



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enarenal; 5 mg, 10 mg, 20 mg; tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 tabletki 5 mg zawiera 5 mg maleinianu enalaprylu (*Enalapriili maleas*).
1 tabletki 10 mg zawiera 10 mg maleinianu enalaprylu (*Enalapriili maleas*).
1 tabletki 20 mg zawiera 20 mg maleinianu enalaprylu (*Enalapriili maleas*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Enarenal 5 mg: Tabletki podłużne, obustronnie wypukłe, z kreskami dzielącymi, barwy białej. Tabletki można podzielić na połowy.

Enarenal 10 mg i 20 mg: Tabletki okrągłe, płaskie, barwy białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
- Zapobieganie objawowej niewydolności serca u pacjentów z bezobjawowym zaburzeniem czynności (dysfunkcją) lewej komory serca (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$).

(Patrz punkt 5.1)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pokarm nie wpływa na wchłanianie enalaprylu.

Dawki leku należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.4).

Nadciśnienie tętnicze

Dawka początkowa wynosi od 5 mg do 20 mg, w zależności od stopnia nasilenia nadciśnienia tętniczego oraz pożądanej reakcji pacjenta na leczenie. Preparat podaje się raz na dobę. W łagodnym nadciśnieniu, zalecana dawka wynosi od 5 do 10 mg. Pacjenci, u których występuje zwiększona aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, nadmierna utrata soli i (lub) wody, stan dekompensacji kardiologicznej lub ciężkie nadciśnienie tętnicze) może wystąpić nasilone obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zaleca się zastosowanie dawki początkowej 5 mg lub mniejszej, a leczenie należy rozpocząć pod szczególnym nadzorem lekarza.

U pacjentów stosujących duże dawki leków moczopędnych, należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia preparatem Enarenal, ponieważ po pierwszej dawce leku może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. U tych pacjentów zaleca się podanie leku w dawce początkowej 5 mg lub mniejszej. Jeżeli to możliwe, 2 - 3 dni przed rozpoczęciem leczenia preparatem Enarenal należy przerwać stosowanie leku moczopędnego. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy.

Zwykle dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę. Maksymalna dawka podtrzymująca wynosi 40 mg na dobę.

Leczenie objawowej niewydolności serca lub zapobieganie objawowej niewydolności serca u pacjentów z bezobjawowymi zaburzeniami czynności (dysfunkcją) lewej komory serca.

W leczeniu objawowej niewydolności serca, Enarenal stosuje się w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oraz, w razie potrzeby z glikozydami naparstnicy i β -adrenolitykami. Początkowa dawka preparatu Enarenal u pacjentów z objawową niewydolnością serca lub bezobjawowymi zaburzeniami czynności lewej komory serca wynosi 2,5 mg i powinna być podawana pod ścisłym nadzorem lekarskim w celu ustalenia wpływu na ciśnienie tętnicze krwi na początku stosowania leku. Jeśli po rozpoczęciu leczenia niewydolności serca nie występuje objawowe niedociśnienie lub gdy zostało ono skutecznie opanowane, dawkę enalaprylu należy zwiększać stopniowo do zwykle stosowanej dawki podtrzymującej 20 mg, podawanej w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych, w zależności od tolerancji leku przez pacjenta. Dostosowanie dawki podtrzymującej powinno odbywać się w okresie 2 do 4 tygodni. Maksymalna dawka podtrzymująca wynosi 40 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych.

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

* Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością nerek lub przyjmujących leki moczopędne (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia, konieczna jest kontrola ciśnienia tętniczego, czynności nerek i oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Aby zapobiec hipotonii, przed rozpoczęciem leczenia preparatem Enarenal zaleca się, jeśli jest to możliwe, odpowiednio wczesne zmniejszenie dawki leku moczopędnego.

Występowanie niedociśnienia tętniczego po początkowej dawce preparatu Enarenal nie oznacza, że będzie ono powracać podczas długotrwałego leczenia i nie wyklucza dalszego stosowania tego leku.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Zwykle należy wydłużyć odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek i (lub) zmniejszyć dawki preparatu.

Klirens kreatyniny (KK) ml/min	Dawka początkowa (mg/dobę)
30 < KK < 80 ml/min	5 mg
10 < KK ≤ 30 ml/min	2,5 mg
KK ≤ 10 ml/min	2,5 mg w dniach dializy*

* patrz punkt 4.4

Enalaprylat jest usuwany podczas dializy. Dawkę leku w dniach pomiędzy zabiegami dializy należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Dawkę leku należy dostosować w zależności od stopnia wydolności nerek pacjenta. (patrz punkt 4.4)

Stosowanie u dzieci

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania enalaprylu u dzieci z nadciśnieniem tętniczym. Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Enarenal u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na enalapryl, na którykolwiek inny składnik preparatu lub na inny inhibitor ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym objawowe niedociśnienie występuje rzadko. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia jest większe u pacjentów z zaburzeniami równowagi wodno-elektrolitowej spowodowanych np. leczeniem lekami moczopędnymi, stosowaniem diety z ograniczeniem soli, dializą, a także u pacjentów, u których występuje biegunka lub wymioty (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Objawowe niedociśnienie obserwowano również u pacjentów z niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek. Jego wystąpienie jest najbardziej prawdopodobne u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca, stosujących duże dawki diuretyków pętlowych, w przypadku hiponatremii lub zaburzeń czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy rozpoczynać leczenie pod ścisłym nadzorem lekarza oraz zapewnić ścisłą kontrolę podczas każdej zmiany dawkowania enalaprylu i (lub) leku moczopędnego. Jeżeli to możliwe zaleca się tymczasowe przerwanie stosowania leku moczopędnego. Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobami naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy ułożyć pacjenta w pozycji poziomej z uniesionymi nogami i w razie konieczności podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Przejściowa hipotonia nie jest przeciwwskazaniem do podawania kolejnych dawek leku po uzyskaniu normalizacji ciśnienia tętniczego krwi poprzez zwiększenie objętości płynów.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, Enarenal może nadmiernie obniżyć ciśnienie tętnicze. Działanie to można przewidzieć i zazwyczaj nie stanowi przeciwwskazania do kontynuowania leczenia. Jeżeli wystąpią objawy niedociśnienia tętniczego, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie preparatu.

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, należy zachować ostrożność podczas stosowania enalaprylu u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub innym zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory. Nie należy stosować enalaprylu w przypadku wstrząsu kardiogenego oraz zwężenia istotnego pod względem hemodynamicznym.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min) dawkę początkową należy dostosować według klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2), a następnie w zależności

od reakcji pacjenta na lek. W praktyce klinicznej u tych pacjentów obowiązuje rutynowa kontrola stężenia potasu oraz kreatyniny.

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.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez uprzednio rozpoznanej choroby nerek, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi, jeśli enalapryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Może być konieczne zmniejszenie dawki preparatu Enarenal i (lub) przerwanie stosowania leku moczopędnego. W takiej sytuacji zwiększa się ryzyko wystąpienia zwężenia tętnicy nerkowej (patrz pkt 4.4).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki istnieje ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności nerek mogą wyrażać się tylko niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od bardzo małych dawek, bardzo ostrożnie zwiększać dawki i kontrolować czynność nerek.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania enalaprylu u pacjentów z niedawno wykonanym przeszczepem nerki, dlatego u tych pacjentów nie zaleca się stosowania enalaprylu.

Niewydolność wątroby

W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z występowaniem zespołu chorobowego, który rozpoczyna się od żółtaczk cholestatycznej i postępuje do piorunującej martwicy wątroby i (niekiedy) do zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których wystąpi żółtaczka lub znacznie zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

Neutropenia/agranulocytoza

Neutropenia lub agranulocytoza, trombocytopenia i niedokrwistość były obserwowane u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek bez innych czynników zaburzających, neutropenia występowała rzadko. Enalapryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, otrzymujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid bądź w przypadku współistnienia tych czynników, szczególnie, gdy wcześniej występowało zaburzenie czynności nerek. U niektórych pacjentów z tej grupy rozwijały się ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach nie reagowały na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli enalapryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresową kontrolę liczby białych krwinek. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

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 enalaprylu, a pacjent powinien być odpowiednio monitorowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Obrzęk ograniczony do twarzy lub ust, najczęściej ustępuje bez leczenia, niemniej jednak leki przeciwhistaminowe mogą być pomocne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy przebiegający z obrzękiem języka, krtani, głośni może powodować zwężenie dróg oddechowych i zagrażać życiu pacjenta. Po odstawieniu enalaprylu należy jak

najszybciej podać podskórnie roztwór adrenaliny od 0,3 ml do 0,5 ml w rozcieńczeniu 1:1000 i (lub) zapewnić drożność dróg oddechowych.

Pacjent powinien być hospitalizowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Pacjenci, u których wystąpiły powyższe objawy nigdy nie powinni być leczeni inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jest większe w populacji rasy czarnej niż innych ras.

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 każdą aferezą.

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE dializowanych przy użyciu błon wysokoprzepływowch (np. AN 69), częściej występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. Z tego powodu nie należy stosować inhibitorów ACE u tych pacjentów lub rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu, gdy konieczna jest dializa albo zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej klasy.

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 (np. jad pszczoł i os). Reakcji tych można uniknąć poprzez odpowiednio wczesne przerwanie stosowania inhibitorów ACE przed rozpoczęciem każdego odczulania.

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorami ACE należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).

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 stosowanie inhibitorów ACE jako możliwą przyczynę wystąpienia tego objawu.

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.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym enalaprylem, obserwowano hiperkaliemię.

Zwiększone ryzyko hiperkaliemii występuje u pacjentów z współistniejącą niewydolnością nerek, cukrzycą lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, 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).

Jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania tych środków, zaleca się, częściej niż zwykle, kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Lit

Stosowanie soli litu jednocześnie z enalaprylem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Ze względu na zawartość laktozy, preparat nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Różnice etniczne

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne oszczędzające potas lub preparaty potasu

Inhibitory ACE zmniejszają utratę potasu wywołaną przez leki moczopędne. Leki moczopędne oszczędzające potas, takie jak spironolakton, 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, należy zachować szczególną ostrożność oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy. (patrz punkt 4.4)

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe leki moczopędne)

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie z zaburzeniami równowagi wodno-elektrolitowej, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego, zwłaszcza na początku terapii enalaprylem (patrz punkt 4.4). Działanie hipotensyjne można zmniejszyć poprzez odstawienie leków moczopędnych, wyrównanie zaburzeń równowagi wodno - elektrolitowej przed rozpoczęciem leczenia oraz rozpoczęcie leczenia inhibitorem ACE od małych dawek.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Stosowanie jednocześnie inhibitorów ACE z tymi lekami może zwiększać działanie hipotensyjne enalaprylu.

Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia może powodować dalsze obniżenie 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 diuretyków tiazydowych może zwiększyć stężenie litu i jego działania toksyczne. Nie zaleca się stosowania enalaprylu z litem jednak, gdy takie skojarzenie jest konieczne, należy często kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające/narkotyczne

Jednoczesne stosowanie powyższych preparatów z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Długotrwałe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zmniejszać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE. Dodatkowo niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane jednocześnie z 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 odwodnionych.

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą zmniejszać działanie hipotensyjne 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.

Alkohol

Alkohol nasila hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki przeciwplatekcyjne, β -adrenolityki

Enalapryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (gdy jest stosowany jako lek przeciwplatekcyjny), lekami przeciwplatekcyjnymi i β -adrenolitykami.

4.6 Cięża lub laktacja

Ciąża:

Enalapryl jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

W razie stwierdzenia ciąży należy jak najszybciej zamienić lek na inny. Nie należy stosować enalaprylu u kobiet planujących ciążę. Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnym ryzyku, a enalapryl należy u nich stosować tylko po starannym rozważeniu ryzyka i korzyści indywidualnie dla każdej pacjentki.

Wiadomo, iż u ludzi długotrwałe narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze wywołuje szkodliwy wpływ na płód (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkalemia) (patrz też punkt 5.3). Ponadto, stosowanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży wiąże się z potencjalnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych.

W przypadku narażenia na enalapryl począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolowanie czynności nerek i rozwoju czaszki w badaniu ultrasonograficznym.

Noworodki matek, które przyjmowały enalapryl należy uważnie obserwować w kierunku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, skąpomoczu i hiperkaliemii.

Enalapryl, który przenika przez łożysko, usuwano z układu krążenia noworodka metodą dializy otrzewnowej z pewną korzyścią kliniczną. Teoretycznie może być też usunięty drogą transfuzji wymiennej.

Laktacja:

Enalapryl i enalaprylat są wydzielane do mleka kobiecego, ale ich wpływ na karmione piersią niemowlę nie został ustalony. Z tego powodu nie zaleca się stosowania preparatu Enarenal w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak, w niektórych przypadkach, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być zaburzona ze względu na możliwość wystąpienia zawrotów głowy lub senność (patrz pkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano przy stosowaniu enalaprylu z przedstawioną poniżej częstością:

Bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <1/10); niezbyt często (>1/1000 do <1/100); rzadko (>1/10 000 do <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, pancytopenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy

Niezbyt często: dezorientacja, senność, bezsenność, nerwowość, parestezje, zawroty głowy

Rzadko: niezwykle marzenia senne, zaburzenia snu

Zaburzenia psychiczne:

Często: depresja

Zaburzenia oka:

Bardzo często: nieostre widzenie

Zaburzenia serca:

Często: zawał mięśnia sercowego prawdopodobnie wtórny do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4), ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, tachykardia

Niezbyt często: uczucie kołatania serca

Zaburzenia naczyniowe:

Bardzo często: zawroty głowy

Często: niedociśnienie tętnicze (w tym niedociśnienie ortostatyczne), omdlenie, udar naczyniowo-mózgowy prawdopodobnie wtórny do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)

Rzadko: objaw Raynauda

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo często: kaszel

Często: duszność

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

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

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: nudności

Często: biegunka, bóle brzucha, zaburzenia smaku

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

Rzadko: zapalenie/owrzodzenie (afty) jamy ustnej, zapalenie języka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby (wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne), zapalenie wątroby z martwicą, zastój żółci (włącznie z żółtaczką)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka, reakcje z nadwrażliwości/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, 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 przeciwwądrowych w surowicy, przyspieszone OB, eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło i inne objawy skórne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Nieczęsto: zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, białkomocz

Rzadko: skąpomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Nieczęsto: impotencja

Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: osłabienie

Często: uczucie zmęczenia

Niezbyt często: skurcze mięśni, zaczerwienienie twarzy, szumy w uszach, złe samopoczucie, gorączka

Badania:

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.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi.

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. Aby zmniejszyć wchłanianie preparatu, należy wywołać wymioty, wykonać płukanie żołądka, podać środki adsorbujące oraz siarczan sodu w czasie 30 minut od zażycia preparatu.

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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny
Kod ATC: C09A A02

Maleinian enalaprylu jest prolekiem (pochodną dwóch aminokwasów, L-alaniny i L-proliny). Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) jest dipeptydazą peptydyłu katalizującą przekształcanie angiotensyny I do substancji wywołującej skurcz naczyń krwionośnych- angiotensyny II. Po wchłonięciu, enalapryl jest hydrolizowany do enalaprylatu, który hamuje ACE. W wyniku hamowania ACE następuje zmniejszenie angiotensyny II w osoczu, 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.

Podanie enalaprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powodowało obniżenie ciśnienia krwi zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej bez znacznego zwiększenia częstości akcji serca.

Niedociśnienie ortostatyczne występuje niezbyt często. U niektórych pacjentów osiągnięcie optymalnego zmniejszenia ciśnienia krwi może wystąpić po kilku tygodniach leczenia. Nagłe przerwanie stosowania enalaprylu nie powoduje nagłego wzrostu ciśnienia krwi.

Skuteczne hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje po 2 do 4 godzinach po doustnym podaniu pojedynczej dawki enalaprylu. Początek działania hipotensyjnego występuje w pierwszej godzinie, a maksymalne obniżenie ciśnienia krwi uzyskiwano po upływie 4 do 6 godzin po podaniu leku. Czas trwania działania jest zależny od dawki. Jednakże działanie przeciwnadciśnieniowe i hemodynamiczne utrzymywało się przez 24 godziny po podaniu zalecanych dawek.

W badaniach hemodynamicznych u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, zmniejszeniu ciśnienia krwi towarzyszyło zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego ze wzrostem pojemności minutowej serca oraz brakiem lub niewielkim przyspieszeniem częstości akcji serca. Po podaniu enalaprylu występowało zwiększenie przepływu nerkowego, natomiast szybkość przesączania kłębuszkowego nie ulegała zmianie. Nie obserwowano zatrzymania sodu lub wody. Jednakże u pacjentów, u których szybkość przesączania kłębuszkowego przed rozpoczęciem leczenia była mała, obserwowano jej wzrost w wyniku podawania enalaprylu.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych przeprowadzonych na pacjentach z chorobą nerek współistniejącą z cukrzycą lub bez, obserwowano po podaniu enalaprylu zmniejszenie albuminurii i wydalania IgG z moczem oraz całkowitego białka w moczu.

Podczas jednoczesnego stosowania z diuretykami tiazydowymi, działanie obniżające ciśnienie krwi enalaprylu sumuje się. Enalapryl może zmniejszyć lub zapobiec rozwojowi hipokaliemii indukowanej tiazydami.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych glikozydami naparstnicy i lekami moczopędnymi, enalapryl podawany doustnie lub w postaci iniekcji zmniejszał opór obwodowy i ciśnienie krwi.

Pojemność minutowa serca zwiększała się, natomiast częstość akcji serca (zwykle przyspieszona u pacjentów z niewydolnością serca) ulegała zmniejszeniu.

Zmniejszało się także ciśnienie zaklinowania w naczyniach włosowatych płuc. Tolerancja wysiłkowa i objawy niewydolności serca, oceniane wg kryteriów NYHA ulegały poprawie. Działania te obserwowano podczas długotrwałego leczenia.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca enalapryl opóźniał przerost serca i wystąpienie niewydolności, czego dowodem było zmniejszenie końcowej objętości rozkurczowej i skurczowej lewej komory oraz poprawa frakcji wyrzutowej.

W wieloośrodkowym, randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą (SOLVD Prevention trial) ocenie poddano populację z bezobjawową dysfunkcją lewej komory (LVEF <35%). 4228 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo (n=2117) lub enalapryl (n=2111). W grupie placebo niewydolność serca lub zgon wystąpiły u 818 (38,6%) pacjentów w porównaniu do 630 (29,8%) w grupie enalaprylu (zmniejszenie ryzyka 29%; 95% CI: 21-36%; p<0,001). 518 (24,5%) pacjentów w grupie placebo i 434 (20,6%) w grupie enalaprylu zmarło lub było hospitalizowanych z powodu wystąpienia lub pogorszenia objawów niewydolności serca (redukcja ryzyka 20%; 95% CI: 9-30%; p<0,001).

W wieloośrodkowym, randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą (o akronimie SOLVD) ocenie poddano populację z objawową zastoinową niewydolnością serca, wynikającą z dysfunkcji skurczowej (frakcja wyrzutowa <35%). 2569 pacjentów leczonych w sposób konwencjonalny z powodu niewydolności serca przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo (n=1284) lub enalapryl (n=1285). W grupie otrzymującej placebo wystąpiło 510 zgonów (39,7%) w porównaniu do 452 (35,2%) w grupie otrzymującej enalapryl (zmniejszenie ryzyka 16%; 95% CI: 5-26%; p=0,0036). W grupie otrzymującej placebo wystąpiło 461 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu do 399 w grupie otrzymującej enalapryl (redukcja ryzyka 18%; 95% CI: 6-28%, p<0,002), głównie w wyniku spadku liczby zgonów spowodowanych postępującą niewydolnością serca (251 w grupie placebo wobec 209 w grupie enalaprylu, redukcja ryzyka 22%; 95% CI: 6-35%). Również mniej pacjentów zmarło lub było hospitalizowanych z powodu pogorszenia niewydolności serca (736 w grupie otrzymującej placebo wobec 613 w grupie otrzymującej enalapryl, redukcja ryzyka 26%; 95% CI: 18-34%, p<0,0001). W ogólnym wyniku badania SOLVD u pacjentów z dysfunkcją lewej komory enalapryl redukowało ryzyko wystąpienia zawału serca o 23% (95% CI, 11-34%; p<0,001) oraz zmniejszało ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej o 20% (95% CI: 9-29%, p<0,001).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Około 60% podanej dawki maleinianu enalaprylu wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w surowicy występuje zwykle po około 1 godzinie od doustnego podania leku. Obecność pokarmu nie wpływa na wchłanianie enalaprylu z przewodu pokarmowego.

Enalapryl ulega hydrolizie w wątrobie do czynnego biologicznie metabolitu – enalaprylatu. Stężenie maksymalne aktywnego metabolitu – enalaprylatu w surowicy występuje zwykle po około 4 godzinach od podania dawki doustnej.

Średni okres półtrwania enalaprylatu wynosi 11 godzin. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, stan stacjonarny stężeń enalaprylatu w surowicy występuje po 4 dniach przyjmowania leku.

Około 60% enalaprylatu wiąże się z białkami osocza.

Eliminacja leku następuje głównie przez nerki. Około 60% przyjętej dawki doustnej leku (maleinianu enalaprylu) wydalane jest z moczem (40% w formie enalaprylatu i 20% w formie enalaprylu).

Niewydolność nerek:

Stężenie enalaprylu i enalaprylatu jest zwiększone u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (KK 40 do 60 ml/min) wartość AUC enalaprylatu w

stanie stacjonarnym była około 2-krotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek po podaniu dawki 5 mg jeden raz na dobę. W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min.), wartość AUC zwiększyła się około 8-krotnie. Po wielokrotnym podaniu enalaprylu okres półtrwania enalaprylatu jest wydłużony a stan stacjonarny uzyskuje się z opóźnieniem (patrz punkt 4.2).

Enalaprylat może być usunięty z krwi metodą hemodializy. Klirens dializy wynosi 64 ml/min.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych obejmujących bezpieczeństwo farmakologiczne, toksyczność po wielokrotnym podaniu, genotoksyczność i potencjalne działanie rakotwórcze, nie wykazano szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie wykazano wpływu enalaprylu na płodność i zdolność reprodukcyjną u szczurów oraz działania teratogennego. W badaniu, w którym podawano enalapryl samicom szczura przed zapłodnieniem i podczas ciąży, obserwowano zwiększenie częstości zgonów potomstwa w okresie laktacji. Wykazano, że enalapryl przenika przez łożysko i jest wydzielany do mleka. Inhibitory ACE, jako klasa leków, wykazywały działanie fetotoksyczne (powodując uszkodzenia i (lub) śmierć płodu) podczas podawania w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana modyfikowana, karmeloza sodowa usieciowana, sodu wodorowęglan oraz magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Preparat Enarenal jest pakowany po 30 i 60 tabletek, w blistry z folii aluminiowej i laminatu OPA/AL/PVC (3 blistry po 10 tabletek lub 6 blistrów po 10 tabletek).

Tak opakowany preparat umieszcza się wraz z ulotką w tekturowym pudełku.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Enarenal 5 mg tabletki:	Pozwolenie Nr: R/0149
Enarenal 10 mg tabletki:	Pozwolenie Nr: R/0150
Enarenal 20 mg tabletki:	Pozwolenie Nr: R/0208

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

Enarenal 5 mg tabletki:	24.06.1993 r. / 02.03.1999 r. / 29.04.2004 r. / 29.04.2005 r.
Enarenal 10 mg tabletki:	24.06.1993 r. / 02.03.1999 r. / 29.04.2004 r. / 29.04.2005 r.
Enarenal 20 mg tabletki:	26.05.1993 r. / 02.03.1999 r. / 29.04.2004 r. / 29.04.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

2007 -12- 12