

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enarenal Plus, 20 mg +12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 20 mg enalaprylu maleinianu (*Enalapriili maleas*) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancje pomocnicze: każda tabletkę zawiera 156,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę.

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Enarenal Plus jest wskazany w leczeniu łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, których stan został ustabilizowany podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w oddzielnych produktach, w tych samych dawkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produktu Enarenal Plus nie należy stosować podczas rozpoczynania leczenia nadciśnienia tętniczego. Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych stosowanych w oddzielnych produktach.

Dorośli

Nadciśnienie tętnicze pierwotne

Zwykle stosuje się 1 tabletkę raz na dobę. W razie konieczności dawka może zostać zwiększona do 2 tabletek raz na dobę.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Tiazydy mogą być nieodpowiednie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i są nieskuteczne u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym 30 ml/minutę lub mniejszym (np. umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny >30 ml/minutę i <80 ml/minutę, Enarenal Plus należy podawać jedynie po ostrożnym dostosowaniu dawki poszczególnych składników.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych skuteczność i tolerancja enalaprylu maleinianu i hydrochlorotiazynu, podanych jednocześnie była zbliżona zarówno u pacjentów w podeszłym wieku, jak i pacjentów młodszych z nadciśnieniem tętniczym.

Stosowanie u dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci nie zostały ustalone.

Droga podania: doustnie.

Tabletki należy przyjmować codziennie o tej samej porze, najlepiej rano.

Enarenal Plus można przyjmować niezależnie od posiłków. Tabletkę należy połączyć popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na enalapryl, hydrochlorotiazyn lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min).

Anuria.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE).

Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Ciężka niewydolność wątroby.

Zwężenie tętnic nerkowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Enalaprylu maleinian i hydrochlorotiazyn

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, niedociśnienie objawowe występuje rzadko. Wystąpienie objawowego niedociśnienia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy przyjmują Enarenal Plus, jest bardziej prawdopodobne w przypadku zmniejszenia objętości krwi krążącej, np. na skutek leczenia lekami moczopędnymi, ograniczenia soli w diecie, biegunki lub wymiotów (patrz punkty 4.5 i 4.8). U tych pacjentów wskazane jest badanie stężenia elektrolitów w surowicy krwi, w regularnych odstępach czasowych. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia krwi może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy. Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia jest większe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. Leczenie takich pacjentów należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza oraz uważnie obserwować pacjentów podczas zmian dawki enalaprylu i (lub) leku moczopędnego. Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może doprowadzić do zawału serca lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz, jeżeli to konieczne, podać dożylnie 0,9% roztwór chlorku sodu. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia nie stanowi przeciwwskazania do dalszego stosowania preparatu, co zwykle odbywa się bez problemów, gdy ciśnienie krwi zwiększy się po uzupełnieniu objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po przyjęciu produktu Enarenal Plus. Jest to działanie spodziewane i zazwyczaj nie stanowi powodu do przerwania leczenia. Jeżeli niedociśnienie stanie się objawowe, konieczne może okazać się zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) produktu Enarenal Plus.

Zaburzenia czynności nerek

Odnotowano przypadki wystąpienia zaburzeń czynności nerek związanej z przyjmowaniem enalaprylu, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub istniejącą chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej. W przypadku wczesnego rozpoznania i zastosowania właściwego leczenia, niewydolność nerek związana z leczeniem enalaprylem jest zwykle odwracalna.

Nie należy stosować produktu Enarenal Plus u pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <80 ml/min. i >30 ml/min.), dopóki zwiększanie dawki enalaprylu nie wykaże potrzeby stosowania dawki obecnej w tym produkcie (patrz punkt 4.2).

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez rozpoznanej wcześniej choroby nerek, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi podczas jednoczesnego stosowania enalaprylu z lekiem moczopędnym (patrz *Enalaprylu maleinian/Zaburzenia czynności nerek* oraz *Hydrochlorotiazyd/Zaburzenia czynności nerek* w punkcie 4.4). W takim przypadku leczenie produktem należy przerwać. Stan taki może świadczyć o istniejącym zwężeniu tętnicy nerkowej (patrz - *Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe* w punkcie 4.4).

