

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką 5 mg zawiera 5 mg enalaprylu maleinianu (*Enalapriili maleas*).
Każda tabletką 10 mg zawiera 10 mg enalaprylu maleinianu (*Enalapriili maleas*).
Każda tabletką 20 mg zawiera 20 mg enalaprylu maleinianu (*Enalapriili maleas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna i sól.

Każda tabletką 5 mg zawiera 42,81 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką 10 mg zawiera 85,62 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką 20 mg zawiera 171,25 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką 5 mg, 10 mg i 20 mg zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Enarenal 5 mg: tabletki podłużne, obustronnie wypukłe, z kreskami dzielącymi, barwy białej.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

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

Dawkowanie

Dawkę produktu leczniczego należy dostosować indywidualnie do potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.4) oraz zależnie od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze

W zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego oraz stanu pacjenta (patrz poniżej) dawka początkowa produktu leczniczego wynosi od 5 mg do maksymalnie 20 mg. Produkt podaje się raz na dobę. W nadciśnieniu tętniczym łagodnym, zalecana dawka początkowa wynosi od 5 mg do 10 mg. U pacjentów ze zwiększoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z nadciśnieniem tętniczym naczyniowo-nerkowym, niedoborem soli i (lub) płynów, niewyrównaną

niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpić nasilone obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zaleca się zastosowanie dawki początkowej 5 mg lub mniejszej, a leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza.

Wcześniejsze stosowanie dużych dawek leków moczopędnych może powodować niedobór płynów i ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego na początku leczenia enalaprylem. U tych pacjentów zaleca się dawkę początkową 5 mg lub mniejszą. Jeżeli jest to możliwe należy przerwać stosowanie leku moczopędnego 2 - 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Enarenal. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy.

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę. Maksymalna dawka podtrzymująca wynosi 40 mg na dobę.

Niewydolność serca / bezobjawowe zaburzenia czynności (dysfunkcja) lewej komory serca

W leczeniu objawowej niewydolności serca, Enarenal stosuje się w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oraz, w razie potrzeby, z glikozydami napatstnicy lub β -adrenolitykami. Dawka początkowa produktu Enarenal u pacjentów z objawową niewydolnością serca lub bezobjawowymi zaburzeniami czynności lewej komory serca wynosi 2,5 mg; należy ją podawać pod ścisłym nadzorem lekarza w celu ustalenia wpływu na ciśnienie tętnicze na początku leczenia. Jeśli po rozpoczęciu leczenia niewydolności serca produktem Enarenal nie występuje objawowe niedociśnienie lub gdy zostało ono wyrównane, dawkę enalaprylu należy zwiększać stopniowo do zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej 20 mg, podawanej w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych, w zależności od tolerancji produktu przez pacjenta. Zaleca się, aby dostosowywanie dawki odbywało się w okresie 2 do 4 tygodni. Maksymalna dawka 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 zaburzeniami czynności nerek lub przyjmujących leki moczopędne (patrz punkt 4.4).

Ponieważ opisywano występowanie niedociśnienia oraz (rzadziej) niewydolności nerek w jego następstwie, przed rozpoczęciem jak i w trakcie leczenia produktem Enarenal, należy monitorować ciśnienie tętnicze oraz czynność nerek (patrz punkt 4.4). O ile to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem Enarenal należy zmniejszyć dawkę stosowanych leków moczopędnych. Wystąpienie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki produktu Enarenal nie przesądza, że wystąpi ono ponownie podczas przewlekłego stosowania i nie wyklucza dalszego stosowania produktu. W tym przypadku również należy kontrolować stężenie potasu w surowicy oraz czynność nerek.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Zazwyczaj należy wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami i (lub) zmniejszyć dawkę.

Klirens kreatyniny (KK) ml/min	Dawka początkowa mg/dobę
30 < KK < 80 ml/min	5 – 10 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 produktu w dniach pomiędzy zabiegami dializy należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie z badań klinicznych dotyczących stosowania enalaprylu u dzieci z nadciśnieniem tętniczym jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

W przypadku dzieci, które mogą połykać tabletki, dawkę należy określić indywidualnie w zależności od stanu pacjenta oraz uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego. Zalecana dawka początkowa u dzieci o masie ciała od 20 kg do <50 kg wynosi 2,5 mg, a u pacjentów z masą ciała ≥ 50 kg – 5 mg. Enarenal stosuje się raz na dobę. W zależności od potrzeb można zwiększyć stosowaną dawkę maksymalnie do 20 mg na dobę u pacjentów o masie ciała od 20 kg do <50 kg oraz 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg (patrz punkt 4.4).

