

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benalapril 5, 5 mg, tabletki
Benalapril 10, 10 mg, tabletki
Benalapril 20, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Benalapril 5

Każda tabletkę zawiera 5 mg enalaprylu maleinianu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletkę zawiera 171 mg laktozy jednowodnej.

Benalapril 10

Każda tabletkę zawiera 10 mg enalaprylu maleinianu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletkę zawiera 166 mg laktozy jednowodnej.

Benalapril 20

Każda tabletkę zawiera 20 mg enalaprylu maleinianu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletkę zawiera 156 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Benalapril 5

Prawie białe tabletkę, lekko wypukłe po obu stronach, ze ściętymi krawędziami i linią podziału po jednej stronie.

Benalapril 10

Błado-brązowe tabletkę, lekko wypukłe po obu stronach, ze ściętymi krawędziami i linią podziału po jednej stronie.

Benalapril 20

Błado-czerwone tabletkę, lekko wypukłe po obu stronach, ze ściętymi krawędziami i linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
- Zapobieganie objawowej niewydolności serca u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF] \leq 35 %).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy ustalić indywidualnie, w zależności od stanu pacjenta (patrz punkt 4.4) i wartości ciśnienia tętniczego.

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie enalaprylu maleinianu.

Nadciśnienie tętnicze

Dawka początkowa wynosi od 5 mg do maksymalnie 20 mg, w zależności od stopnia nadciśnienia i stanu ogólnego pacjenta (patrz poniżej). Produkt leczniczy Benalapril¹ podaje się raz na dobę. W łagodnym nadciśnieniu tętniczym zalecana dawka początkowa wynosi 5 do 10 mg. U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (np.: nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, niedobór soli i (lub) zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa krwi, niewyrównana niewydolność serca lub ciężkie nadciśnienie) po przyjęciu dawki początkowej może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia krwi. W przypadku takich pacjentów zaleca się dawkę początkową 5 mg lub mniejszą, a rozpoczęcie leczenia powinno odbywać się pod kontrolą lekarza.

Rozpoczęcie leczenia enalaprylem po uprzedniej terapii dużymi dawkami leków moczopędnych może powodować zmniejszoną objętość wewnątrznaczyniową i ryzyko niedociśnienia. U takich pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg lub mniej. Jeśli to możliwe, należy odstawić leki moczopędne na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Benalapril. Konieczne jest monitorowanie czynności nerek i stężenia potasu w surowicy krwi. Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę. Maksymalna dobową dawką podtrzymującą wynosi 40 mg.

Niewydolność serca/bezobjawowa dysfunkcja lewej komory

W leczeniu objawowej niewydolności serca produkt leczniczy Benalapril stosuje się w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oraz, w razie potrzeby - z glikozydami naparstnicy lub beta-adrenolitykami. Dawka początkowa produktu leczniczego Benalapril dla pacjentów z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową dysfunkcją lewej komory wynosi 2,5 mg i należy podawać ją pod ścisłą kontrolą lekarza w celu ustalenia wpływu rozpoczęcia leczenia na ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku niewystąpienia objawowego niedociśnienia po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego Benalapril w niewydolności serca, bądź po wyrównaniu objawowego niedociśnienia, dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do uzyskania zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej 20 mg, podawanej w pojedynczej dawce dobowej lub dwóch dawkach podzielonych, zależnie od tolerancji leku przez pacjenta. Zaleca się zwiększanie dawki w ciągu 2 do 4 tygodni. Maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg, podawana w dwóch dawkach podzielonych.

Proponowane zwiększanie dawki produktu leczniczego Benalapril u pacjentów z niewydolnością serca/ bezobjawową dysfunkcją lewej komory

Tydzień	Dawka mg/dobę
Tydzień 1	Dzień 1 - 3: 2,5 mg/dobę* w dawce pojedynczej
	Dzień 4 - 7: 5 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych
Tydzień 2	10 mg/dobę w dawce pojedynczej lub dwóch dawkach podzielonych
Tydzień 3 i 4	20 mg/dobę w dawce pojedynczej lub dwóch dawkach podzielonych

*Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub przyjmujących leki moczopędne (patrz punkt 4.4).