Hiperkaliemia

Przy łączeniu enalaprylu z hydrochlorotiazylem w małej dawce nie można wykluczyć możliwości wystąpienia hiperkaliemii (patrz *Enalaprylu maleinian/Hiperkaliemia* w punkcie 4.4).

Lit

Zasadniczo, leczenie skojarzone litem z enalaprylem i lekami moczopędnymi nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Laktoza

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

Stosowanie u dzieci

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego u dzieci nie zostało ustalone.

Enalaprylu maleinian

Zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej/ kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku wszystkich leków rozszerzających naczynia, inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawek w lewej części serca i zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory serca oraz unikać stosowania leków z tej grupy w przypadku wstrząsu kardiogenego i hemodynamicznie istotnego zwężenia.

Zaburzenia czynności nerek

Niewydolność nerek związana ze stosowaniem enalaprylu występowała głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej występującą chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej. W przypadku szybkiego rozpoznania i odpowiedniego leczenia, niewydolność nerek związana ze stosowaniem enalaprylu jest zwykle przemijająca (patrz punkt 4.2 oraz *Enalaprylu maleinian i hydrochlorotiazyd/Zaburzenia czynności nerek* i *Hydrochlorotiazyd/ Zaburzenia czynności nerek* w punkcie 4.4).

Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia i niewydolności nerek. Zmniejszenie wydolności nerek może objawiać się jedynie łagodnymi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy. Leczenie pacjentów z tej grupy należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, następnie stopniowo zwiększać dawki i monitorować czynność nerek.

Pacjenci hemodializowani

Stosowanie enalaprylu nie jest wskazane u pacjentów z niewydolnością nerek wymagających dializowania. U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69®), leczonych jednocześnie inhibitorami ACE odnotowano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. W tej grupie pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego innej grupy.

Stan po przeszczepieniu nerki

Brak danych dotyczących stosowania enalaprylu u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki. Z tego powodu nie zaleca się stosowania enalaprylu u pacjentów z tej grupy.

Niewydolność wątroby

Stosowanie inhibitorów ACE rzadko łączyło się z występowaniem zespołu, zaczynającego się żółtaczką cholestatyczną lub zapaleniem wątroby, prowadzących do piorunującej martwicy wątroby, a (czasem) śmierci. Mechanizm powstawania tego zespołu nie został poznany. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny i zastosować odpowiednie leczenie (patrz *Hydrochlorotiazyd/Choroby wątroby* w punkcie 4.4).

Neutropenia/ agranulocytoza

Odnotowano występowanie neutropenii/ agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości u pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, bez innych powikłań.

Enalapryl należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z kolagenozami naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem oraz w sytuacji współistnienia tych czynników, zwłaszcza jeśli wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych pacjentów z tej grupy rozwijały się ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach nie poddawały się intensywnemu leczeniu antybiotykami.

Jeśli enalapryl podawany jest pacjentom z tej grupy, zaleca się okresowe badanie ilości leukocytów i poinstruowanie pacjentów o konieczności zgłaszania lekarzowi wszelkich objawów zakażenia.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE), w tym enalaprylem obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Zwiększone ryzyko hiperkaliemii występuje u pacjentów z współistniejącą niewydolnością nerek, u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, pacjentów z cukrzycą, z współistniejącymi incydentami odwodnienia, ostrej dekompensacji, kwasicy metabolicznej, u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas, a także u pacjentów stosujących inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna).

Jednoczesne stosowanie preparatów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas u pacjentów z współistniejącym zaburzeniem czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi.

Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasem śmiertelne zaburzenia rytmu serca.

Jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania enalaprylu z wymienionymi wcześniej czynnikami ryzyka, zaleca się ostrożność i regularne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz *Enalaprylu maleinian i hydrochlorotiazyd/Hiperkaliemia* i *Hydrochlorotiazyd/ Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzny* w punkcie 4.4 oraz punkt 4.5).