Ze względu na brak odpowiednich danych nie zaleca się podawania enalaprylu noworodkom oraz dzieciom i młodzieży z współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m².

Sposób podawania

Podanie doustne.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie enalaprylu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Enarenal z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia enalaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze objawowe

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym objawowe niedociśnienie występuje rzadko. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących produkt leczniczy Enarenal, ryzyko wystąpienia niedociśnienia objawowego jest większe w przypadku niedoboru płynów, np. na skutek stosowania leków moczopędnych, diety z ograniczeniem soli, dializoterapii, występowania biegunki lub wymiotów (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 bardziej nasiloną niewydolnością serca, stosujących duże dawki diuretyków pętlowych, w przypadku hiponatremii lub zaburzeń czynności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem oraz zapewnić ścisłą kontrolę podczas każdej zmiany dawki enalaprylu i (lub) leku moczopędnego. Jeżeli to możliwe zaleca się tymczasowe przerwanie stosowania leku moczopędnego. Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwinną 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 sól fizjologiczną. Przemijające niedociśnienie nie jest

przeciwwskazaniem do podawania kolejnych dawek produktu po uzyskaniu normalizacji ciśnienia tętniczego 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 leku moczopędnego i (lub) produktu Enarenal.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej / kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, 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 (patrz punkt 4.2), a następnie w zależności od reakcji pacjenta na lek. U tych pacjentów należy rutynowo oznaczać stężenie potasu oraz kreatyniny w osoczu.

Podczas stosowania enalaprylu zgłaszano występowanie niewydolności nerek, zwłaszcza 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 zazwyczaj 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 produktu Enarenal i (lub) przerwanie stosowania leku moczopędnego. W takim przypadku istnieje zwiększone prawdopodobieństwo występowania zwężenia tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4 - *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe*).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami ACE, istnieje zwiększone 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 po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki, dlatego u tych pacjentów nie zaleca się jego stosowania.

Niewydolność wątroby

W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z występowaniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczkowej cholestazy lub zapalenia wątroby 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, małopłytkowość i niedokrwistość były obserwowane u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występowała rzadko. Enalapryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozami, 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 nielicznych przypadkach nie reagowały na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli enalapryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresową kontrolę liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

Nadwrażliwość / obrzęk naczynioruchowy

Obserwowano 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 i odpowiednio monitorować pacjenta, aż do całkowitego ustąpienia objawów.

Nawet w przypadkach, gdy obrzęk dotyczy jedynie języka, bez towarzyszących zaburzeń oddychania, konieczna może być dłuższa obserwacja, ponieważ podanie leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów może nie być wystarczające.

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

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

Bardzo rzadko opisywano zgony spowodowane obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani częściej stwierdza się niedrożność dróg oddechowych, szczególnie, gdy wcześniej przebyli zabieg chirurgiczny w obrębie dróg oddechowych. Jeśli wystąpi obrzęk języka, głośni lub krtani, mogący spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy niezwłocznie rozpocząć właściwe leczenie, polegające m.in. na podskórnym podaniu roztworu adrenaliny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) utrzymaniu drożności dróg oddechowych.

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

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z leczeniem inhibitorem ACE, występuje zwiększone ryzyko pojawienia się obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitora ACE (patrz także 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 (np. jad pszczoł i os). Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe przerwanie stosowania inhibitora ACE przed każdym odczulaniem.

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, poddawanych dializoterapii z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (np. AN 69®), występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Hipoglikemia

Należy poinformować pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, u których rozpoczyna się podawanie inhibitora ACE, o konieczności ścisłej kontroli stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.5).

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE może wystąpić suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje po zaprzestaniu leczenia. W rozpoznaniu różnicowym kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany stosowaniem inhibitorów ACE.

Zabiegi chirurgiczne i znieczulenie

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu za pomocą produktów powodujących niedociśnienie tętnicze, enalapryl hamuje wytwarzanie angiotensyny II, w odpowiedzi na kompensacyjne uwalnianie reniny. Niedociśnienie tętnicze spowodowane tym mechanizmem można skorygować przez zwiększenie objętości krwi krążącej.

Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek powyżej 70 lat, cukrzyca, hipoaldosteronizm, współistniejące zaburzenia, zwłaszcza odwodnienie, ostre niewyrównanie niewydolności serca, kwasica metaboliczna, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), blokerów receptora angiotensyny, suplementów potasu lub zamienników soli zawierających potas, a także przyjmowanie innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny, trimetoprimu lub ko-trimoksazolu (znanego także jako trimetoprim z sulfametoksazolem).

Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasem zakończone zgonem, zaburzenia rytmu serca.

Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Lit

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

Laktoza

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

Sód

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku powyżej 6 lat z nadciśnieniem tętniczym jest ograniczone, natomiast brak doświadczenia ze stosowaniem enalaprylu w innych wskazaniach. Są dostępne nieliczne dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy (patrz także punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania produktu Enarenal u dzieci w innych wskazaniach niż nadciśnienie tętnicze.

Ze względu na brak odpowiednich danych nie zaleca się podawania produktu Enarenal noworodkom oraz dzieciom i młodzieży ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (patrz punkt 4.2).

Ciąża i karmienie piersią

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 punkty 4.3 i 4.6).

Nie zaleca się podawania enalaprylu w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Różnice etniczne

Podobnie jak inne inhibitory ACE, enalapryl jest wyraźnie mniej skuteczny w obniżeniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny w osoczu w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Sakubitryl z walsartanem

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racakadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) i wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

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

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych enalaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (takie jak: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki

solii zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając enalapryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i ko-trimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Z tego względu, leczenie skojarzone enalaprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe leki moczopędne)

Wcześniej podawanie dużych dawek leków moczopędnych może powodować zmniejszenie objętości krwi krążącej i ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia enalaprylem (patrz punkt 4.4). Działanie hipotensyjne można zmniejszyć poprzez odstawienie leków moczopędnych, zwiększenie objętości płynów lub spożycia soli albo rozpoczęcie leczenia od małej dawki enalaprylu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie tych produktów może nasilić hipotensyjne działanie enalaprylu. Jednoczesne stosowanie z glicerolu triazotanem, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz nasilenie jego toksycznego działania. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może dodatkowo zwiększyć stężenie litu i tym samym toksyczne działania litu podawanego z inhibitorami ACE.

Nie zaleca się stosowania enalaprylu z litem. Jeśli jednak takie połączenie leków jest konieczne, należy często kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne / leki przeciwpowietrzyczne / leki znieczulające / opioidy

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Długotrwałe stosowanie NLPZ może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. NLPZ (w tym inhibitory COX-2) i inhibitory ACE wykazują addytywne działanie zwiększające stężenie potasu w surowicy, co może skutkować pogorszeniem czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. W rzadkich przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek (np. pacjenci w podeszłym wieku lub pacjenci odwodnieni, w tym leczeni lekami moczopędnymi). Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i następnie okresowo.

Sole złota

U pacjentów otrzymujących jednocześnie sole złota we wstrzyknięciach (aurotiojabłczan sodu) oraz inhibitory ACE, w tym enalapryl, obserwowano rzadkie przypadki reakcji jak po podaniu azotanów (objawy to: nagle zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Dane epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wystąpienie tego zjawiska jest bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Alkohol

Alkohol nasila hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, β -adrenolityki

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

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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 punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują na bardzo małe stężenie w mleku kobiecym (patrz punkt 5.2). Chociaż stężenie to wydaje się być klinicznie nieistotne, nie zaleca się stosowania Enarenału podczas karmienia piersią niemowląt urodzonych przed terminem oraz w czasie pierwszych kilku tygodni od urodzenia, ze względu na ryzyko wpływu na układ sercowo - naczyniowy i nerki, jak również ze względu na niewystarczające doświadczenie kliniczne. W przypadku starszych niemowląt można rozważyć stosowanie Enarenału podczas karmienia piersią, jeśli leczenie jest konieczne dla matki, a dziecko jest obserwowane ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas stosowania enalaprylu z przedstawioną poniżej częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (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, małopłytkowość, agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia endokrynologiczne

Nieznana: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne:

Często: bóle głowy, depresja

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

Rzadko: niezwykle marzenia senne, zaburzenia snu

Zaburzenia oka:

Bardzo często: nieostre widzenie

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

Bardzo często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Często: niedociśnienie (w tym niedociśnienie ortostatyczne), omdlenie, ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, tachykardia

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy*, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego 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 / 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, ból brzucha, zaburzenia smaku

Niezbyt często: niedrożność jelit, zapalenie trzustki, wymioty, niestrawność, zaparcie, brak łaknienia, podrażnienie żołądka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny

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

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby (wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne), zapalenie wątroby, w tym martwica, zastój żółci (w tym żółtaczką)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, nadwrażliwość / obrzęk naczynioruchowy: obserwowano obrzęk naczynioruchowy 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, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pęcherzyca, erytrodermia

Opisano również zespół, który może obejmować niektóre lub wszystkie spośród następujących objawów: gorączka, zapalenie błon surowiczych, zapalenie naczyń, ból / zapalenie mięśni, ból / zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych, przyspieszone OB, eozynofilia i leukocytoza. Może wystąpić wysypka, nadwrażliwość na światło i inne objawy skórne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenia nerek, niewydolność nerek, białkomocz
Rzadko: skąpomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja
Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: osłabienie
Często: uczucie zmęczenia
Niezbyt często: kurcze mięśni, zaczerwienienie twarzy, szумы uszne, 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.

*Częstości występowania w badaniach klinicznych były porównywalne zarówno w grupie placebo jak i grupie otrzymującej substancję czynną.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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. Jeśli spożycie leku wystąpiło niedawno należy zastosować środki służące eliminacji enalaprylu maleinianu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków adsorbujących i siarczanu 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 rozrusznik 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

Enalaprylu maleinian jest prolekiem (pochodną dwóch aminokwasów, L-alaniny i L-proliny). 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. 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 wielośrodkowym, randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą 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 wielośrodkowym, randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą 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 duszniczy bolesnej o 20% (95% CI: 9-29%, p<0,001).

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistaⁿ Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano

zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okolo 60% podanej dawki enalaprylu maleinianu 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.

Okolo 60% enalaprylatu wiąże się z białkami osocza.

Eliminacja leku następuje głównie przez nerki. Okolo 60% przyjętej dawki doustnej leku (enalaprylu maleinianu) 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 okolo 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 okolo 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.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 20 mg leku pięciu kobietom po porodzie średnie maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wynosiło 1,7 $\mu\text{g/l}$ (przedział od 0,54 do 5,9 $\mu\text{g/l}$) po upływie 4 do 6 godzin od przyjęcia leku. Średnie maksymalne stężenie enalaprylatu w mleku wynosiło 1,7 $\mu\text{g/l}$ (przedział od 1,2 do 2,3 $\mu\text{g/l}$); 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 okolo 0,16% dawki dostosowanej do masy ciała matki. U kobiety przyjmującej doustnie enalapryl 10 mg na dobę przez 11 miesięcy maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wynosiło 2 $\mu\text{g/l}$ po upływie 4 godzin od przyjęcia leku, a maksymalne stężenie enalaprylatu wynosiło 0,75 $\mu\text{g/l}$ okolo 9 godzin po przyjęciu leku. Całkowita ilość enalaprylu i enalaprylatu w mleku kobiety mierzona w okresie 24 godzin wynosiła odpowiednio 1,44 $\mu\text{g/l}$ i 0,63 $\mu\text{g/l}$. Stężenie enalaprylatu w mleku było niewykrywalne ($< 0,2$ $\mu\text{g/l}$) po upływie 4 godzin od przyjęcia pojedynczej dawki 5 mg enalaprylu u jednej z kobiet i dawki 10 mg u dwóch kobiet; nie określono poziomu stężenia enalaprylu.

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
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC wraz z ulotką w tekturowym pudełku.
30 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ 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
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Enarenal 5 mg tabletki

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.06.1993 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.11.2012 r.

Enarenal 10 mg tabletki

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.06.1993 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.11.2012 r.

Enarenal 20 mg tabletki

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.05.1993 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.11.2012 r.

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

03.10.2019 r.

Charakterystyka zgodna z zawiadomieniem DZL-ZLN.4020.3024.2019.2.DA z dn. 03.10.2019 r.