¹ Wszystkie szczegóły podane dla Benalapril dotyczą Benalapril 5, Benalapril 10, Benalapril 20

Należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i czynność nerek, zarówno przed, jak i po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Benalapril (patrz punkt 4.4), ponieważ obserwowano niedociśnienie tętnicze i (rzadziej) niewydolność nerek. Jeśli jest to możliwe, u pacjentów otrzymujących leki moczopędne, dawkę tych leków należy zmniejszyć przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Benalapril. Wystąpienie niedociśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej produktu leczniczego Benalapril nie oznacza, że niedociśnienie wystąpi ponownie w trakcie dalszego leczenia produktem leczniczym Benalapril i nie wyklucza możliwości jego długotrwałego stosowania. Należy również monitorować stężenie potasu w surowicy krwi i czynność nerek.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Należy wydłużyć odstęp między podaniem kolejnych dawek leku i (lub) zmniejszyć dawkę.

Klirens kreatyniny (CrCl w ml/min)	Dawka początkowa mg/dobę
$30 < \text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$	5 - 10 mg
$10 < \text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min}$	2,5 mg
$\text{CrCl} \leq 10 \text{ ml/min}$	2,5 mg w dniach dializy**

**Patrz punkt 4.4

Enalaprylat podlega dializie. Dawkowanie w dniach bez dializ należy dostosować w zależności od uzyskanej zmiany ciśnienia tętniczego krwi.

Osoby w podeszłym wieku

Dawkę należy dostosować odpowiednio do czynności nerek pacjenta w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie pochodzące z badań klinicznych nad stosowaniem produktu leczniczego Benalapril u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym jest niewielkie (patrz punkty 4.4, 5.1 oraz 5.2).

U tych dzieci, które są w stanie połknąć tabletkę, dawkę należy ustalić indywidualnie w zależności od stanu pacjenta i tętniczego ciśnienia krwi. Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg dla pacjentów o masie ciała od 20 do < 50 kg oraz 5 mg dla pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg. Produkt leczniczy Benalapril podaje się raz na dobę. Dawkę należy dostosować odpowiednio do potrzeb pacjenta, maksymalnie do 20 mg na dobę u pacjentów o masie ciała od 20 do < 50 kg oraz 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg (patrz punkt 4.4).

Ze względu na brak danych, produkt leczniczy Benalapril nie jest zalecany u noworodków oraz u dzieci z przesączaniem kłębuszkowym < 30 ml/min/1,73 m².

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

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

- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem: nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Benalapril wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym rzadko występuje objawowe niedociśnienie tętnicze.

Wystąpienie niedociśnienia objawowego, u pacjentów z nadciśnieniem otrzymujących Benalapril, jest bardziej prawdopodobne w przypadku zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej, np.: wskutek podawania leków moczopędnych, stosowania diety z ograniczeniem soli, dializy, biegunki lub wymiotów (patrz punkty 4.5 i 4.8). Obserwowano niedociśnienie objawowe u pacjentów z niewydolnością serca z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez. Jego wystąpienie jest najbardziej prawdopodobne u osób z bardziej nasiloną niewydolnością serca, która wymaga stosowania dużych dawek diuretyków pętlowych, i której towarzyszy hiponatremia lub zaburzenie czynności nerek. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza, konieczna jest też ścisła obserwacja podczas zmiany dawki produktu leczniczego Benalapril i (lub) leku moczopędnego. Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub z chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierne obniżenie ciśnienia krwi może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeśli potrzeba, podać dożylnie fizjologiczny roztwór soli. Przejściowe niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do dalszego stosowania produktu leczniczego, kolejne dawki można zwykle podawać bez problemów po zwiększeniu się ciśnienia tętniczego w wyniku uzupełnienia objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, podanie produktu leczniczego Benalapril może spowodować dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Jest to działanie spodziewane i nie stanowi zazwyczaj powodu do przerywania leczenia. Jeśli niedociśnienie staje się objawowe, konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) produktu leczniczego Benalapril.