Cukrzyca

U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, rozpoczynających leczenie inhibitorami ACE należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia skojarzonego (patrz *Hydrochlorotiazyd/ Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzny* w punkcie 4.4 oraz punkt 4.5).

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Obserwowano nieliczne przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym enalaprylem. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W razie wystąpienia powyższych objawów należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Enarenal Plus, a pacjenta odpowiednio monitorować, aby upewnić się, że wszystkie objawy ustąpiły całkowicie przed zakończeniem obserwacji.

Nawet wówczas, gdy występuje jedynie obrzęk języka, bez zaburzeń oddechowych, pacjenci mogą wymagać przedłużonej obserwacji, gdyż leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może okazać się niewystarczające.

Bardzo rzadko obserwowano przypadki zgonu spowodowanego obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani może wystąpić niedrożność dróg oddechowych, szczególnie u pacjentów po zabiegach chirurgicznych w obrębie dróg oddechowych. Jeżeli wystąpi obrzęk języka, głośni lub krtani, który może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie, które może obejmować podskórne podanie od 0,3 ml do 0,5 ml roztworu adrenaliny w rozcieńczeniu 1:1000 i (lub) zapewnić drożność dróg oddechowych.

Odnotowano, że częstość występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej otrzymujących inhibitory ACE jest większa w porównaniu z pacjentami rasy białej. Jednakże, wydaje się, że u osób rasy czarnej występuje zwiększone ryzyko występowania obrzęku naczynioruchowego.

Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE może być większe u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nie związanym z leczeniem inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych inhibitorami ACE dochodziło do groźnych dla życia reakcji rzekomoanafilaktycznych podczas odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych. Reakcji tych można uniknąć poprzez odpowiednio wczesne przerwanie stosowania inhibitorów ACE przed rozpoczęciem każdego odczulania.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE dochodziło do groźnych dla życia reakcji rzekomoanafilaktycznych podczas aferezy LDL (lipoprotein o małej gęstości) z zastosowaniem siarczanu dekstranu. Reakcji tych można uniknąć, poprzez czasowe przerwanie stosowania inhibitorów ACE przed każdym zabiegiem aferezy.

Kaszel

W trakcie stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny może wystąpić kaszel. Co jest charakterystyczne, kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia inhibitorami ACE. W rozpoznaniu różnicowym kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany stosowaniem inhibitorów ACE.

Zabiegi chirurgiczne i znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym lub znieczulanych przy pomocy preparatów powodujących niedociśnienie tętnicze, enalapryl hamuje wytwarzanie angiotensyny II w odpowiedzi na kompensacyjne wydzielanie reniny. Niedociśnienie tętnicze spowodowane tym mechanizmem można skorygować przez zwiększenie objętości krwi krążącej (patrz punkt 4.5).

Ciąża i laktacja

Leczenia inhibitorami ACE nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE uważa się za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE oraz zastosować leczenie alternatywne, jeżeli jest to konieczne (patrz punkt 4.3 oraz 4.6).

Nie zaleca się stosowania enalaprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Różnice etniczne

Podobnie jak inne inhibitory ACE, enalapryl jest wyraźnie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu niskiej aktywności reniny w osoczu występującej w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Hydrochlorotiazyd

Zaburzenia czynności nerek

Tiazydy mogą okazać się niewskazane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i są nieskuteczne w pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym 30 ml/minutę lub niższym (np. umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek) (patrz punkt 4.2 oraz *Enalaprylu maleinian i hydrochlorotiazyd/Zaburzenia czynności nerek i Enalaprylu maleinian/Zaburzenia czynności nerek* w punkcie 4.4).

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący <80 ml/minutę) Enarenal Plus może być podany jedynie wówczas, gdy stopniowe dostosowanie dawki poszczególnych składników w oddzielnych produktach potwierdzi zasadność ich podania w dawkach występujących w produkcie złożonym.

Choroby wątroby

Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, gdyż nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć rozwój śpiączki wątrobowej (patrz *Enalaprylu maleinian/Niewydolność wątroby* w punkcie 4.4).

