliwe, można też rozważyć podanie pacjentowi wlewu angiotensyny II i/lub dożylnych katecholamin. Jeśli spożycie leku wystąpiło niedawno, należy zastosować środki służące eliminacji enalaprylu maleinianu (np. prowokacja wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących i siarczanu sodu). Enalaprylat, który jest czynnym metabolitem enalaprylu, można usunąć z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4).

W przypadkach odpornej na leczenie bradykardii zaleca się zastosowanie rozrusznika serca.

U pacjentów po przedawkowaniu inhibitorów ACE należy stale monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy.

Hydrochlorotiazyd

Objawy przedawkowania

Do najczęstszych objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania należą objawy niedoboru elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) oraz odwodnienie wynikające z nadmiernej diurezy. Jeśli podano również glikozydy naparstnicy, hipokaliemia może nasilać zaburzenia rytmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki; Kod ATC: C09BA02.

Enalapryl

Mechanizm działania

Enalapryl jest lekiem hamującym konwertazę angiotensyny. W organizmie szybko przekształca się w enalaprylat, który jest silnym inhibitorem tego enzymu.

Skutkiem hamowania konwertazy angiotensyny jest zmniejszenie stężenia angiotensyny II i aldosteronu w układzie krążenia, hamowanie działania tkankowej angiotensyny II, zwiększone uwalnianie reniny, pobudzenie wazodepresyjnego układu kalikreina-kinina, hamowanie współczulnego układu nerwowego oraz zwiększone uwalnianie prostaglandyn i śródbłonkopochodnego czynnika rozszerzającego naczyń.

Enalapryl może blokować degradację bradykininy, peptydu o potencjalnym działaniu wazodepresyjnym. Jednakże, rola enalaprylu w tym działaniu terapeutycznym pozostaje dotychczas niewyjaśniona.

Działanie farmakodynamiczne

Chociaż uważa się, że enalapryl działa przeciwnadciśnieniowo głównie poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (zjawisko to odgrywa zasadniczą rolę w regulowaniu ciśnienia krwi), to również obniża ciśnienie nawet u pacjentów z nadciśnieniem związanym z niską aktywnością reniny w osoczu.

Enalapryl osiąga maksymalne działanie po 6 - 8 godzinach. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się zwykle do 24 godzin, co umożliwia podawanie raz lub dwa razy na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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.

Hydrochlorotiazyd

Działanie farmakodynamiczne

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym i lekiem przeciwnadciśnieniowym zwiększającym aktywność reniny w osoczu. Mimo, że monoterapia enalaprylem obniża ciśnienie krwi nawet u pacjentów z nadciśnieniem wynikającym z małej aktywności reniny, to jednak leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem w tej grupie pacjentów pozwala na efektywniejsze obniżenie ciśnienia krwi. Jednoczesne podawanie leku hamującego konwertazę angiotensyny i leku moczopędnego jest więc wskazane, kiedy każdy z tych leków z osobna nie jest wystarczająco skuteczny. Pozwala to na osiągnięcie lepszych efektów leczniczych i zmniejszenie działań niepożądanych przy mniejszych dawkach enalaprylu i hydrochlorotiazylu.

Działanie przeciwnadciśnieniowe leku skojarzonego trwa zwykle do 24 godzin, co umożliwia podawanie raz lub dwa razy na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 622 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Enalaprylu maleinian

Wchłanianie

Enalapryl szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Wchłonięciu ulega 60 % podanej dawki, przy czym pokarm nie ma wpływu na wchłanianie. Enalapryl osiąga stężenie maksymalne w surowicy czasie 1 godziny, stężenie szybko się obniża w ciągu 4 godzin. Enalapryl w wątrobie przekształca się w aktywny metabolit - enalaprylat. Największe stężenie w surowicy enalaprylat osiąga po 3-4 godzinach od doustnego podania enalaprylu. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, stałe stężenie w surowicy enalaprylat osiąga po 4 dniach podawania enalaprylu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Z wyjątkiem przemiany do enalaprylatu, brak dowodów na metabolizm enalaprylu.

Eliminacja

Enalapryl wydalany jest głównie przez nerki. Podstawowym składnikiem w moczu jest enalaprylat (około 40 % przyjętej dawki) i niezmetylizowany enalapryl. Wydalanie zachodzi przez przesączanie kłębuszkowe i wydzielanie kanalikowe. Klirens nerkowy enalaprylu wynosi 18 l/h, natomiast enalaprylatu 8,1 do 9,5 l/h. Wydalanie przebiega w kilku fazach, długi końcowy okres półtrwania wydalania wskazuje na silne powiązanie między enalaprylatem i konwertazą angiotensyny. Okres półtrwania akumulacji enalaprylatu po wielokrotnym podaniu doustnym enalaprylu maleinianu wynosi 11 godzin. Okres półtrwania wydalania enalaprylatu wynosi 35 godzin. Enalaprylat można usunąć z krążenia poprzez hemodializę lub dializę otrzewnową. Klirens enalaprylu podczas hemodializy wynosi 38 do 62 ml/min, stężenie enalaprylatu w surowicy zmniejsza się po czterogodzinnej hemodializie o 45 do 57%.