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków rozszerzających naczynia, należy ostrożnie stosować inhibitory konwertazy u pacjentów ze zwężeniem zastawki lub drogi odpływu z lewej komory oraz unikać ich stosowania w przypadkach wstrząsu kardiogennego i zwężenia istotnego hemodynamicznie.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek w związku ze stosowaniem enalaprylu, zwłaszcza u pacjentów z ciężką niewydolnością serca bądź ze współistniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnic nerkowych. Niewydolność nerek związana z podawaniem enalaprylu maleinianu jest zazwyczaj odwracalna, pod warunkiem szybkiego rozpoznania i zastosowania odpowiedniego leczenia.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem, u których nie stwierdzono wcześniej choroby nerek, wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy krwi podczas jednoczesnego podawania enalaprylu i leku moczopędnego. Może być konieczne zmniejszenie dawki enalaprylu maleinianu i (lub) odstawienie leku moczopędnego. Takie objawy mogą wskazywać na istniejące zwężenie tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4 „Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe”).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

W przypadku stosowania inhibitorów ACE u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki zwiększa się ryzyko wystąpienia niedociśnienia i niewydolności nerek.

Pogorszenie czynności nerek może występować nawet w przypadku niewielkich zmian stężenia kreatyniny w surowicy krwi. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać od małych dawek i pod ścisłą kontrolą lekarza, należy też ostrożnie zwiększać dawkę i monitorować czynność nerek.

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak jest doświadczeń w zakresie stosowania produktu leczniczego Benalapril u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki. Dlatego w takich przypadkach nie zaleca się podawania produktu leczniczego Benalapril.

Niewydolność wątroby

W rzadkich przypadkach podawanie inhibitorów ACE wiązało się z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczką cholestatyczną lub zapalenia wątroby prowadząc do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. Jeśli u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE wystąpi żółtaczką lub zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych w surowicy, 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 występuje rzadko. Enalapryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozami naczyń, przyjmujących leki immunosupresyjne, allopuryinol, prokainamid lub w przypadku 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. Jeśli enalaprylu maleinian jest stosowany u takich pacjentów, należy okresowo kontrolować ilość białych krwinek, a także należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłaszania jakichkolwiek objawów infekcji.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym produktem leczniczym Benalapril obserwowano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Może on wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takich przypadkach należy niezwłocznie odstawić Benalapril i wdrożyć odpowiednie monitorowanie pacjenta, aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadkach, w których występuje jedynie obrzęk języka bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać przedłużonej obserwacji, gdyż leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może być niewystarczające.

Bardzo rzadko obserwowano przypadki zgonów spowodowanych obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani może wystąpić zwężenie dróg oddechowych, szczególnie u osób po zabiegu chirurgicznym na drogach oddechowych. W przypadku obrzęku języka, głośni lub krtani, co może powodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie, które może obejmować podskórne podanie roztworu epinefryny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych.

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

Zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitora ACE może występować u pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy bez związku z leczeniem inhibitorami ACE (patrz również punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Benalapril. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Benalapril wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) oraz wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent przyjmuje już jakikolwiek inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas jednoczesnego przyjmowania inhibitorów ACE z alteplazą (w leczeniu trombolitycznym).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych

W rzadkich przypadkach, u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec przez czasowe przerwanie leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny 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. Jeśli wskazana jest afereza LDL, zaleca się czasowe zastąpienie inhibitora ACE innym lekiem przeciwnadciśnieniowym lub przeciw niewydolności serca.

Pacjenci hemodializowani

Reakcje rzekomoanafilaktyczne obserwowano u pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon wysokoprzepuszczalnych (np. AN 69®) otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE. W przypadku takich pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Pacjenci z cukrzycą

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

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano kaszel. Charakterystyczny jest kaszel suchy i uporczywy, który ustępuje po odstawieniu leku. Kaszel indukowany przez inhibitor ACE należy wziąć pod uwagę podczas rozpoznania różnicowego kaszlu.

Zabieg operacyjny/znieczulenie

U pacjentów poddawanych operacjom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia środkami powodującymi obniżenie ciśnienia krwi, enalapryl blokuje wytwarzanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. W razie wystąpienia niedociśnienia przypuszczalnie spowodowanego przez ten mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także

jako trimetoprim z sulfametoksazolem), heparynę, cyklosporynę, a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprim, ko-trimoksazol i suplementy potasu należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE (dla blokerów receptora angiotensyny patrz „Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)” w tym punkcie).

Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz „Zaburzenia czynności nerek” w tym punkcie oraz punkt 4.5).

Dodatkowe czynniki ryzyka rozwoju hiperkaliemii obejmują

- wiek powyżej 70 lat
- cukrzycę
- hipoaldosteronizm
- współistniejące zaburzenia, w szczególności odwodnienie, ostrą niewydolność serca, kwasicę metaboliczną

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

Lit

Z reguły nie zaleca się jednoczesnego leczenia litem i enalaprylem (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

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

Stosowanie leku u dzieci i młodzieży

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci z nadciśnieniem w wieku > 6 lat, brak natomiast danych na temat innych wskazań. Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne odnośnie dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy (patrz również punkty 4.2, 5.1 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Benalapril u dzieci w przypadku innych wskazań niż nadciśnienie.

Nie zaleca się stosowania enalaprylu u noworodków, dzieci i młodzieży ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego < 30 ml/min/1,73 m², ze względu na brak dostatecznych danych (patrz punkt 4.2).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży.

Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży.

W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, enalapryl obniża ciśnienie tętnicze mniej skutecznie u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie ze względu na częstsze występowanie stanów niskoreninowych w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem 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).

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

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych enalaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren czy amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą być przyczyną znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając Benalapril jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, nie jest zalecane leczenie skojarzone produktem leczniczym Benalapril i wymienionymi wyżej lekami. Jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, leki te należy stosować ostrożnie i regularnie monitorować 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 (tiazyny lub diuretyki pętłowe)

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami preparatów moczopędnych może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i ryzyko niedociśnienia podczas rozpoczynania leczenia enalaprylem (patrz punkt 4.4). Działanie hipotensyjne można zmniejszyć odstawiając lek

moczopędny, zwiększając podaż płynów lub soli bądź rozpoczynając leczenie od małych dawek enalaprylu.

Leki trombolityczne

U pacjentów przyjmujących jednocześnie alteplazę i inhibitory ACE, w tym enalapryl, odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne enalaprylu. Równoczesne stosowanie z nitrogliceryną i innymi azotanami, bądź innymi środkami rozszerzającymi naczynia, może dodatkowo obniżać ciśnienie tętnicze krwi.

Lit

Podczas równoczesnego podawania inhibitorów ACE i litu obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz objawy toksyczności. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może dodatkowo zwiększać stężenie litu w surowicy i dodatkowo zwiększać ryzyko toksyczności litu, już występujące podczas stosowania litu i inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania enalaprylu z litem, ale, jeśli takie leczenie okaże się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpowrotkowe/środki znieczulające/opioidy
Stosowanie niektórych środków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz leków przeciwpowrotkowych jednocześnie z inhibitorami ACE może powodować dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Przewlekłe podawanie NLPZ może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitora ACE. NLPZ (w tym inhibitory COX-2) i inhibitory ACE wywierają addytywny wpływ na zwiększenie stężenia potasu w surowicy i mogą powodować pogorszenie czynności nerek. Takie działanie jest zwykle odwracalne. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z pogorszeniem czynności nerek (np. u osób w podeszłym wieku lub odwodnionych, w tym stosujących leki moczopędne). Pacjentów należy odpowiednio nawadniać oraz kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz systematycznie podczas jej trwania.

Leki zawierające sole złota

Reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) zostały rzadko odnotowane 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 przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki przeciwcukrzycowe) może nasilać działanie obniżające stężenie glukozy we krwi powodując ryzyko hipoglikemii. Jest to bardziej prawdopodobne w ciągu pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Alkohol

Alkohol zwiększa hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy i beta-adrenolityki

Enalapryl można bezpiecznie stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych) 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 odnoszące się do 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 ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Opisywano małowodzie, będące przypuszczalnie wynikiem zaburzenia czynności nerek płodu. Może ono prowadzić do powstania przykurczy kończyn, deformacji twarzoczaszki oraz hipoplazji płuc.

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują na bardzo małe stężenie w mleku matki (patrz punkt 5.2).

Mimo że stężenie to nie jest klinicznie istotne, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Benalapril podczas karmienia piersią wcześniaków i noworodków przez kilka pierwszych tygodni po porodzie, z powodu potencjalnego ryzyka oddziaływania na układ sercowo-naczyniowy i nerki oraz z powodu braku wystarczającego doświadczenia klinicznego.

W przypadku starszych niemowląt można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Benalapril przez kobiety karmiące piersią, jeśli leczenie jest konieczne dla matki, a dziecko obserwowane jest ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu Benalapril na płodność u ludzi.

Badania toksycznego wpływu na rozród sugerują, że enalapryl nie wpływa na płodność i zdolność rozrodu u szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn należy uwzględnić możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy i zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Do określenia częstości działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

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: $< 1/10\ 000$
Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość (w tym aplastyczna i hemolityczna)
Rzadko: neutropenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, trombocytopenia, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia, limfadenopatia, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznana: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne

Bardzo często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Często: ból głowy, depresja, omdlenia, zaburzenia smaku
Niezbyt często: dezorientacja, senność, bezsenność, nerwowość, parestezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Rzadko: nieprawidłowości snu, zaburzenia snu

Zaburzenia oka

Bardzo często: niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szum w uszach

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie (w tym niedociśnienie ortostatyczne), ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, dusznica bolesna, tachykardia
Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy², prawdopodobnie wtórne do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)
Rzadko: objaw Raynauda

² częstość występowania była porównywalna do stwierdzonej w badaniach klinicznych w grupie placebo i grupie kontrolnej otrzymującej substancję czynną

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: kaszel
Często: duszność
Niezbyt często: wyciek wodnisty z nosa, ból gardła i chrypka, skurcz oskrzeli/napad astmy
Rzadko: nacieki w płucach, nieżyt 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, niestrawność, zaparcie, brak łaknienia, podrażnienie żołądka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny
Rzadko: zapalenie 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: zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego 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

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi

Niezbyt często: zwiększone stężenie mocznika we krwi, hiponatremia

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększone stężenie bilirubiny w surowicy krwi

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

Dane na temat przedawkowania leku u ludzi są nieliczne. Najważniejszym objawem przedawkowania jest znaczne niedociśnienie tętnicze rozpoczynające się po około 6 godzinach od podania tabletek z towarzyszącą blokadą układu renina-angiotensyna i osłupieniem. 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 spożyciu 300 mg i 440 mg enalaprylu maleinianu obserwowano stężenie enalaprylatu w surowicy krwi odpowiednio 100- i 200-krotnie większe niż zazwyczaj obserwowane po podaniu dawek terapeutycznych.

Zalecane postępowanie w przypadku przedawkowania polega na podaniu 0,9% roztworu chlorku sodu we wlewie dożylnym. W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji, jak we wstrząsie. Można też rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie dożylnym i (lub) dożylnie podanie katecholamin, o ile takie środki są dostępne. Jeśli spożycie leku nastąpiło niedawno, należy podjąć działania mające na celu usunięcie enalaprylu z organizmu (np.: wywoływanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie adsorbentów i siarczanu sodu). Enalaprylat można usunąć z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku bradykardii odpornej na leczenie wskazane jest zastosowanie sztucznego rozrusznika serca. Należy stale monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny.
Kod ATC: C09AA02

Benalapril (enalaprylu maleinian) jest solą maleinianową enalaprylu, pochodną dwóch aminokwasów, L-alaniny i L-proliny. Konwertaza angiotensyny (ACE) jest dipeptydazą peptydylową, która katalizuje przemianę angiotensyny I do angiotensyny II o działaniu naczyniozwężającym. Po wchłonięciu, enalaprylu maleinian ulega hydrolizie do enalaprylatu, który hamuje ACE. Hamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w surowicy krwi, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (ze względu na brak ujemnego sprzężenia zwrotnego w zakresie uwalniania reniny) oraz zmniejszenia wydzielania aldosteronu.

ACE jest identyczna z kininazą II. Benalapril może więc również blokować rozkład bradykininy - peptydu silnie rozszerzającego naczynia krwionośne. Niewyjaśniona pozostaje jednak rola, jaką odgrywa to w działaniu terapeutycznym enalaprylu.

Mechanizm działania

Mimo że mechanizm obniżania ciśnienia krwi przez produkt leczniczy Benalapril polega w głównej mierze na zahamowaniu układu renina-angiotensyna-aldosteron, enalapryl wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe nawet u pacjentów z nadciśnieniem z małą aktywnością reniny.

Działanie farmakodynamiczne

Podawanie produktu leczniczego Benalapril pacjentom z nadciśnieniem powoduje obniżenie ciśnienia krwi, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, bez istotnego przyspieszenia czynności serca.

Objawowe niedociśnienie związane ze zmianą pozycji ciała występuje rzadko. U niektórych pacjentów uzyskanie optymalnego obniżenia ciśnienia krwi może wymagać kilkutygodniowego leczenia. Nagłe odstawienie produktu leczniczego Benalapril nie wiąże się z gwałtownym zwiększeniem ciśnienia krwi.

Efektywne hamowanie działania ACE występuje zazwyczaj po 2-4 godzinach od doustnego podania pojedynczej dawki enalaprylu. Początek działania przeciwnadciśnieniowego obserwowano zazwyczaj po godzinie, a maksymalne obniżenie ciśnienia krwi po 4-6 godzinach od podania leku. Czas trwania

działania jest zależny od dawki. Wykazano, że podczas stosowania zalecanych dawek działanie przeciwnadciśnieniowe i hemodynamiczne utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

W badaniach hemodynamicznych u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym obniżeniu ciśnienia krwi towarzyszyło zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego i zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zmian lub z bardzo nieznaczną zmianą częstości akcji serca. Po podaniu produktu leczniczego Benalapril następowało zwiększenie przepływu krwi w nerkach; przesączanie kłębuszkowe pozostawało niezmienione. Nie obserwowano zatrzymywania sodu lub wody. Niemniej, u pacjentów z małym przesączaniem kłębuszkowym, przed rozpoczęciem leczenia zazwyczaj obserwowano jego zwiększenie.

W krótkoterminowych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z cukrzycą lub bez i z zaburzeniami czynności nerek, po podaniu enalaprylu maleinianu obserwowano zmniejszenie albuminurii oraz zmniejszenie wydalania IgG i białka całkowitego z moczem.

Podczas jednoczesnego podawania z tiazydowymi lekami moczopędnymi działanie leku Benalapril obniżające ciśnienie krwi jest co najmniej addytywne. Benalapril może zmniejszać lub zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii powodowanej przez tiazidy.

U pacjentów z niewydolnością serca, leczonych glikozydami naparstnicy i diuretykami, podawanie doustne lub dożylnie enalaprylu wiązało się ze zmniejszeniem oporu obwodowego i ciśnienia krwi. Zwiększała się pojemność minutowa serca, zmniejszała się natomiast częstość pracy serca (zwykle zwiększona u pacjentów z niewydolnością serca). Obniżało się również ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych. Poprawie ulegała tolerancja wysiłku i zmniejszało się nasilenie niewydolności serca według kryteriów Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA). Takie efekty utrzymywały się podczas długotrwałej terapii.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca enalapryl opóźniał postępującą rozstrzeń /powiększenie jam serca i niewydolność serca, o czym świadczyło zmniejszenie objętości późnoskurczowej i późnorozkurczowej lewej komory oraz poprawa frakcji wyrzutowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo (Badanie SOLVD, część dotycząca profilaktyki) przeprowadzono w populacji osób z bezobjawową dysfunkcją lewej komory serca (LVEF < 35 %). 4 228 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej placebo (n = 2117) bądź enalaprylu maleinian (n = 2111). W grupie otrzymującej placebo u 818 pacjentów wystąpiła niewydolność serca lub zgon (38,6 %) w porównaniu do 630 pacjentów otrzymujących enalaprylu maleinian (29,8 %) (zmniejszenie ryzyka: 29 %; 95% CI: 21 - 36 %; p < 0,001). U 518 pacjentów z grupy otrzymującej placebo (24,5 %) oraz 434 z grupy otrzymującej enalaprylu maleinian (20,6 %) wystąpił zgon lub wystąpiła bądź nasiliła się niewydolność serca wymagająca hospitalizacji (zmniejszenie ryzyka: 20 %; 95% CI: 9 - 30 %; p < 0,001).

W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (Badanie SOLVD, część dotycząca leczenia) badano populację osób z objawową zastoinową niewydolnością serca związaną z dysfunkcją skurczową (frakcja wyrzutowa < 35%). 2569 pacjentów otrzymujących standardowe leki stosowane w niewydolności serca zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo (n = 1284) lub do grupy otrzymującej enalapryl (n = 1 285). W grupie otrzymującej placebo odnotowano 510 zgonów (39,7%) w porównaniu z 452 przypadkami w grupie otrzymującej enalaprylu maleinian (35,2%) (zmniejszenie ryzyka: 16%; 95% CI: 5 - 26%; p = 0,0036). W grupie otrzymującej placebo odnotowano 461 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z 399 przypadkami w grupie otrzymującej enalapryl (zmniejszenie ryzyka: 18 %; 95% CI: 6 - 28 %; p < 0,002), głównie ze względu na zmniejszenie liczby zgonów z powodu postępującej niewydolności serca (251 zgonów w grupie otrzymującej placebo i 209 zgonów w grupie otrzymującej enalaprylu maleinian, zmniejszenie ryzyka: 22%; 95% CI: 6 - 35%). Mniej pacjentów zmarło lub było hospitalizowanych z powodu nasilenia się niewydolności serca (736 w grupie otrzymującej placebo i 613 w grupie otrzymującej enalapryl; zmniejszenie ryzyka: 26%; 95% CI: 18 - 34%; p < 0,0001). Ogółem w badaniu SOLVD, u pacjentów z dysfunkcją lewej komory, enalapryl zmniejszał ryzyko zawału serca o 23% (95% CI: 11 - 34%; p < 0,001) oraz

zmniejszył ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej o 20% (95% CI: 9 - 29%; $p < 0,001$).

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^{rt}an 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.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w zakresie stosowania preparatu u dzieci w wieku > 6 lat z nadciśnieniem jest niewielkie. W badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród 110 dzieci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 6 do 16 lat, o masie ciała ≥ 20 kg i przesączaniu kłębuszkowym > 30 ml/min/1,73 m², pacjenci o masie ciała < 50 kg otrzymywali dobową dawkę 0,625; 2,5 lub 20 mg enalaprylu, a pacjenci o masie ciała ≥ 50 kg otrzymywali 1,25; 5 lub 40 mg enalaprylu na dobę. Podawanie enalaprylu raz na dobę powodowało obniżenie ciśnienia krwi w stopniu zależnym od dawki. Zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe enalaprylu było spójne dla wszystkich podgrup (według wieku, skali Tannera, płci, rasy). Stwierdzono, że najmniejsze badane dawki - 0,625 mg i 1,25 mg odpowiadające średnio dawce 0,02 mg/kg raz na dobę - nie zapewniają skutecznego działania przeciwnadciśnieniowego. Maksymalna badana dawka wynosiła 0,58 mg/kg (do 40 mg) raz na dobę. Profil działań niepożądanych u dzieci nie różni się od profilu u pacjentów dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Podany doustnie enalapryl jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie enalaprylu w surowicy występuje w ciągu godziny. W oparciu o ilość wydalaną z moczem ocenia się, że wchłanianie enalaprylu podanego w formie tabletki wynosi około 60 %. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie z przewodu pokarmowego produktu Benalapril podawanego doustnie.

Po wchłonięciu enalapryl ulega szybkiej i ekstensywnej hydrolizie do enalaprylatu - silnego inhibitora konwertazy angiotensyny. Maksymalne stężenie enalaprylatu w surowicy krwi występuje po około 4 godzinach od doustnego podania enalaprylu w formie tabletki. Efektywny półokres trwania w fazie kumulacji enalaprylatu, po wielokrotnym doustnym podaniu enalaprylu, wynosi 11 godzin. U osób z

prawidłową czynnością nerek stężenie enalaprylatu w surowicy w stanie równowagi dynamicznej występuje po 4 dniach leczenia.

Dystrybucja

W zakresie istotnych terapeutycznie stężeń, stopień związania enalaprylu z białkami osocza ludzkiego nie jest większy niż 60 %.

Metabolizm

Poza przekształceniem w enalaprylat nie stwierdzono innego znaczącego metabolizmu enalaprylu.

Eliminacja

Enalaprylat wydalany jest głównie przez nerki. Główne składniki wydalane z moczem to: enalaprylat (ok. 40 % dawki) oraz enalapryl w stanie niezmienionym (około 20 %).

Zaburzenia czynności nerek

Narażenie na enalapryl i enalaprylat zwiększa się u pacjentów z niewydolnością nerek.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 40 - 60 ml/min), w przypadku podawania 5 mg leku raz na dobę, pole powierzchni pod krzywą (AUC) enalaprylatu w stanie równowagi dynamicznej było około dwukrotnie większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny \leq 30 ml/min), pole powierzchni pod krzywą (AUC) było większe około 8-krotnie. W takim stopniu niewydolności nerek ulega wydłużeniu efektywny półokres trwania enalaprylatu po podaniu dawek wielokrotnych enalaprylu, a także wydłuża się czas do osiągnięcia stanu równowagi dynamicznej (patrz punkt 4.2).

Enalaprylat można usunąć z ogólnego krążenia za pomocą hemodializy. Klirens dializy wynosi 62 ml/min.

Dzieci i młodzież

Badanie farmakokinetyczne z użyciem dawek wielokrotnych przeprowadzono w grupie 40 dzieci obu płci, w wieku od 2 miesięcy do \leq 16 lat, z nadciśnieniem tętniczym, podając im doustnie 0,07 do 0,14 mg/kg enalaprylu maleinianu na dobę. Nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce enalaprylatu u dzieci w porównaniu z danymi uzyskanymi uprzednio u osób dorosłych. Dane wskazują na zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) (normalizowanej według dawki na masę ciała) wraz z wiekiem, jednak zwiększenia AUC nie obserwuje się, gdy dane są normalizowane według powierzchni ciała. W stanie równowagi dynamicznej, średni efektywny okres półtrwania w fazie kumulacji enalaprylatu wynosi 14 godzin.

Laktacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg 5 kobietom po porodzie, średnie maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wynosiło 1,7 μ g/l (0,54 do 5,9 μ g/l) po 4-6 godzinach od podania.

Średnie maksymalne stężenie enalaprylatu wynosiło 1,7 μ g/l (1,2 do 2,3 μ g/l); wartości maksymalne występowały w różnym czasie w ciągu 24 godzin. Na podstawie danych dotyczących maksymalnego stężenia w mleku oszacowano, że maksymalne spożycie przez dzieci karmione piersią wynosi 0,16% dawki przyjmowanej przez matkę w przeliczeniu na masę ciała.

U kobiety przyjmującej enalapryl doustnie w dawce 10 mg na dobę przez 11 miesięcy, maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wyniosło 2 μ g/l po 4 godzinach od przyjęcia dawki, a maksymalne stężenie enalaprylatu wyniosło 0,75 μ g/l po 9 godzinach od przyjęcia dawki. Całkowite stężenie enalaprylu i enalaprylatu w mleku oznaczane w ciągu 24 godzin wynosiło odpowiednio 1,44 μ g/l i 0,63 μ g/l.

Stężenie enalaprylatu w mleku było niewykrywalne ($<0,2$ μ g/l) po 4 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki enalaprylu wynoszącej 5 mg u 1 matki i 10 mg u 2 matek; stężenie enalaprylu nie zostało określone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania toksycznego wpływu na rozmnażanie wskazują, że enalaprylu maleinian ani nie wywiera wpływu na płodność i rozrodczość u szczurów ani nie jest teratogeny. W badaniu, w którym samicom szczurów podawano lek od momentu przed kryciem aż do końca ciąży, odnotowano zwiększenie liczby przypadków śmierci młodych szczurów w okresie laktacji. Wykazano, że substancja badana przenika przez łożysko i do mleka. Stwierdzono, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa leków, wykazują toksyczne działanie na płód (powodują uszkodzenia i (lub) śmierć płodu), jeśli podawane są w drugim lub trzecim trymestrze ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Benalapril 5

Żelatyna, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, magnezu węglan, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A).

Benalapril 10

Żelatyna, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, magnezu węglan, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), tlenek żelaza (II, III) (brązowy, E 172).

Benalapril 20

Żelatyna, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, magnezu węglan, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), tlenek żelaza (III) (czerwony, E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata w nienaruszonym opakowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry aluminiowe zamknięte sztywną folią aluminiową w tekturowym pudełku.

Benalapril 5

Opakowania zawierają 30 tabletek.

Benalapril 10

Opakowania zawierają: 30, 50, 100 tabletek.

Benalapril 20

Opakowania zawierają: 30, 50, 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania.

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin-Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin, Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Benalapril 5: R/1685
Benalapril 10: 9985
Benalapril 20: 9986

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

Benalapril 5: 20.01.1992 r./30.06.2009 r.
Benalapril 10: 11.09.2003 r./16.09.2013 r.
Benalapril 20: 11.09.2003 r./ 16.09.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO