


**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO****1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MAPRYL 5 mg, tabletki  
MAPRYL 10 mg, tabletki  
MAPRYL 20 mg, tabletki

2008 -11- 06 **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Tabletka zawiera odpowiednio 5 mg lub 10 mg, lub 20 mg *Enalapryli maleas* (enalaprylu maleinianu).

Produkt zawiera laktozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki.

Białe lub prawie białe tabletki, obustronnie płaskie, ze ściętym obrzeżem. Tabletki z jednej strony mają kreskę dzielącą.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE****4.1. Wskazania do stosowania**

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.
- Leczenie objawowej niewydolności serca.
- Zapobieganie objawowej niewydolności serca u pacjentów z dysfunkcją lewej komory serca (z frakcją wyrzutową  $\leq 35\%$ ).
- Nefropatia cukrzycowa (z mikroalbuminurią).

(patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

**4.2. Dawkowanie i sposób podawania**

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie preparatu Mapryl.

Dawkowanie preparatu powinno być indywidualnie dostosowane do potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) oraz zależne od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

*Nadciśnienie tętnicze*

W zależności od stopnia ciężkości nadciśnienia tętniczego oraz stanu pacjenta (patrz poniżej) dawka początkowa leku wynosi od 5 do maksymalnie - 20 mg. Mapryl stosuje się raz na dobę. W postaci łagodnej nadciśnienia tętniczego zalecana dawka początkowa wynosi od 5 do 10 mg. U chorych z nadmierną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym, u pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem soli, w zdekompensowanej niewydolności serca lub w ciężkiej postaci nadciśnienia tętniczego) po pierwszej dawce leku może wystąpić nadmierny spadek ciśnienia tętniczego. Dlatego u tych chorych zaleca się rozpoczęcie leczenia pod ścisłym nadzorem lekarza od dawki 5 mg lub mniejszej.

U chorych leczonych wcześniej dużymi dawkami leków moczopędnych może wystąpić hipowolemia, zagrażająca rozwojem niedociśnienia na początku terapii enalaprylem, dlatego zalecana dawka początkowa w tej grupie pacjentów wynosi 5 mg lub mniej. O ile to możliwe zaleca się odstawienie leku moczopędnego na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem terapii preparatem Mapryl. W trakcie leczenia należy kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

Zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę, natomiast maksymalna dawka podtrzymująca – 40 mg na dobę.

#### *Niewydolność serca/bezobjawowa dysfunkcja lewej komory serca*

Preparat Mapryl stosuje się w leczeniu objawowej niewydolności serca w skojarzeniu z lekami moczopędnymi, a w razie potrzeby również z glikozydami naporstnicy lub z beta-adrenolitykami. Zalecana dawka początkowa preparatu Mapryl u chorych z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową dysfunkcją lewej komory serca wynosi 2,5 mg i powinna być wprowadzona pod ścisłą kontrolą lekarza oceniającego jej początkowy wpływ na wartość ciśnienia tętniczego. W przypadkach, w których na początku terapii niewydolności serca lekiem Mapryl nie występuje objawowe niedociśnienie, lub występuje, ale udaje się je skutecznie opanować, należy stopniowo zwiększać dawkę do zwykle stosowanej dawki podtrzymującej 20 mg, podawanej w jednej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych, zależnie od tego, który schemat chory lepiej toleruje. Docelowa optymalna dawka terapeutyczna powinna być osiągnięta w okresie od 2 do 4 tygodni leczenia. Zaleca się podawanie maksymalnej dawki 40 mg w dwóch dawkach podzielonych.

Proponowany schemat zwiększania dawki preparatu Mapryl u chorych z niewydolnością serca/bezobjawową dysfunkcją lewej komory serca:

<b>Tydzień</b>	<b>Dawka mg/dobę</b>
Tydzień 1	<b>Dni 1-3:</b> 2,5 mg/dobę* w jednej dawce <b>Dni 4-7:</b> 5 mg/dobę w dwóch dawkach
Tydzień 2	10 mg/dobę w jednej lub w dwóch dawkach
Tydzień 3 i 4	20 mg/dobę w jednej lub w dwóch dawkach

\*Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z upośledzoną czynnością nerek lub leczonych lekami moczopędnymi (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Ponieważ opisywano występowanie niedociśnienia oraz (rzadziej) niewydolności nerek w jego następstwie, przed rozpoczęciem leczenia, jak również w czasie trwania terapii preparatem Mapryl (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) zaleca się monitorowanie wartości ciśnienia tętniczego oraz czynności nerek. U chorych stosujących leki moczopędne, o ile to możliwe, należy zmniejszyć ich dawkę przed rozpoczęciem leczenia preparatem Mapryl. Pojawienie się niedociśnienia po pierwszej dawce leku Mapryl nie przesądza, że wystąpi ona ponownie przy przewlekłym stosowaniu preparatu

Mapryl i nie wymaga przerwania leczenia. W tym przypadku również zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy oraz czynności nerek.

#### *Dawkowanie w niewydolności nerek*

Na ogół u pacjentów z niewydolnością nerek wskazane jest wydłużenie odstępów czasowych między kolejnymi dawkami enalaprylu i (lub) zmniejszenie dawek leku.

<b>Klirens kreatyniny (<math>Cl_{kr}</math>)(ml/min)</b>	<b>Dawka początkowa (mg/dobę)</b>
$30 < Cl_{kr} < 80$ ml/min.	5 - 10 mg
$10 < Cl_{kr} \leq 30$ ml/min.	2,5 mg
$Cl_{kr} \leq 10$ ml/min.	2,5 mg w dniu dializy*

\* Patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – *Pacjenci hemodializowani*

Enalaprylat jest substancją usuwaną z krążenia podczas dializy. Dawka leku w dniach bez dializy powinna być dostosowana do aktualnych wartości ciśnienia tętniczego.

#### *Stosowanie u chorych w podeszłym wieku*

Dawkowanie należy dostosować do czynności nerek u chorych w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – *Zaburzenia czynności nerek*).

#### *Dzieci i młodzież*

Doświadczenie z badań klinicznych dotyczących stosowania preparatu Mapryl u dzieci z nadciśnieniem tętniczym jest ograniczone (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, 5.1 - Właściwości farmakodynamiczne, oraz 5.2 - Właściwości farmakokinetyczne).

W grupie pacjentów pediatrycznych, którzy mogą połykać tabletki, dawkowanie należy zindywidualizować w zależności od potrzeb pacjenta oraz wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych po leczeniu. Zalecana dawka początkowa u dzieci o masie ciała pomiędzy 20 a 50 kg wynosi 2,5 mg, a u chorych powyżej 50 kg – 5 mg. Mapryl stosuje się raz na dobę. W zależności od potrzeb można zwiększyć stosowaną dawkę maksymalnie do 20 mg/dobę u chorych o masie ciała pomiędzy 20 a 50 kg, oraz do 40 mg u chorych powyżej 50 kg (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Ze względu na brak odpowiednich danych nie zaleca się podawania leku Mapryl u noworodków oraz dzieci i młodzieży ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### *Nefropatia cukrzycowa (z mikroalbuminurią)*

Zwykle zaczyna się od dawki preparatu 2,5-5 mg.

Następnie dawkę leku zwiększa się stopniowo do uzyskania optymalnego zmniejszenia albuminurii tak, aby jednocześnie nie obniżyć ciśnienia krwi poniżej 120/70 mmHg.

#### 4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na enalapryl, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub inny lek z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszą terapią inhibitorami ACE.
- Idiopatyczny lub wrodzony obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi lub trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i punkt 4.6 - Cięża lub laktacja).

#### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### *Objawowe niedociśnienie*

Objawowe niedociśnienie rzadko dotyczy chorych z niepowikłaną postacią nadciśnienia tętniczego. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym w trakcie leczenia preparatem Mapryl jest większe, w przypadku współistnienia hipowolemii (zmniejszonej objętości płynu wewnątrznaczyniowego) spowodowanej np. przez leki moczopędne, dietę ubogosodową, dializę, biegunkę lub wymioty (patrz punkt 4.5 - Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji oraz punkt 4.8 - Działania niepożądane).

U pacjentów z niewydolnością serca z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez, opisywano objawową hipotonię. Najczęściej dotyczyła chorych z cięższą niewydolnością serca, leczonych dużymi dawkami diuretyków pętlowych, z hiponatremią lub upośledzoną czynnością nerek. Ta grupa chorych wymaga kontroli medycznej na początku terapii preparatem Mapryl oraz w każdym przypadku zmiany dawki leku Mapryl i(lub) leku moczopędnego. Podobnego postępowania wymagają pacjenci z chorobą niedokrwinną serca lub z chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierny spadek ciśnienia tętniczego może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

W razie wystąpienia niedociśnienia należy ułożyć pacjenta w pozycji leżącej na plecach, a w razie potrzeby podać dożylnie fizjologiczny roztwór soli. Przejściowy efekt hipotensyjny nie jest przeciwwskazaniem do podania kolejnych dawek leku, które mogą być zwykle podane po podwyższeniu ciśnienia tętniczego poprzez zwiększenie objętości płynu wewnątrznaczyniowego.

U niektórych chorych z niewydolnością serca i z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym Mapryl może powodować dalsze obniżenie wartości systemowego ciśnienia tętniczego krwi. Jest to oczekiwane działanie, które zwykle nie jest przyczyną przerwania terapii. Jeżeli jednak pojawiają się objawy niedociśnienia konieczna może być redukcja dawki leku Mapryl i (lub) leku moczopędnego i (lub) przerwanie terapii jednym z tych leków.

##### *Zwężenie zastawki aorty lub zastawki mitralnej/kardiomiopatia przerostowa*

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne również przy stosowaniu inhibitorów ACE należy zachować szczególną ostrożność u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej lub ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory. Leków tych należy natomiast unikać u chorych we wstrząsie kardiogennym oraz z hemodynamicznie istotnym zwężeniem.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min) należy dostosować początkową dawkę enalaprylu do klirensu kreatyniny chorego (patrz punkt 4.2 - Dawkowanie i sposób podawania), a następnie również do odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Kontrola stężeń potasu i kreatyniny są częścią rutynowego postępowania medycznego w tej grupie pacjentów.

Niewydolność nerek opisywana w związku ze stosowaniem enalaprylu dotyczyła głównie chorych z ciężką niewydolnością serca lub wcześniej istniejącą chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej. Wcześniej rozpoznana i właściwie leczona niewydolność nerek spowodowana terapią enalaprylem jest zwykle odwracalna.

U części chorych z nadciśnieniem tętniczym, bez zdiagnozowanej choroby nerek, stwierdzono zwiększenie stężeń mocznika oraz kreatyniny we krwi w czasie skojarzonego stosowania enalaprylu z lekiem moczopędnym. W tych przypadkach konieczna może być redukcja dawki enalaprylu i(lub) odstawienie diuretyku. Zjawisko to może sugerować istnienie zwężenia tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe).

#### *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe*

U chorych z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej funkcjonującej nerki istnieje zwiększone ryzyko rozwoju niedociśnienia oraz niewydolności nerek w trakcie terapii inhibitorami ACE. Utracie funkcji nerek mogą towarzyszyć niewielkie zmiany wartości stężenia kreatyniny w surowicy. Terapię lekiem Mapryl w tej grupie chorych należy rozpocząć od małych dawek stosowanych pod ścisłą kontrolą lekarską, ostrożnie zwiększając dawkę leku z jednoczesnym monitorowaniem czynności nerek.

#### *Transplantacja nerek*

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania leku Mapryl u pacjentów po niedawnym przeszczepie nerki, dlatego nie zaleca się stosowania leku w tej grupie chorych.

#### *Niewydolność wątroby*

W trakcie leczenia inhibitorami ACE rzadko opisywano zespół objawów rozpoczynający się żółtaczką cholestatyczną lub zapaleniem wątroby, z postępującą ostrą/piorunującą martwicą wątroby kończącą się niekiedy zgonem. Patomechanizm tego zespołu nie jest znany. U chorych leczonych inhibitorami ACE, u których wystąpi żółtaczką lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie a następnie odpowiednio ich monitorować.

#### *Neutropenia/agranulocytoza*

Podczas leczenia inhibitorami ACE obserwowano neutropenię/agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U chorych z prawidłową czynnością nerek, bez dodatkowych czynników obciążających, neutropenia występuje rzadko. Szczególną ostrożność należy zachować przy stosowaniu enalaprylu u pacjentów z układowymi chorobami zapalnymi naczyń (kolagenozami), w trakcie terapii immunosupresyjnej, leczenia allopurynolem lub prokainamidem, lub w przypadku współistnienia powyższych czynników, szczególnie przy wcześniej istniejącym upośledzeniu czynności nerek. U niektórych pacjentów z grupy ryzyka wystąpiły ciężkie zakażenia, z których część nie odpowiedziała na intensywną antybiotykoterapię. Dlatego w tej grupie chorych zaleca się okresową kontrolę liczby leukocytów w czasie terapii enalaprylem i poinformowanie chorych o konieczności zgłaszania każdej infekcji.

#### *Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy*

U chorych leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym również enalaprylem, opisywano występowanie obrzęku naczynioruchowego w obrębie twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i(lub) krtani. Obrzęk naczynioruchowy może pojawić się na każdym etapie leczenia. W takim przypadku należy natychmiast przerwać stosowanie leku i rozpocząć odpowiednie monitorowanie stanu chorego do momentu całkowitego ustąpienia objawów. Należy pamiętać, że nawet w przypadkach, gdy obrzęk dotyczy jedynie języka, bez towarzyszących objawów duszności, chory może wymagać dłuższej obserwacji, ponieważ terapia lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami może okazać się niewystarczająca.

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

Obrzęk naczynioruchowy częściej występuje u pacjentów rasy czarnej stosujących inhibitory ACE niż u przedstawicieli innych ras.

Chorzy po przeżytym obrzęku naczynioruchowym z innego powodu niż terapia inhibitorami ACE charakteryzują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w trakcie terapii inhibitorami ACE. (Patrz także punkt 4.3 – Przeciwwskazania).

#### *Reakcja anafilaktoidalna w czasie odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych*

Rzadko opisywane są przypadki wystąpienia zagrażających życiu reakcji anafilaktoidalnych w czasie terapii odczulającej jadem owadów błonkoskrzydłych chorych stosujących inhibitory ACE. Reakcji tych można uniknąć czasowo wstrzymując podanie inhibitora ACE przed każdą dawką odczulającą.

#### *Reakcja anafilaktoidalna w czasie aferezy LDL*

Rzadko opisywane są przypadki wystąpienia zagrażających życiu reakcji anafilaktoidalnych w czasie aferezy frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) z wykorzystaniem siarczanu dekstranu u chorych stosujących inhibitory ACE. Reakcji tych można uniknąć czasowo wstrzymując podanie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

#### *Pacjenci hemodializowani*

Opisywano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych u chorych dializowanych za pomocą błon charakteryzujących się dużym współczynnikiem ultrafiltracji (np. AN69) stosujących jednocześnie inhibitory ACE. W tej grupie pacjentów należy rozważyć stosowanie innych błon dializacyjnych lub zmianę leku hipotensyjnego na lek z innej grupy.

#### *Chorzy na cukrzycę*

U chorych z cukrzycą stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę wskazana jest ścisła kontrola glikemii podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorami ACE. (Patrz punkt 4.5 - Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji – *Leki przeciwcukrzycowe*).

### *Kaszel*

W trakcie terapii inhibitorami ACE u pacjentów opisywano występowanie charakterystycznego suchego, uporczywego kaszlu, ustępującego po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany terapią inhibitorami ACE należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

### *Zabiegi chirurgiczne/anestezjologiczne*

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub w czasie znieczulenia środkami o działaniu hipotensyjnym enalapryl hamuje powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeśli u chorego pojawi się niedociśnienie, prawdopodobnie na skutek tego mechanizmu, wskazane jest wówczas donaczyniowe podanie płynów.

### *Hiperkaliemia*

W czasie leczenia inhibitorami ACE, w tym enalaprylem, u części pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do grupy ryzyka wystąpienia hiperkaliemii w czasie terapii inhibitorami ACE zalicza się chorych z niewydolnością nerek, cukrzycą, pacjentów stosujących leki moczopędne oszczędzające potas, pacjentów zażywających preparaty uzupełniające potas lub substytuty soli zawierające potas, jak również chorych stosujących inne leki mogące zwiększać stężenie potasu w surowicy (np. heparyna). Jeśli skojarzone stosowanie powyższych substancji razem z inhibitorami ACE jest konieczne, zaleca się wówczas stałą kontrolę stężenia potasu w surowicy.

### *Sole litu*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania soli litu i enalaprylu (patrz punkt 4.5 - Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

### *Laktoza*

Preparat Mapryl zawiera laktozę i dlatego nie powinien być podawany chorym z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami przebiegającymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy.

### *Dzieci i młodzież*

Doświadczenie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci po 6. roku życia z nadciśnieniem tętniczym jest ograniczone, natomiast brak doświadczenia ze stosowaniem leku w innych wskazaniach. Dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci po 2. miesiącu życia są skąpe. (Patrz także punkt 4.2 - Dawkowanie i sposób podawania, punkt 5.1 - Właściwości farmakodynamiczne, punkt 5.2 - Właściwości farmakokinetyczne). Nie zaleca się stosowania leku Mapryl u dzieci w innych wskazaniach niż nadciśnienie tętnicze.

Ze względu na brak odpowiednich danych nie zaleca się podawania leku Mapryl u noworodków oraz dzieci i młodzieży ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR)  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . (Patrz punkt 4.2 - Dawkowanie i sposób podawania).

### *Ciąża i laktacja*

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie nadciśnienia tętniczego o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży.

W przypadku stwierdzenia ciąży należy jak najszybciej przerwać stosowanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to właściwe, rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Nie zaleca się podawania enalaprylu w czasie karmienia piersią.

#### *Różnice etniczne*

Podobnie do innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, enalapryl słabiej obniża ciśnienie tętnicze w grupie chorych rasy czarnej niż u przedstawicieli innych ras, co jest prawdopodobnie spowodowane częstszym występowaniem małej aktywności reniny w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym rasy czarnej.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

##### *Leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas*

Inhibitory ACE zmniejszają wydalanie potasu wywołane przez leki moczopędne. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), preparaty uzupełniające potas lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli z powodu znacznej hipokaliemii wskazane jest skojarzone stosowanie tych preparatów i inhibitorów ACE, zaleca się ostrożność w ich stosowaniu oraz częste kontrolowanie stężenia potasu (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

##### *Leki moczopędne (tiazyny lub diuretyki pętlowe)*

Wcześniejsze stosowanie dużych dawek leków moczopędnych może prowadzić do hipowolemii, zwiększając jednocześnie ryzyko wystąpienia niedociśnienia na początku terapii enalaprylem (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Ten efekt hipotensyjny można zredukować poprzez odstawienie leków moczopędnych, donaczyniowe przetoczenie płynów i(lub) zwiększenie podaży soli, lub przez rozpoczęcie leczenia od małej dawki enalaprylu.

##### *Inne leki hipotensyjne*

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

##### *Sole litu*

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

##### *Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające/narkotyki*

Równoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może nasilać ich efekt hipotensyjny (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

##### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Przewlekłe stosowanie NLPZ może zmniejszać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

Jednoczesne stosowanie NLPZ i inhibitorów ACE na skutek addycyjnego działania powoduje zwiększenie stężenia potasu w surowicy i może prowadzić do upośledzenia czynności nerek. Skutki te są zwykle odwracalne. W rzadkich przypadkach dochodzi do ostrej niewydolności nerek, szczególnie u chorych z upośledzoną funkcją nerek na przykład w podeszłym wieku lub odwodnionych.

#### *Leki sympatykomimetyczne*

Leki sympatykomimetyczne mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

#### *Leki przeciwcukrzycowe*

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że równoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie hipoglikemizujące i zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Zjawisko to wydaje się częstsze podczas pierwszych tygodni skojarzonej terapii oraz u chorych z upośledzoną czynnością nerek.

#### *Alkohol*

Alkohol nasila efekt hipotensyjny inhibitorów ACE.

#### *Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne i beta-adrenolityki*

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

### **4.6. Ciąża lub laktacja**

#### *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 także punkty 4.3 i 4.4).

Epidemiologiczne dane dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie doprowadziły do jednoznacznego wniosku; mimo to, nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie nadciśnienia tętniczego o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy jak najszybciej przerwać stosowanie inhibitorów ACE i jeśli jest to właściwe, rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Stwierdzono, że leczenie inhibitorami ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje uszkodzenie płodu (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i działa toksycznie na noworodki (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemię). (Patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na działanie inhibitorów ACE od drugiego trymestru ciąży, wskazana jest ultrasonograficzna ocena czynności nerek oraz czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały inhibitory ACE, powinny być starannie obserwowane pod kątem wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Laktacja*

Zarówno enalapryl, jak i enalaprylat przenikają do mleka matki, jednak dotąd nie ustalono ich wpływu na karmione niemowlę. Z tego powodu nie zaleca się stosowania enalaprylu u kobiet karmiących piersią.

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

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy lub znużenia.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Poniżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem enalaprylu: [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 ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki].

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

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

Rzadko: neutropenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, małopłytkowość, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia, powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunizacyjne.

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:*

Niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – *Chorzy na cukrzycę*).

##### *Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne:*

Często: ból głowy, depresja.

Niezbyt często: splątanie, senność, bezsenność, nerwowość, parestezje, zawroty głowy.

Rzadko: zaburzenia treści snów, zaburzenia snu.

##### *Zaburzenia oka:*

Bardzo często: nieostre widzenie.

##### *Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:*

Bardzo często: zawroty głowy.

Często: niedociśnienie (w tym hipotonia ortostatyczna), omdlenia, zawał mięśnia sercowego lub epizod naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, dusznica bolesna, tachykardia.

Niezbyt często: hipotonia ortostatyczna, kołatanie serca.

Rzadko: objaw Raynauda.

##### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Bardzo często: kaszel.

Często: duszność.

Niezbyt często: wodnisty katar, ból gardła, chrypka, skurcz oskrzeli/astma.

Rzadko: nacieki tkanki płucnej, katar, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc.

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

Bardzo często: nudności.

Często: biegunka, ból brzucha, zaburzenie smaku.

Niezbyt często: niedrożność jelit, zapalenie trzustki, wymioty, dyspepsja, zaparcie, utrata apetytu, podrażnienie żołądka, suchość w ustach, wrzód trawienny.

Rzadko: zapalenie jamy ustnej/afty, zapalenie języka.

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit.

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*

Rzadko: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby – mięszu wątroby albo cholestatyczne, zapalenie wątroby z martwicą, cholestaza (w tym żółtaczką).

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Często: osutka, reakcja nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy: obserwowano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, ust, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Niezbyt często: obfite pocenie się, świąd, pokrzywka, łysienie.

Rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa i Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pęcherzyca, erytrodermia.

Opisywano jednoczesne występowanie kilku objawów w postaci: gorączki, zapalenia błon surowiczych, zapalenia naczyń, bólu mięśni/zapalenia mięśni, bólu stawów/zapalenia stawów, obecności przeciwciał przeciwdądrowych (ANA) w surowicy, przyspieszenia OB, eozynofilii i leukocytozy. Mogą się także pojawić osutka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.

*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: astenia.

Często: zmęczenie.

Niezbyt często: kurcze mięśniowe, nagłe zaczerwienienie skóry, szумы uszne, złe samopoczucie, gorączka.

*Badania diagnostyczne:*

Często: hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika, hiponatremia.

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny.

#### 4.9. Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania enalaprylu u ludzi są ograniczone. Głównym dotychczas opisanym objawem przedawkowania jest znaczne niedociśnienie pojawiające się po około

6 godzinach od połknięcia tabletek, z jednoczesnym zablokowaniem układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz z objawami ośpienia/stuporu. Przedawkowanie inhibitorów ACE może objawiać się wstrząsem kardiogenym, zaburzeniami elektrolitowymi, niewydolnością nerek, hiperwentylacją, tachykardią, kołataniami serca, bradykardią, zawrotami głowy, niepokojem i kaszlem. Po połknięciu 300 mg i 400 mg enalaprylu opisywano stężenie enalaprylatu w surowicy odpowiednio 100- i 200-krotnie większe od stężeń obserwowanych po zastosowaniu dawek terapeutycznych.

Zalecane postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje podanie dożylnego wlewu fizjologicznego roztworu soli. Jeśli wystąpi niedociśnienie pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami dolnymi. O ile to możliwe, można też rozważyć podanie choremu wlewu angiotensyny II i (lub) dożylnych katecholamin. Jeśli spożycie leku wystąpiło niedawno należy zastosować środki służące eliminacji maleinianu enalaprylu (np. prowokacja wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących i siarczanu sodu). Enalaprylat można usunąć z krążenia poprzez hemodializę (patrz punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – *Pacjenci hemodializowani*). W przypadkach odpornej na leczenie bradykardii zaleca się zastosowanie rozrusznika serca. U chorych po przedawkowaniu inhibitorów ACE należy stale monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny.  
Kod ATC: C09AA02

Substancja czynna znajdująca się w preparacie Mapryl - maleinian enalaprylu jest solą maleinową enalaprylu, pochodną dwóch aminokwasów: L-alaniny i L-proliny. Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) jest peptydylo-dipeptydazą katalizującą przekształcenie angiotensyny I do substancji presyjnej – angiotensyny II. Po wchłonięciu enalapryl hydrolizowany jest do aktywnego metabolitu – enalaprylatu – który hamuje aktywność ACE, czego efektem jest zmniejszenie stężenia angiotensyny II w surowicy, prowadzące do zwiększenia aktywności reninowej osocza (przez zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego uwalniania reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu.

ACE jest identyczny z kininazą II, dlatego enalapryl posiada również zdolność hamowania rozpadu bradykininy, silnie działającego peptydu zmniejszającego napięcie naczyń krwionośnych. Znaczenie tego zjawiska w terapeutycznym efekcie enalaprylu wciąż wymaga wyjaśnienia.

Uważa się, że mechanizm hipotensyjnego działania enalaprylu opiera się głównie na hamowaniu aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, chociaż enalapryl obniża ciśnienie tętnicze również u chorych z nadciśnieniem tętniczym z niską aktywnością reniny.

Stosowanie enalaprylu u chorych z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej na plecach, jak i stojącej, bez istotnego zwiększenia częstotliwości rytmu serca.

Objawowe niedociśnienie ortostatyczne występuje rzadko. U części pacjentów optymalna redukcja wartości ciśnienia tętniczego może mieć miejsce dopiero po kilku tygodniach terapii. Nagłe odstawienie enalaprylu nie powoduje gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego.

Skuteczne zahamowanie aktywności ACE zwykle występuje po 2 do 4 godzinach od podania indywidualnie dobranej doustnej dawki enalaprylu. U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 1 godziny od przyjęcia leku, a maksymalny spadek wartości ciśnienia tętniczego jest osiągany w ciągu 4 do 6 godzin. Czas działania hipotensyjnego enalaprylu zależy od jego dawki, jednakże wykazano, że przy stosowaniu zalecanych dawek leku efekt przeciwnadciśnieniowy i hemodynamiczny utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

W badaniach hemodynamicznych obejmujących chorych z nadciśnieniem samoistnym obserwowano, że obniżeniu ciśnienia tętniczego towarzyszy zmniejszenie oporu obwodowego naczyń tętniczych oraz zwiększenie pojemności minutowej serca, bez większych zmian częstotliwości rytmu serca. Enalapryl powodował również zwiększenie przepływu nerkowego, nie wpływając na wartość wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Nie stwierdzono również retencji soli lub wody. Jednakże w przypadku pacjentów, u których wyjściowo obserwowano małe wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego, w trakcie leczenia wskaźnik ten zwykle ulegał poprawie.

W krótkoterminowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chorobą nerek, z towarzyszącą cukrzycą lub bez, po podaniu enalaprylu stwierdzano zmniejszenie albuminurii oraz wydzielania z moczem IgG i całkowitej ilości białka wydalanego z moczem.

Enalapryl stosowany razem z tiazydowymi lekami moczopędnymi wywołuje co najmniej addytywne działanie hipotensyjne. Enalapryl może ograniczyć hipokaliemię indukowaną przez tiazydy lub jej zapobiec.

Stosowanie enalaprylu w postaci doustnej lub iniekcyjnej u chorych z niewydolnością serca leczonych glikozydami naporstnicy i lekami moczopędnymi było związane ze zmniejszeniem oporu obwodowego oraz wartości ciśnienia tętniczego, zwiększeniem pojemności minutowej serca przy zmniejszonej częstotliwości rytmu serca (zwykle zwiększonej u chorych z niewydolnością serca). Stwierdzano również obniżenie ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych, oraz poprawę tolerancji wysiłku fizycznego i stopnia ciężkości niewydolności serca mierzonego według klasyfikacji NYHA (ang. *New York Heart Association Classification*). Zmiany te obserwowano także w trakcie przewlekłego leczenia.

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością serca enalapryl opóźniał procesy prowadzące do rozstrzeni/przerostu mięśnia sercowego oraz niewydolności, co objawiało się zmniejszeniem końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej objętości lewej komory oraz poprawą frakcji wyrzutowej serca.

W wieloośrodkowym, badaniu z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, z placebo w grupie kontrolnej (Badanie Prewencyjne SOLVD) badano populację 4228 chorych z bezobjawową dysfunkcją lewej komory (LVEF < 35%). Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo (n=2117) lub enalapryl (n=2111). W grupie stosującej placebo u 818 pacjentów stwierdzono niewydolność serca lub zgon (38,6%) w porównaniu do 630 chorych zażywających enalapryl (29,8%) (zmniejszenie ryzyka: 29%; 95% CI; 21–26%; p<0,001). Ponadto, 518 chorych z grupy placebo (24,5%) i 434 z grupy enalaprylu (20,6%) umarło lub było hospitalizowanych z powodu nowo rozpoznanej niewydolności serca lub nasilenia objawów już istniejącej niewydolności serca (zmniejszenie ryzyka: 20%; 95% CI; 9-30%; p<0,001).

W wieloośrodkowym, badaniu z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, z placebo w grupie kontrolnej (Badanie Terapeutyczne SOLVD) oceniano 2569 chorych z objawową zastoinową niewydolnością serca spowodowaną upośledzeniem funkcji skurczowej (frakcja wyrzutowa <35%) leczonych konwencjonalnie. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo (n=1284) lub enalapryl (n=1285). W grupie stosującej placebo stwierdzono 510 zgonów (39,7%), podczas gdy w grupie otrzymującej enalapryl – 452 (35,2%) (zmniejszenie ryzyka: 16%; 95% CI: 5–26%, p=0,0036). Z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie otrzymującej placebo zmarło 461 pacjentów, natomiast w grupie otrzymującej enalapryl – 399 (zmniejszenie ryzyka: 18%; 95%CI: 6–28%, p<0,002), do czego przyczyniło się głównie zmniejszenie liczby zgonów spowodowanych postępującą niewydolnością serca (251 w grupie placebo vs 209 w grupie enalaprylu, zmniejszenie ryzyka: 22%; 95% CI: 6–35%). Mniej pacjentów zmarło lub było hospitalizowanych z powodu nasilenia objawów niewydolności serca (736 w grupie placebo i 613 w grupie enalaprylu; zmniejszenie ryzyka: 26%; 95% CI: 18–34%, p<0,0001). Podsumowując, w badaniu SOLVD w grupie chorych z dysfunkcją lewej komory enalapryl spowodował zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego o 23% (95% CI: 11–34%, p<0,001), a ryzyka hospitalizacji z powodu niestabilnej duszniczy bolesnej o 20% (95% CI: 9–29%, p<0,001).

Doświadczenie dotyczące stosowania enalaprylu u dzieci po 6. roku życia z nadciśnieniem tętniczym jest ograniczone. W badaniu klinicznym z udziałem 110 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 16 lat, o masie ciała  $\geq 20$  kg i wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, chorzy o masie ciała  $< 50$  kg otrzymywali 0,625; 2,5 lub 20 mg enalaprylu na dobę, natomiast chorzy o masie ciała  $\geq 50$  kg otrzymywali 1,25; 5 lub 40 mg enalaprylu na dobę. Enalapryl podawany raz na dobę obniżał ciśnienie tętnicze mierzone przed podaniem kolejnej dawki w stopniu zależnym od dawki. Zależność skuteczności działania przeciwnadciśnieniowego enalaprylu od dawki była obserwowana we wszystkich podgrupach chorych (podział ze względu na wiek, skalę Tannera, płeć, rasę). Najmniejsze badane dawki 0,625 mg i 1,25 mg, odpowiadające średniej dawce 0,02 mg/kg, podawane raz na dobę, nie zapewniały stałego efektu hipotensyjnego. Maksymalna badana dawka wynosiła 0,58 mg/kg raz na dobę (maksymalnie do 40 mg). Działania niepożądane u dzieci nie różniły się od tych obserwowanych u dorosłych.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym enalapryl wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w surowicy już po 1 godzinie od podania. W oparciu o wydalanie enalaprylu z moczem oszacowano dostępność biologiczną enalaprylu po doustnym podaniu tabletki na około 60%. Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie ma wpływu na wchłanianie enalaprylu po podaniu doustnym.

Bezpośrednio po wchłonięciu doustnie podany enalapryl jest szybko i w znacznym stopniu hydrolizowany do enalaprylatu, silnego inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę. Po doustnym podaniu tabletki enalaprylu maksymalne stężenia enalaprylatu w surowicy osiągane są po około 4 godzinach. Efektywny okres półtrwania skumulowanego enalaprylatu po doustnym podaniu wielu dawek enalaprylu wynosi 11 godzin. U osób z prawidłową czynnością nerek stan równowagi dla stężenia enalaprylatu w surowicy osiągano po 4 dniach terapii.

### *Dystrybucja*

W zakresie stężeń wywołujących działanie terapeutyczne, enalaprylat wiąże się z białkami osocza w stopniu nie przekraczającym 60%.

### *Biotransformacja*

Poza przekształceniem enalaprylu do enalaprylatu, nie stwierdzono innych istotnych szlaków metabolicznych enalaprylu.

### *Wydalanie*

Enalaprylat wydalany jest głównie przez nerki. W moczu stwierdza się głównie enalaprylat (około 40% dawki) oraz enalapryl w postaci niezmienionej (około 20% dawki)

### *Zaburzenia czynności nerek*

Chorzy z upośledzoną czynnością nerek są bardziej narażeni na działanie enalaprylu i enalaprylatu. U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny: 40-60 ml/min) po podaniu dawki 5 mg raz na dobę pole pod krzywą (AUC) dla enalaprylatu w stanie równowagi było dwukrotnie większe niż u osób z prawidłową czynnością nerek. U chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min) AUC było ośmiokrotnie większe. Przy tak nasilonej niewydolności nerek, efektywny okres półtrwania enalaprylatu po podaniu wielokrotnych dawek maleinianu enalaprylu oraz czas potrzebny do osiągnięcia stanu równowagi były wydłużone. (Patrz punkt 4.2 - Dawkowanie i sposób podawania). Enalaprylat może być usunięty z krążenia ogólnoustrojowego poprzez hemodializę. Klirens w procesie dializy wynosi 62 ml/min.

### *Dzieci i młodzież*

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem 40 chłopców i dziewcząt z nadciśnieniem tętniczym, w wieku od 2. miesiąca życia do 16. roku życia, którym podawano wielokrotne dawki maleinianu enalaprylu w zakresie od 0,07 do 0,14 mg/kg/dobę nie stwierdzono różnic we właściwościach farmakokinetycznych enalaprylatu w porównaniu do danych uzyskanych w grupie dorosłych. Wyniki badania wskazują na zwiększanie się AUC (znormalizowanego względem dawki przeliczanej na masę ciała) wraz z wiekiem, natomiast nie stwierdzono zwiększania się AUC gdy dane normalizowano w przeliczeniu na powierzchnię ciała. W stanie równowagi, efektywny okres półtrwania skumulowanego enalaprylatu wynosił 14 godzin.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, nie wskazują na szczególne zagrożenie dla człowieka. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano, że enalapryl nie wpływa na płodność i funkcje rozrodcze u szczurów, jak również nie ma działania teratogennego. W badaniach, w których samicom szczura podawano lek przed zajściem w ciążę i w czasie jej trwania obserwowano zwiększenie śmiertelności noworodków w okresie karmienia piersią. Wykazano, że lek przenika przez łożysko i jest wydzielany z mlekiem matki. Leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny stosowane w czasie drugiego lub trzeciego trymestru ciąży wykazują działanie fetotoksyczne (powodują uszkodzenie i(lub) obumarcie płodu).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### **MAPRYL**

#### **Tabletki 5 mg**

sodu wodorowęglan, laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, powidon K-25

**MAPRYL****Tabletki 10 mg**

sodu wodorowęglan, laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, powidon K-25

**MAPRYL****Tabletki 20 mg**

sodu wodorowęglan, laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, powidon K-25

**6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3. Okres ważności**

2 lata.

**6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w oryginalnym opakowaniu.

**6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Mapryl, tabletki 5 mg:

- 30 tabletek - 3 blistry po 10 tabletek
- 60 tabletek - 6 blistrów po 10 tabletek

Mapryl, tabletki 10 mg:

- 30 tabletek - 3 blistry po 10 tabletek
- 60 tabletek - 6 blistrów po 10 tabletek

Mapryl, tabletki 20 mg:

- 30 tabletek - 3 blistry po 10 tabletek
- 60 tabletek - 6 blistrów po 10 tabletek

Blistry z folii Al/Al w tekturowym pudełku.

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

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

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

nr 6429 (tabletki 5 mg)

nr R/3741 (tabletki 5 mg)

nr 4405 (tabletki 10 mg)

nr 6430 (tabletki 20 mg)  
nr R/3742 (tabletki 20 mg)

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

Data pierwszego wpisu do rejestru:

25.10.1995 r. (tabletki 5 mg)  
16.09.1999 r. (tabletki 10 mg)  
25.10.1995 r. (tabletki 20 mg)

Data przedłużenia okresu wpisu do rejestru:

26.09.2005 r. 22.09.2006 r. (tabletki 5 mg)  
17.10.2005 r. (tabletki 10 mg)  
26.09.2005 r. 08.09.2006 r. (tabletki 20 mg)

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

2008-12-15