Laktacja

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

Maksymalne stężenie enalaprylatu wynosiło średnio 1,7 µg/l (zakres od 1,2 do 2,3 µg/l); wartości maksymalne osiągnęte były w różnym czasie w ciągu 24 godzin. Uwzględniając dane dotyczące maksymalnych stężeń w mleku, szacowane maksymalne spożycie przez karmione wyłącznie piersią niemowlę wynosi około 0,16% dawki matki (dostosowanej do wagi ciała). Kobiety przyjmujące doustnie enalapryl w dawce 10 mg na dobę przez 11 miesięcy miały maksymalne stężenie enalaprylu w mleku 2 µg/l po upływie 4 godzin od przyjęcia dawki, a maksymalne stężenie enalaprylatu - 0,75 µg/l po upływie około 9 godzin od podania dawki. Całkowita ilość enalaprylu i enalaprylatu w mleku w okresie 24 godzin wynosiła odpowiednio 1,44 µg/l i 0,63 µg/l. Stężenie enalaprylatu w mleku było nieoznaczalne (< 0,2 µg/l) po 4 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki enalaprylu 5 mg u jednej matki oraz 10 mg u dwóch matek; stężenie enalaprylu nie było oznaczane.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Hydrochlorotiazyd wchłania się głównie w dwunastnicy i początkowym odcinku jelita cienkiego. Wchłonięciu ulega 70% podanej dawki, przy czym wchłanianie zwiększa się o 10% w przypadku

zażycia leku z pokarmem. Hydrochlorotiazyd osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 1,5 do 5 godzin.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 3 l/kg. Z białkami osocza hydrochlorotiazyd wiąże się w około 40%. Hydrochlorotiazyd gromadzi się także w krwinkach czerwonych; mechanizm tego zjawiska dotychczas nie został wyjaśniony.

Hydrochlorotiazyd skutecznie przenika przez barierę łożyska i gromadzi się w płynie owodniowym. Stężenie hydrochlorotiazidu w mleku kobiecym jest bardzo małe.

Metabolizm

Hydrochlorotiazd pozostaje głównie w postaci niezmetabolizowanej, ponad 95% wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem.

Eliminacja

Wydalanie zachodzi przez wydzielanie kanalikowe. Klirens nerkowy hydrochlorotiazidu u osób zdrowych i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wynosi około 335 ml/min. Wydalenie przebiega w dwóch fazach. Okres półtrwania w osoczu wynosi około 2,5 godziny, a okres półtrwania wydalania wynosi od 5,6 do 14,8 godzin.

Jednoczesne podawanie enalaprylu i hydrochlorotiazidu nie wpływa na biodostępność i właściwości farmakokinetyczne każdego z leków z osobna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania szkodliwe obserwowano jedynie przy narażeniach znacznie przekraczających granice maksymalnej dopuszczalnej ekspozycji u ludzi, co pozostaje bez większego znaczenia dla praktyki klinicznej.

Badania toksykologiczne na myszach i szczurach wykazały mniejszą toksyczność ostrą mieszaniny enalaprylu i hydrochlorotiazidu w porównaniu z samym enalaprylem. Wartości DL_{50} u myszy i szczurów po doustnym podaniu mieszaniny były wyższe od 5 g/kg. Długotrwałe podawanie powodowało zaburzenia czynności nerek i zmiany morfologiczne układu pokarmowego.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość wykazały działanie fetotoksyczne enalaprylu maleinianu i hydrochlorotiazidu, podawanych zarówno osobno jak i w mieszaninie.

Nie stwierdzono mutagennego działania mieszaniny enalaprylu i hydrochlorotiazidu. Ponieważ enalapryl i hydrochlorotiazyd nie działają rakotwórczo, można tego oczekiwać również w przypadku ich mieszaniny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Enap H

Laktoza jednowodna
Żółcień chinolinowa (E 104)
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana
Sodu wodorowęglan
Talk
Magnezu stearynian

Enap HL

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana

Talk
Sodu wodorowęglan
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

Enap H: 5 lat
Enap HL: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Enap H

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Enap HL

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Enap H

Blistry z folii Aluminium/laminowana folia OPA/Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku.
Opakowanie: 30 tabletek.

Enap HL

Blistry z folii Aluminium/laminowana folia OPA/Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku.
Opakowanie: 30 tabletek

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Enap H: pozwolenie nr 4522
Enap HL: pozwolenie nr 9591

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

Enap H:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.02.2014 r.

Enap HL:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.02.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**