Wpływ na metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy

Tiazydowe leki moczopędne mogą zaburzać tolerancję glukozy. U chorych na cukrzycę może zachodzić konieczność dostosowania dawkowania insuliny i innych leków przeciwcukrzycowych (patrz *Enalaprylu maleinian/Cukrzyca* w punkcie 4.4).

Tiazydy mogą powodować zmniejszenie stężenia sodu, magnezu i potasu w surowicy krwi.

Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może wiązać się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednakże przy dawce 12,5 mg w jakiej hydrochlorotiazyd występuje w produkcie leczniczym Enarenal Plus, wpływ ten był minimalny lub nie występował wcale. Ponadto, w badaniach klinicznych z zastosowaniem hydrochlorotiazynu w dawce 6 mg nie opisano znaczącego wpływu na stężenie glukozy, cholesterolu, triglicerydów, sodu, magnezu lub potasu.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować okresowe, niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy przy braku stwierdzonych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może wskazywać na utajoną nadczynność przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne należy odstawić przed wykonaniem badania czynności przytarczyc.

U niektórych pacjentów tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i/lub prowadzić do wystąpienia dny moczanowej. Działanie zwiększające stężenie kwasu moczowego wydaje się być zależne od dawki. Jednakże enalapryl może zwiększać wydalanie kwasu moczowego z moczem, znosząc hiperurykemiczne działanie hydrochlorotiazynu.

Podobnie jak u innych pacjentów przyjmujących leki moczopędne, okresowo należy wykonywać oznaczenia stężenia elektrolitów w surowicy.

Tiazydowe leki moczopędne (w tym hydrochlorotiazyd) mogą powodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Objawami ostrzegawczymi zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej są: suchość w ustach, pragnienie, osłabienie, ospałość, senność, niepokój ruchowy, bóle i bolesne skurcze mięśni, nużliwość mięśni,

niedociśnienie tętnicze, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i wymioty.

Mimo, iż w trakcie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może rozwinąć się hipokaliemia, jednocześnie przyjmowany enalapryl może zmniejszać jej nasilenie.

Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, w przypadku nasilonej diurezy lub niedostatecznej podaży doustnej elektrolitów oraz u pacjentów leczonych równocześnie kortykosteroidami lub ACTH (patrz punkt 4.5).

Hiponatremia może wystąpić u pacjentów z obrzękami w czasie upałów. Niedobór chlorków jest na ogół niewielki i zwykle nie wymaga leczenia.

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezarii.

Test antydopingowy

Hydrochlorotiazyd będący składnikiem tego produktu leczniczego może dawać dodatni wynik testu antydopingowego.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących tiazydowe leki moczopędne, reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić niezależnie od przypadków alergii i astmy oskrzelowej występujących w wywiadzie.

Odnotowano przypadki zaostrzenia lub uaktywnienia tocznia rumieniowatego układu, w następstwie przyjmowania tiazydowych leków moczopędnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Enalaprylu maleinian i hydrochlorotiazyd

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie takich leków, może zwiększać hipotensyjne działanie enalaprylu.

Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz nasilenie jego toksycznego działania. Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE tiazydowych leków moczopędnych może powodować dalsze zwiększanie stężenia litu i jego działania toksyczne.

Nie zaleca się stosowania produktu Enarenal Plus z litem jednak, gdy takie skojarzenie jest konieczne, należy często kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym inhibitory cyklooksygenazy-2

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. Tak więc, działanie przeciwnadciśnieniowe antagonistów receptora angiotensyny II, inhibitorów ACE lub leków moczopędnych może być osłabione podczas stosowania NLPZ w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2.

Dodatkowo niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym inhibitory cyklooksygenazy-2) stosowane jednocześnie z antagonistami receptora II angiotensyny lub inhibitorami ACE wywierają addycyjne działanie na zwiększenie stężenia potasu w surowicy i mogą powodować pogorszenie czynności nerek. Skutki tego działania są zazwyczaj przemijające.

W rzadkich przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek, takich jak pacjenci w podeszłym wieku lub pacjenci odwodnieni. Dlatego połączenie to należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Enalaprylu maleinian

Leki moczopędne oszczędzające potas lub preparaty potasu

Inhibitory ACE zmniejszają utratę potasu wywołaną przez leki moczopędne. Leki moczopędne oszczędzające potas, takie jak spironolakton, eplerenon, triamteren czy amilorid oraz preparaty potasu lub zamienniki soli zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeżeli jednoczesne podawanie tych preparatów i enalaprylu jest konieczne, ze względu na stwierdzoną hipokaliemię, należy zachować szczególną ostrożność oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętłowe leki moczopędne)

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może powodować na początku leczenia enalaprylem hipowolemię i ryzyko niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.2 i 4.4). Działanie hipotensyjne można zmniejszyć przez odstawienie leku moczopędnego, zwiększenie podaży płynów lub soli w diecie.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające/narkotyczne

Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Sole złota

U pacjentów otrzymujących jednocześnie iniekcyjne postaci soli złota (aurotiojabłczan sodu) oraz inhibitory ACE, w tym enalapryl, obserwowano rzadko przypadki działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem nitratów (zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi).

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą zmniejszać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

Alkohol

Alkohol nasila hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może nasilać działanie hipoglikemizujące z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Występowanie tego zjawiska dotyczy w szczególności pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Kwas acetylosalicylowy, leki przeciwplatekcyjne, β-adrenolityki

Enalapryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami przeciwplatekcyjnymi i β-adrenolitykami.

Hydrochlorotiazyd

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe

Tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać działanie tubokuraryny.

Alkohol, barbiturany i opioidowe leki przeciwbólowe

Mogą nasilać hipotonię ortostatyczną.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina)

Jednoczesne podawanie leków przeciwcukrzycowych oraz tiazydowych leków moczopędnych może wymagać dostosowania dawki leku przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.8).

Żywnice cholestyramina i kolestypol

Żywnice jonowymiennie zaburzają wchłanianie hydrochlorotiazynu z przewodu pokarmowego.

Pojedyncze dawki cholestyraminy lub kolestypolu wiążą hydrochlorotiazyd i zmniejszają jego wchłanianie z przewodu pokarmowego odpowiednio o 85% i 43%.

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

Zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes*.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia wywołana przez lek zwiększa pobudliwość serca oraz toksyczność glikozydów naparstnicy (np. zwiększona pobudliwość komór).

Kortykosteroidy, ACTH

Mogą prowadzić do nasilonej utraty elektrolitów, szczególnie hipokaliemii wywołanej przez tiazydowe leki moczopędne.

Leki moczopędne kaliuretyczne (np. furosemid), karbenoksolon lub leki przeczyszczające

Hydrochlorotiazyd może zwiększać utratę potasu i (lub) magnezu.

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Reakcja na leki obkurczające naczynia może być zmniejszona.

Leki cytostatyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie leków cytostatycznych przez nerki nasilając ich działanie mielosupresyjne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Enalapryl:

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne nie dostarczyły wystarczających dowodów na ryzyko teratogenicznego wpływu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu tego ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne.

W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE, a w razie potrzeby zastosować leczenie alternatywne.

Ekspozycja na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży zwiększa ryzyko fetotoksyczności (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksycznego wpływu na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na działanie inhibitorów ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czynności nerek oraz czaszki. Noworodki, których matki stosowały inhibitory ACE należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.3 oraz 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

Dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazylu w czasie ciąży, a szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, są ograniczone. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazylu, stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogorszyć perfuzję łożysko-płód oraz może powodować u płodu i noworodka żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenię.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedzrzucawkowego w związku z ryzykiem zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być wykorzystywany w celu leczenia nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy żadne inne leczenie nie może być zastosowane.

Okres karmienia piersią

Enalapryl:

Ograniczone dane farmakokinetyczne wykazują bardzo małe stężenia w mleku (patrz punkt 5.2).

Chociaż te stężenia wydają się nie mieć znaczenia klinicznego, nie zaleca się stosowania leku Enarenal Plus podczas okresu karmienia piersią wcześniaków oraz przez kilka pierwszych tygodni po porodzie ze względu na potencjalne oddziaływanie na układ krążenia i na nerki, oraz ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego.

W przypadku starszych dzieci, można rozważyć stosowanie leku Enarenal Plus u kobiet karmiących piersią, jeśli takie leczenie jest konieczne u matki, ale należy obserwować, czy u dziecka nie występują działania niepożądane.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd w małych ilościach jest wydzielany do mleka matki. Stosowanie tiazydów w dużych dawkach nasila diurezę i może hamować wytwarzanie mleka. Stosowanie leku Enarenal Plus w okresie karmienia piersią nie jest zalecane, a przyjmowane dawki powinny być najmniejszymi dawkami skutecznymi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano w oparciu o klasyfikację układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Rzadko: neutropenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, trombocytopenia, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, pancytopenia, limfadenopatia, zaburzenia autoimmunologiczne.

Zaburzenia endokrynologiczne

Nie znana: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: hipokaliemia, zwiększone stężenie cholesterolu, zwiększone stężenie triglicerydów, hiperurykemia

Niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4), hipomagnezemia, dna moczanowa**

Rzadko: zwiększone stężenie glukozy we krwi

Bardzo rzadko: hiperkalcemia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne:

Często: bóle głowy, depresja, omdlenia, zaburzenia smaku

Niezbyt często: dezorientacja, senność, bezsenność, nerwowość, parestezje, zawroty głowy, zmniejszone libido**

Rzadko: niezwykle marzenia senne, zaburzenia snu, niedowład (w wyniku hipokaliemii)

Zaburzenia oka:

Bardzo często: nieostre widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: szумы w uszach

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

Bardzo często: zawroty głowy

Często: niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, tachykardia

Niezbyt często: uderzenia gorąca, uczucie kołatania serca, zawał mięśnia sercowego lub incydent mózgowo-naczyniowy* prawdopodobnie wtórny do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)

Rzadko: objaw Raynauda.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo często: kaszel

Często: duszność

Niezbyt często: wodnisty wyciek z nosa, ból gardła i chrypka, skurcz oskrzeli i (lub) astma

Rzadko: nacieki w płucach, niewydolność oddechowa (zapalenie płuc i obrzęk płuc), katar, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: nudności

Często: biegunka, bóle brzucha

Niezbyt często: niedrożność jelit, zapalenie trzustki, wymioty, niestrawność, zaparcie, brak łaknienia, podrażnienie żołądka, suchość w ustach, wrzód żołądka, wzdęcia**

Rzadko: zapalenie jamy ustnej i (lub) afty, zapalenie języka

Bardzo rzadko: obrzęk jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: niewydolność wątroby, martwica wątroby (może być śmiertelna), zapalenie wątroby (wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne), żółtaczką, zastój żółci (szczególnie u pacjentów z istniejącą wcześniej kamicą żółciową)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka (rumień), reakcje z nadwrażliwości i (lub) obrzęk naczynioruchowy: obrzęk twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)

Niezbyt często: nadmierne pocenie się, świąd, pokrzywka, wypadanie włosów

Rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, plamica, toczeń rumieniowaty układowy, pęcherzyca, erytrodermia

Opisano również zespół objawów, który może obejmować niektóre lub wszystkie spośród wymienionych objawów: gorączka, zapalenie błon surowiczych, zapalenie naczyń, bóle mięśni i (lub) zapalenie mięśni, bóle stawów i (lub) zapalenie stawów, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy, przyspieszone OB, eozynofilia i leukocytoza. Może wystąpić wysypka, nadwrażliwość na światło i inne objawy skórne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: skurcze 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, uczucie zmęczenia
Niezbyt często: złe samopoczucie, gorączka

Badania diagnostyczne:

Często: hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, hiponatremia
Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy.

*W badaniach klinicznych częstość opisywanych incydentów była porównywalna u pacjentów w grupie kontrolnej oraz w grupie otrzymującej placebo.

** Obserwowane przy dawkach 12,5 mg i 25 mg hydrochlorotiazynu

*** Częstość skurczów mięśni określana jako częsta występuje przy dawkach 12,5 mg i 25 mg hydrochlorotiazynu, podczas gdy częstość występowania określana jako niezbyt częsta związana była z dawką 6 mg.

4.9 Przedawkowanie

Brak konkretnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu leczniczego Enarenal Plus. Leczenie ma charakter objawowy i podtrzymujący. Należy przerwać leczenie produktem Enarenal Plus i uważnie obserwować pacjenta.

Zalecane postępowanie obejmuje prowokowanie wymiotów, podanie węgla aktywowanego, podanie środków przeczyszczających, jeśli lek został przyjęty niedawno, wyrównanie równowagi wodno-elektrolitowej oraz leczenie niedociśnienia odpowiednimi metodami.

Enalaprylu maleinian

W zależności od stopnia przedawkowania można spodziewać się następujących objawów: ciężkie niedociśnienie tętnicze po ok. 6 godzinach po przyjęciu tabletek, ze współistniejącym zahamowaniem układu renina- angiotensyna i stanem osłupienia. Innymi objawami mogą być: wstrząs krążeniowy, zaburzenia równowagi elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Po przyjęciu enalaprylu w dawkach 300 mg i 440 mg, stężenie enalaprylatu w osoczu było odpowiednio 100- i 200- krotnie większe niż po przyjęciu stosowanych dawek terapeutycznych.

Jeżeli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze należy ułożyć pacjenta w pozycji jak we wstrząsie, podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Należy rozważyć podanie angiotensyny II w postaci wlewu dożylnego i (lub) podanie dożylnie katecholamin. Jeśli przyjęcie leku wystąpiło niedawno, aby zmniejszyć wchłanianie preparatu, należy zahamować wchłanianie (np. wywołać wymioty, wykonać płukanie żołądka, podać środki adsorbujące i siarczan sodu).

Enalaprylat może być usunięty z krążenia za pomocą hemodializy (patrz także punkt 4.4).

W przypadku bradykardii nie poddającej się leczeniu farmakologicznemu, należy zastosować elektrostymulację serca. Należy kontrolować parametry życiowe, często oznaczać stężenie kreatyniny i elektrolitów w surowicy.

Hydrochlorotiazyd

Najczęstsze, obserwowane objawy przedawkowania wywoływane są utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) oraz utratą wody na skutek nasilonej diurezy.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie glikozydy naparstnicy, hipokaliemia może nasilać zaburzenia rytmu serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Enalapryl w połączeniu z lekami moczopędnymi
Kod ATC: C09 BA02

Enalaprylu maleinian

Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) jest dipeptydazą peptydylu katalizującą przekształcanie angiotensyny I do substancji wywołującej skurcz naczyń krwionośnych - angiotensyny II. Po wchłonięciu, enalapryl jest hydrolizowany do enalaprylatu, który hamuje ACE, co prowadzi do zwiększenia aktywności reniny w osoczu (w następstwie zahamowania ujemnego sprzężenia zwrotnego uwalniania reniny), a w konsekwencji do zmniejszonego wydzielania aldosteronu.

ACE jest identyczny z kinazą II. W ten sposób enalapryl może także hamować rozkład bradykininy - peptydu silnie rozszerzającego naczynia krwionośne. Jednakże, znaczenie tego w działaniu terapeutycznym enalaprylu nie zostało wyjaśnione. Wprawdzie mechanizmem, dzięki któremu enalapryl obniża ciśnienie krwi, jest pierwotne hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, jednak enalapryl działa hipotensyjnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i małym stężeniem reniny.

Enalaprylu maleinian - hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym oraz lekiem obniżającym ciśnienie tętnicze krwi, zwiększającym aktywność reniny w osoczu.

Mimo, iż enalapryl w monoterapii wywiera działanie przeciwnadciśnieniowe, nawet u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym, stosowany w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem powoduje jeszcze większe obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z tej grupy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym maleinian enalaprylu wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w surowicy w ciągu jednej godziny od podania. W oparciu o badanie stężenia leku w moczu, stopień wchłaniania enalaprylu po doustnym podaniu maleinianu enalaprylu wynosi około 60%.

Po wchłonięciu podany doustnie enalapryl ulega szybkiej i intensywnej hydrolizie do enalaprylatu, silnego inhibitora konwertazy angiotensyny. Maksymalne stężenie enalaprylatu w osoczu występuje w czasie 3 do 4 godzin po doustnym podaniu maleinianu enalaprylu. Głównymi składnikami w moczu są enalaprylat, stanowiąc około 40% podanej dawki oraz enalapryl w postaci niezmienionej. Poza przekształceniem do enalaprylatu, nie ma dowodów na inne istotne przemiany metaboliczne enalaprylu.

Profil stężenia enalaprylatu w surowicy wskazuje na przedłużoną fazę końcową, która może odpowiadać wiązaniu z ACE. U osób z prawidłową czynnością nerek stężenia enalaprylatu w surowicy w stanie stacjonarnym uzyskiwano w czwartym dniu stosowania enalaprylu maleinianu.

Obecność pokarmu nie wpływa na wchłanianie enalaprylu z przewodu pokarmowego.

Stopień wchłaniania i hydrolizy enalaprylu jest zbliżony dla różnych dawek mieszczących się w przedziale zalecanych dawek terapeutycznych.

Dystrybucja

Badania prowadzone na psach wskazują, że enalapryl tylko w nieznacznym stopniu przekracza barierę krew-mózg, a jeśli nawet, enalaprylat nie przedostaje się do mózgu. Enalapryl przekracza barierę łożyska. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, nie przekracza jednak bariery krew-mózg.

Biotransformacja

Poza przekształceniem do enalaprylatu, nie ma dowodów na inne istotne przemiany metaboliczne enalaprylu. Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, ale szybko wydalany przez nerki.

Wydalenie

Enalapryl jest wydalany przede wszystkim przez nerki. Głównymi składnikami w moczu są enalaprylat, stanowiąc około 40% podanej dawki oraz enalapryl w postaci niezmienionej. Po podaniu wielokrotnym efektywny okres półtrwania, uwzględniając kumulację, wynosi 11 godzin.

Stężenie hydrochlorotiazylu w osoczu utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Średni okres półtrwania wynosi od 5,6 do 14,8 godzin.

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, lecz szybko wydalany przez nerki. W ciągu 24 godzin wydalana się nie mniej niż 61% przyjętej dawki doustnej leku.

Laktacja

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 mg leku pięciu kobietom po porodzie średnie maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wynosiło 1,7 µg/l (przedział od 0,54 do 5,9 µg/l) po upływie 4 do 6 godzin od przyjęcia leku. Średnie maksymalne stężenie enalaprylatu w mleku wynosiło 1,7 µg/l (przedział od 1,2 do 2,3 µg/l); maksymalne stężenia odnotowywano w różnych porach w okresie 24 godzin. Przy zastosowaniu danych dotyczących maksymalnych stężeń leku w mleku kobiecym szacuje się, że dziecko karmione wyłącznie piersią otrzymałoby maksymalnie około 0,16% dawki dostosowanej do masy ciała matki. U kobiety przyjmującej doustnie 10 mg enalaprylu na dobę przez 11 miesięcy maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wynosiło 2 µg/l po upływie 4 godzin od przyjęcia leku, a maksymalne stężenie enalaprylu wynosiło 0,75 µg/l około 9 godzin po przyjęciu leku. Całkowita ilość enalaprylu i enalaprylatu w mleku kobiety mierzona w okresie 24 godzin wynosiła odpowiednio 1,44 µg/l i 0,63 µg/l. Stężenia enalaprylatu w mleku były niewykrywalne (<0,2 µg/l) po upływie 4 godzin od przyjęcia pojedynczej dawki 5 mg enalaprylu u jednej z kobiet i dawki 10 mg u dwóch matek; nie określono stężenia enalaprylu.

Szczególne grupy pacjentów

Enalaprylat można usunąć z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak istotnych danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Sodu wodorowęglan
Skrobia żelowana
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Al/PVC/Al.
30 lub 60 tabletek w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

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

18588

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

17.08.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO