

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enalapril Vitabalans, 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg enalaprylu maleinianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki są czerwono-brązowe, okrągłe, płaskie, posiadają nacięcie z jednej strony tabletki. Średnica wynosi 8 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

-) Leczenie nadciśnienia.
-) Leczenie objawowej niewydolności serca.
-) Zapobieganie objawowej niewydolności serca u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją lewej komory (frakcja wyrzutowa < 35%), patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka powinna być ustalana indywidualnie zgodnie z profilem pacjenta i reakcją ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Nadciśnienie

Dawka początkowa wynosi 5 – 20 mg (maksimum) w zależności od stopnia nadciśnienia i stanu klinicznego pacjenta (patrz poniżej). Enalapryl przyjmuje się raz na dobę. W łagodnym nadciśnieniu zalecana dawka początkowa wynosi 5 – 10 mg. U pacjentów z wysoką aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. w przebiegu nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, przy niedoborze soli w organizmie i/lub zmniejszeniu objętości krwi krążącej, w niewydolności serca lub w przebiegu ciężkiego nadciśnienia), może wystąpić nadmierny spadek ciśnienia krwi po zastosowaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zaleca się dawkę początkową 5 mg lub niższą, a początek leczenia powinien odbywać się pod nadzorem lekarskim.

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może spowodować zmniejszenie objętości krwi krążącej i ryzyko hipotensji w chwili rozpoczęcia leczenia enalaprylem. U tych pacjentów zaleca się zastosowanie dawki początkowej wynoszącej 5 mg lub niższej. Jeżeli jest to możliwe, leki moczopędne powinny być odstawione na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia enalaprylem. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy.

Dawka podtrzymująca wynosi zazwyczaj 20 mg na dobę a maksymalna dawka podtrzymująca 40 mg na dobę.

Niewydolność serca / bezobjawowa dysfunkcja lewej komory

W leczeniu objawowej niewydolności serca, enalapryl jest stosowany w połączeniu z lekami moczopędnymi oraz, jeżeli jest to konieczne, z glikozydami naparstnicy lub beta-blokerami. Dawka początkowa preparatu Enalapril Vitabalans u pacjentów z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową dysfunkcją lewej komory wynosi 2,5 mg i powinna być podawana pod ścisłym nadzorem lekarskim, aby określić początkowy wpływ na ciśnienie krwi. Jeżeli u pacjentów z niewydolnością serca rozpoczęcie leczenia preparatem Enalapril Vitabalans nie wywołuje objawowej hipotensji, lub, gdy została ona pomyślnie wyleczona, dawka powinna być stopniowo zwiększana do dawki podtrzymującej, która wynosi zazwyczaj 20 mg jednej dawce lub w dwóch dawkach podzielonych, zależnie od tolerancji leczenia przez pacjenta. Zaleca się, aby zwiększanie dawki przeprowadzać w ciągu 2 do 4 tygodni. Maksymalna dawka wynosi 40 mg na dobę, podawana w dwóch dawkach podzielonych.

Sugerowany tryb zwiększania dawki enalaprylu u pacjentów z niewydolnością serca / bezobjawową dysfunkcją lewej komory:

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

* zaleca się specjalne środki ostrożności przy stosowaniu leku przez pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub przyjmujących leki moczopędne (patrz punkt 4.4).

Należy uważnie monitorować ciśnienie krwi i czynność nerek, zarówno przed rozpoczęciem jak i po rozpoczęciu leczenia enalaprylem (patrz punkt 4.4), ponieważ istnieją doniesienia o wystąpieniu hipotensji i (rzadziej) wynikającej z tego niewydolności nerek. U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, ich dawka powinna zostać zredukowana, jeżeli jest to możliwe, przed włączeniem leczenia enalaprylem. Pojawienie się hipotensji po zastosowaniu dawki początkowej nie oznacza, że hipotensja wystąpi w trakcie leczenia przewlekłego enalaprylem i nie wyklucza dalszego stosowania leku. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek.

Dawkowanie w niewydolności nerek

Na ogół, przerwy pomiędzy dawkami enalaprylu powinny być przedłużone i/lub dawka powinna być zredukowana.

Klirens kreatyniny (CrCL) ml/min.	Dawka początkowa mg/dobę
30 < CrCL < 80 ml/min	5 - 10 mg
10 < CrCL < 30 ml/min	2,5 mg
CrCL ≤ 10 ml/min	2,5 mg w dniu dializy*

* Patrz punkt 4.4 - Pacjenci poddawani hemodializie. Enalaprylat jest usuwany podczas dializy. Dawkowanie w tych dniach, kiedy nie jest wykonywana dializa, należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego.

Stosowanie u osób starszych

U pacjentów w starszym wieku dawka powinna być dostosowana do czynności nerek (patrz punkt 4.4 - Niewydolność nerek).

Dzieci i młodzież

Doświadczenia uzyskane w badaniach klinicznych dotyczące stosowania enalaprylu u dzieci z nadciśnieniem są ograniczone (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2). W przypadku pacjentów, którzy mogą połykać tabletki, dawka powinna być ustalana indywidualnie zgodnie z profilem pacjenta i wartością ciśnienia krwi. Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg dla dzieci o wadze od 20 do <50 kg, oraz 5 mg dla dzieci o wadze ≥ 50 kg. Enalapryl podaje się raz na dobę. Dawka powinna być dostosowana do potrzeb pacjenta i wynosi maksimum 20 mg na dobę u pacjentów o wadze od 20 do <50 kg, oraz 40 mg na dobę u pacjentów o wadze ≥ 50 kg (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się stosowania enalaprylu u noworodków oraz u dzieci z filtracją kłębuszkową < 30 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$, ponieważ nie ma na ten temat dostępnych danych.

Sposób podawania

Sposób podania: podanie doustne.

Pokarm nie wpływa na absorpcję enalaprylu.

4.3 Przeciwwskazania

-)] Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inny inhibitor ACE.
-)] Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z uprzednio stosowanym inhibitorem ACE.
-)] Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
-)] 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 punkt 4.4 i 4.5).
-)] Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
-)] Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Enalapril Vitabalans z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie objawowe

Niedociśnienie objawowe jest rzadko obserwowane u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem. U pacjentów z nadciśnieniem otrzymujących enalapryl, wystąpienie hipotensji objawowej jest bardziej prawdopodobne, jeżeli pacjent ma zmniejszoną objętość krwi krążącej, np. z powodu leczenia środkami moczopędnymi, ograniczenia spożywania soli w diecie, dializy, biegunki lub wymiotów (patrz punkty 4.5 i 4.8). Objawową hipotensję obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, niezależnie od stanu czynnościowego nerek. Wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia objawowego istnieje u pacjentów z cięższą postacią niewydolności serca, co wynika ze stosowania wysokich dawek diuretyków pętlowych, hiponatremii lub upośledzenia czynności nerek. U tych pacjentów, leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarskim, a pacjenci powinni być uważnie kontrolowani zawsze, gdy następuje zmiana dawki enalaprylu i/lub leków moczopędnych. Podobne postępowanie należy podjąć w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych, w których nadmierny spadek ciśnienia krwi może doprowadzić do zawału mięśnia sercowego lub incydentu mózgowo-naczyniowego.

W przypadku wystąpienia hipotensji, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz, jeżeli to konieczne, powinien on otrzymać wlew dożylny fizjologicznego roztworu soli. Przejściowa reakcja hipotensyjna nie jest przeciwwskazaniem do dalszego stosowania leku; może on być zazwyczaj podawany bez przeszkód po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej i podwyższeniu ciśnienia krwi.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, którzy mają normalne lub obniżone ciśnienie krwi, po podaniu enalaprylu może wystąpić dalsze obniżenie ciśnienia krwi. Tego typu reakcja jest spodziewana i zazwyczaj nie stanowi to powodu do odstawienia leku. W przypadku, kiedy pojawiają się objawy hipotensji, konieczne może być zredukowanie dawki i/lub odstawienie leków moczopędnych i/lub enalaprylu.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej / Kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitory ACE powinny być podawane z zachowaniem ostrożności u pacjentów z istotnym hemodynamicznie zwężeniem zastawek lewej komory i utrudnieniem odpływu krwi z lewej komory a także należy ich unikać w przypadkach wstrząsu kardiogenego i istotnego hemodynamicznie zwężenia drogi odpływu z lewej komory.

Upośledzenie czynności nerek

W przypadkach upośledzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <80 ml/min), początkowa dawka enalaprylu powinna być dostosowana do wartości klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2) oraz do reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów, stała kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią normalnej praktyki medycznej.

Istnieją doniesienia o niewydolności nerek związanej ze stosowaniem enalaprylu, która występowała głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, wcześniej istniejącą chorobą nerek lub zwężeniem tętnicy nerkowej. W przypadku wczesnego rozpoznania i zastosowania właściwego leczenia, niewydolność nerek związana z leczeniem enalaprylem jest zazwyczaj odwracalna.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem, bez jawnej współistniejącej choroby nerek, występował wzrost stężenia mocznika i kreatyniny we krwi, wówczas, gdy enalapryl był podawany w połączeniu z lekiem moczopędnym. Może być wymagane zmniejszenie dawki enalaprylu i/lub odstawienie leku moczopędnego. W takiej sytuacji należy podejrzewać zwężenie tętnicy nerkowej (patrz punkt 4.4 – Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej funkcjonującej nerki podczas leczenia inhibitorami ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia hipotensji i niewydolności nerek. Pogorszenie czynności nerek może wystąpić wyłącznie w postaci umiarkowanych zmian stężenia kreatyniny w surowicy. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarskim, od niskich dawek, które należy stopniowo zwiększać, jednocześnie monitorując czynność nerek.

Przeszczep nerki

Nie istnieją doświadczenia dotyczące podawania enalaprylu u pacjentów ze świeżym przeszczepem nerki. Dlatego też, leczenie enalaprylem nie jest w tych przypadkach zalecane.

Niewydolność wątroby

W rzadkich przypadkach, stosowaniu inhibitorów ACE towarzyszy zespół, który rozpoczyna się żółtaczką cholestatyczną lub zapaleniem wątroby i przechodzi w piorunującą postać martwicy wątroby prowadząc (czasami) do zgonu. Mechanizm tego zespołu jest nieznany. Pacjenci otrzymujący inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczką lub, u których wystąpiło znaczne podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych powinni przerwać leczenie inhibitorami ACE i należy poddać ich stosownej kontroli medycznej.

Neutropenia / agranulocytoza

Istnieją doniesienia o występowaniu neutropenii / agranulocytozy, trombocytopenii i niedokrwistości u

pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i z brakiem innych chorób towarzyszących, neutropenia występuje rzadko. Enalapryl powinien być stosowany z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z kolagenowym schorzeniem naczyń, leczonych immunosupresyjnie, allopurynolem lub prokainamidem bądź w przypadku współistnienia tych czynników, szczególnie w przypadku istniejącego wcześniej upośledzenia czynności nerek. U niektórych pacjentów z tych grup rozwinęły się poważne infekcje, które w kilku przypadkach nie reagowały na intensywne leczenie antybiotykami. Jeżeli enalapryl jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresową kontrolę liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali wszelkie oznaki infekcji.

Nadwrażliwość / Obrzęk naczynioruchowy

Istnieją doniesienia o występowaniu obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i/lub krtani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny. Może on wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach, leczenie enalaprylem powinno zostać niezwłocznie przerwane i należy prowadzić stosowne monitorowanie, aż do całkowitego ustąpienia objawów przed wypisaniem pacjenta do domu. Nawet w przypadkach, gdy obrzęk jest ograniczony wyłącznie do języka, i nie towarzyszą mu zaburzenia oddechowe, pacjenci mogą wymagać przedłużonej obserwacji, ponieważ leczenie środkami antyhistaminowymi i kortykosteroidami może nie być wystarczające.

Bardzo rzadko zgłaszano zgony z powodu obrzęku naczynioruchowego w postaci obrzęku krtani lub obrzęku języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani, a w szczególności u pacjentów po przebytym leczeniu chirurgicznym dróg oddechowych, istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności dróg oddechowych. W przypadku obrzęku języka, głośni lub krtani, który może spowodować wystąpienie niedrożności dróg oddechowych, należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie, które może obejmować podskórne podanie roztworu adrenaliny w stosunku 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/lub środków zapewniających drożność dróg oddechowych pacjenta.

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 punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) 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, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Istnieją doniesienia, że u pacjentów rasy czarnej otrzymujących inhibitory ACE obrzęk naczynioruchowy występuje częściej niż u pacjentów innych ras.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nie związanym z leczeniem inhibitorami ACE, może istnieć podwyższone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w trakcie leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania na jad owadów błonkoskrzydłych

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas odczulania na jad owadów błonkoskrzydłych rzadko obserwowane były reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można było zapobiec przez przejściowe wstrzymanie leczenia inhibitorem ACE przed każdym odczulaniem.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

Reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu występowały rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE w trakcie aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) za pomocą siarczanu dekstranu. Reakcjom tym można było zapobiec przez przejściowe wstrzymanie leczenia inhibitorem ACE przed każdą aferezą.

Pacjenci poddawani hemodializie

Istnieją doniesienia o reakcjach rzekomoanafilaktycznych u pacjentów dializowanych za pomocą błony wysokoprzepływowej (np. AN 69®) i jednocześnie leczonych inhibitorem ACE. U tych pacjentów należy uwzględnić zastosowanie innego rodzaju błony dializacyjnej lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej klasy.

Hipoglikemia

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

Kaszel

Donoszono o występowaniu kaszlu podczas stosowania inhibitorów ACE. Cechą charakterystyczną tego kaszlu jest to, że jest on suchy, ma uporczywy charakter i ustępuje po odstawieniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE powinien być brany pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Zabieg operacyjny / Znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami, które wywołują hipotensję, enalapryl hamuje wytwarzanie angiotensyny II, wtórne do wyrównawczego uwalniania reniny. W przypadku wystąpienia hipotensji, będącej skutkiem powyższego mechanizmu, można ją skorygować przez zwiększenie objętości krwi krążącej.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym również enalaprylem, obserwowano podwyższone stężenie potasu w surowicy. Do czynników ryzyka hiperkaliemii, zalicza się: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzycę, stany współistniejące, a w szczególności odwodnienie, ostrą niewydolność serca, kwasicę metaboliczną i równoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), preparatów potasu lub zamienników soli zawierających potas lub stosowanie innych leków, które powodują podwyższenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Stosowanie preparatów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli zawierających potas w szczególności u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek może prowadzić do znaczącego wzrostu stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może być przyczyną poważnych, czasami śmiertelnych arytmii. Jeżeli jednocześnie stosowanie enalaprylu i któregośkolwiek z leków wymienionych powyżej jest konieczne, należy je stosować z zachowaniem ostrożności oraz należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. 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

Jednoczesne stosowanie litu i enalaprylu na ogół nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież Doświadczenie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa enalaprylu u dzieci z nadciśnieniem w wieku powyżej 6 lat jest ograniczone; nie ma żadnych danych dotyczących innych wskazań. Dostępne, ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczą dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2). Enalapryl nie jest zalecany u dzieci w przypadku innych wskazań niż nadciśnienie.

Ze względu na brak danych, nie jest zalecane stosowanie enalaprylu u noworodków lub dzieci z filtracją kłębuszkową niższą niż 30 ml/min./1,73 m² (patrz punkt 4.2).

Ciąża

Inhibitorów ACE nie należy stosować w czasie ciąży. W przypadku, gdy ciąża jest planowana należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży, jeżeli kontynuowanie terapii inhibitorami ACE nie zostało uznane za niezbędne. Po potwierdzeniu ciąży, stosowanie inhibitorów ACE należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć inne leczenie, jeżeli jest to konieczne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, enalapryl jest, jak się wydaje mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u osób rasy czarnej niż u pozostałych, prawdopodobnie ze względu na fakt częstszego występowania nadciśnienia niskoreninowego w populacji chorych tej rasy.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

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

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

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

Inhibitory ACE łagodzą utratę potasu wywołaną lekami moczopędnymi. Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych enalaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli 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 trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym 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.

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.

Leki moczopędne (tiazdy lub diuretyki pętlowe)

Wcześniejsze leczenie za pomocą wysokich dawek leków moczopędnych może spowodować zmniejszenie objętości krwi krążącej i ryzyko hipotensji w momencie rozpoczęcia leczenia enalaprylem (patrz punkt 4.4). Ryzyko hipotensji może zostać zmniejszone przez odstawienie leku moczopędnego, przez zwiększenie objętości lub spożywanie soli lub przez rozpoczęcie leczenia od niskich dawek enalaprylu (patrz punkt 4.2).

Inne środki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać hipotensyjne działanie enalaprylu. Stosowanie enalaprylu razem z nitrogliceryną, innymi nitrataми lub innymi lekami rozkurczającymi naczynia, może nasilać działanie obniżające ciśnienie krwi.

Lit

Istnieją doniesienia o wystąpieniu odwracalnego wzrostu stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksycznego działania w trakcie jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE. Jednoczesne leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może spowodować dalszy wzrost stężenia litu i podwyższyć ryzyko zatrucia litem podczas stosowania inhibitorów ACE. Stosowanie enalaprylu z litem nie jest zalecane, ale jeżeli skojarzenie takie jest konieczne, należy prowadzić uważne monitorowanie stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne / leki antypsychotyczne / środki znieczulające / leki narkotyczne

Skojarzone stosowanie niektórych środków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków antypsychotycznych z inhibitorami ACE może prowadzić do nasilenia działania obniżającego ciśnienie krwi (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Przewlekłe podawanie NLPZ może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

NLPZ (w tym inhibitory COX₂) i inhibitory ACE dodatkowo wpływają na wzrost stężenia potasu w surowicy i mogą prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. W rzadkich przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, np. u osób starszych lub odwodnionych, w tym stosujących leki moczopędne. Pacjentów należy odpowiednio nawadniać oraz kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej oraz systematycznie podczas jej trwania.

Złoto

U chorych leczonych inhibitorami ACE w tym również enalaprylem po dożylnym podaniu preparatów złota, (aurotiojabłczanu sodu) obserwowano niekiedy odczyny przypominające reakcję na nitraty (objawy takie jak: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i hipotensja).

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne sugerują, że skojarzone podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków obniżających poziom glukozy) może nasilić działanie obniżające poziom glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Zjawisko to występuje częściej w trakcie pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Alkohol

Alkohol nasila hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne i beta blokery

Enalapryl może być bezpiecznie stosowany z kwasem acetylosalicylowym (podawanym w dawkach stosowanych w kardiologii), lekami trombolitycznymi i beta blokerami.

Allopuryinol, leki immunosupresyjne i prokainamid

Jednoczesne stosowanie tych leków z inhibitorami ACE zwiększa ryzyko wystąpienia leukopenii.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Dane badania kliniczne 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).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne, ale nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. W przypadku, gdy ciąża jest planowana, należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które są bezpieczne w czasie ciąży, o ile kontynuowanie terapii inhibitorami ACE nie zostało uznane za niezbędne. Po potwierdzeniu ciąży, stosowanie inhibitorów ACE należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć inne leczenie, jeżeli jest to konieczne.

Wiadomo, że u ludzi, ekspozycja na inhibitory ACE w trakcie drugiego i trzeciego trymestru wywiera toksyczny wpływ na płód (obniżenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i na noworodka (niewydolność nerek, hipotensja, hiperkaliemia), (patrz punkt 5.3). Małowodzie, prawdopodobnie występuje w wyniku spadku czynności nerek płodu, może spowodować przykurcze kończyn, deformacje twarzoczaszki i hipoplastyczny rozwój płuc.

W przypadku narażenia płodu na inhibitory ACE w drugim trymestrze ciąży, zalecane jest przeprowadzenie ultrasonograficznego badania czynności nerek i czaszki. Dzieci, których matki przyjmowały inhibitory ACE powinny być uważnie obserwowane w kierunku hipotensji (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują na bardzo małe stężenie w mleku matki (patrz punkt 5.2). Mimo że stężenie to nie jest klinicznie istotne, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Enalapril Vitabalans podczas karmienia piersią wcześniaków i noworodków przez kilka pierwszych tygodni po porodzie, z powodu potencjalnego ryzyka oddziaływania na układ sercowo-naczyniowy i nerki oraz z powodu braku wystarczającego doświadczenia klinicznego. W przypadku starszych niemowląt można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Enalapril Vitabalans przez kobiety karmiące piersią, jeśli leczenie jest konieczne dla matki, a dziecko obserwowane jest ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Preparat Enalapril Vitabalans ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i

obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy i znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano w następujący sposób:

- / Bardzo często ($\geq 1/10$),
- / Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- / Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
- / Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
- / Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- / Nie znane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Doniesienia o działaniach niepożądanych występujących podczas stosowania enalaprylu obejmują:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

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

rzadko: neutropenia, obniżenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu, trombocytopenia, agranulocytoza, depresja szpiku kostnego, pancytopenia, limfadenopatia, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia endokrynologiczne:

Nie znana: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

niezbyt często: hipoglikemia (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia psychiczne:

często: depresja

niezbyt często: dezorientacja, bezsenność, niepokój

rzadko: koszmary senne, zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego :

często: bóle głowy

niezbyt często: senność, parestezje, zawroty głowy

Zaburzenia oka:

bardzo często: nieostre widzenie

Zaburzenia serca:

często: bóle w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, dusznica bolesna, tachykardia

niezbyt często: kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego*

Zaburzenia naczyńiowe:

bardzo często: zawroty głowy

często: hipotensja (włącznie z hipotensją ortostatyczną), omdlenie

niezbyt często: hipotensja ortostatyczna, incydent naczyniowo- mózgowy *, prawdopodobnie wtórny do znacznej hipotensji u pacjentów wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4)

rzadko: zespół Raynauda

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

bardzo często: kaszel

często: duszność

niezbyt często: wyciek z nosa, ból gardła, chrypka, skurcz oskrzeli / astma

rzadko: nacieki w płucach, nieżyt nosa, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych / eozynofilowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit:

bardzo często: nudności

często: biegunka, bóle brzucha, zmiany w odczuwaniu smaku

niezbyt często: niedrożność jelit, zapalenie trzustki, wymioty, niestrawność, zatwardzenie, anoreksja, podrażnienie żołądka, suchość w jamie ustnej, wrzód trawienny

rzadko: zapalenie jamy ustnej / owrzodzenia aftowe, zapalenie języka

bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

rzadko: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby – miąższowe lub cholestatyczne, martwica wątroby, zastój żółci (włącznie z żółtaczką)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

często: wysypka, nadwrażliwość / obrzęk naczynioruchowy: opisywano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i/lub krtani (patrz punkt 4.4)

niezbyt często: nadmierne pocenie się, świąd, pokrzywka, łysienie

rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, toksyczna martwica naskórka, pęcherzyca, rumień

Opisano zespół, który może obejmować niektóre lub wszystkie z następujących objawów: gorączka, zapalenie błon surowiczych, zapalenie naczyń, ból i/lub zapalenie mięśni, ból i/lub zapalenie stawów, dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał przeciwjądrowych, podwyższony wynik OB, eozynofilia i leukocytoza. Może wystąpić wysypka, 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: osłabienie

często: zmęczenie

niezbyt często: kurcze mięśni, uderzenia gorąca, szumy w uszne, złe samopoczucie, gorączka

Badania diagnostyczne:

często: hiperkaliemia, podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy

niezbyt często: podwyższenie stężenia mocznika we krwi, hiponatremia

rzadko: podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, podwyższenie stężenia bilirubiny w surowicy.

* W badaniach klinicznych częstość występowania była porównywalna w grupach placebo i grupach kontrolnych leczonych substancją aktywną.

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania enalaprylu u ludzi są ograniczone. Najbardziej charakterystycznym objawem przedawkowania opisanym do chwili obecnej jest ciężka hipotensja, rozpoczynająca się po około sześciu godzinach po zażyciu tabletek, której towarzyszy zablokowanie układu renina-angiotensyna i zamroczenie. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel. Stężenie enalaprylatu w surowicy po zażyciu 300 mg i 440 mg enalaprylu było odpowiednio 100- i 200-krotnie wyższe niż po zastosowaniu dawek terapeutycznych.

Zalecany sposób leczenia przedawkowania jest wlew dożylny roztworu soli fizjologicznej. W razie wystąpienia hipotensji, pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Można również rozważyć wlew angiotensyny II i/lub dożylne podania katecholamin, jeżeli leki te są dostępne. Jeżeli zażycie leku nastąpiło niedawno, należy podjąć działania mające na celu usunięcie maleinianu enalaprylu z przewodu pokarmowego (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie substancji absorbujących i siarczanu sodu). Enalaprylat można usunąć z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W bradykardii odpornej na leczenie wskazana jest czasowa stymulacja serca. Należy stale śledzić oznaki życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny, produkty proste. Kod ATC: C09A A02.

Enalapril Vitabalans jest solą maleinianową enalaprylu, pochodną dwóch aminokwasów, L-alaniny i L-proliny. Konwertaza angiotensyny (ACE) jest peptydylo-dipeptydazą, która katalizuje konwersję angiotensyny I do substancji presyjnej, angiotensyny II. Po absorpcji, enalapryl jest hydrolizowany do enalaprylatu, który hamuje ACE. Zahamowanie ACE prowadzi do obniżenia stężenia angiotensyny II w osoczu, co powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza (w wyniku zahamowania ujemnego sprzężenia zwrotnego uwalniania reniny) i zmniejszenie wydzielania aldosteronu.

ACE jest identyczna z kininazą II. Dlatego enalaprylat może również blokować rozkład bradykininy, peptydu o silnym działaniu wazodepresyjnym. Jednak rola, jaką odgrywa to w działaniu terapeutycznym preparatu Enalapril Vitabalans pozostaje do wyjaśnienia.

Mechanizm działania

Chociaż uważa się, że mechanizm obniżania ciśnienia krwi przez enalapryl polega głównie na supresji układu renina-angiotensyna-aldosteron, jednak enalapryl działa przeciwnadciśnieniowo nawet u pacjentów z nadciśnieniem przebiegającym z niskim poziomem reniny.

Działanie farmakodynamiczne

Podawanie enalaprylu pacjentom z nadciśnieniem prowadzi do obniżenia ciśnienia krwi zarówno w pozycji leżącej i jak i w pozycji stojącej, bez znaczącego przyspieszenia akcji serca.

Objawowa hipotensja związana z pozycją ciała zdarza się rzadko. U niektórych pacjentów pełny efekt

hipotensyjny może wymagać kilku tygodni terapii. Nagłe odstawienie enalaprylu nie wiąże się z gwałtownym wzrostem ciśnienia krwi.

Skuteczne zahamowanie ACE pojawia się zazwyczaj po 2 do 4 godzinach po doustnym podaniu pojedynczej dawki enalaprylu. Pojawienie się działania przeciwnadciśnieniowego obserwuje się zazwyczaj po upływie jednej godziny, a maksymalny efekt osiągany jest po 4 do 6 godzinach po podaniu leku. Czas działania jest zależny od dawki. Jednak, w przypadku dawek zalecanych wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe i hemodynamiczne utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

W badaniach hemodynamiki u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym, zmniejszeniu ciśnienia krwi towarzyszył spadek oporu tętnic obwodowych, wzrost pojemności minutowej serca oraz niewielka zmiana lub brak zmiany częstości akcji serca. Po podaniu enalaprylu następował wzrost przepływu nerkowego krwi, a filtracja kłębuszkowa pozostawała na niezmiennym poziomie. Nie stwierdzono zatrzymywania sodu lub wody. Jednak u pacjentów z niskim współczynnikiem filtracji kłębuszkowej przed leczeniem, współczynnik ten zazwyczaj wzrastał.

Krótkoterminowe badania kliniczne u pacjentów z chorobą nerek (z cukrzycą i bez cukrzycy), po podaniu enalaprylu obserwowano zmniejszenie albuminurii, wydalania IgG z moczem i białkomoczem. Po jednoczesnym podaniu z diuretykami tiazydowymi, działanie enalaprylu polegające na obniżaniu ciśnienia krwi jest co najmniej działaniem addycyjnym. Enalapryl może zmniejszać hipokaliemię wywołaną tiazydami lub jej zapobiegać.

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych glikozydami naparstnicy i lekami moczopędnymi, podanie doustne lub dożylnie enalaprylu powodowało spadek oporu obwodowego i ciśnienia krwi. Pojemność minutowa serca wzrosła, natomiast częstość akcji serca (zazwyczaj podwyższona u pacjentów z niewydolnością serca) uległa zmniejszeniu. Obniżało się również ciśnienie zaklinowania włóscinek płucnych. Tolerancja wysiłku fizycznego i stopień niewydolności serca, mierzony zgodnie z kryteriami New York Heart Association, uległy poprawie. Efekty te utrzymywały się podczas terapii przewlekłej. U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością serca, enalapryl opóźniał postępującą rozstrzeń / powiększenie i niewydolność serca, czego dowodem jest zredukowana objętość końcoworozkurczowa i końcowoskurczowa lewej komory i poprawa frakcji wyrzutowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne prowadzone na zasadzie podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo (SOLVD Prevention) obejmowało populację z bezobjawową dysfunkcją lewej komory (LVEF<35%). Randomizowano 4228 pacjentów do grup otrzymujących placebo (n=2117) lub enalapryl (n=2111). W grupie otrzymującej placebo, u 818 pacjentów wystąpiła niewydolność serca lub zgon (38,6%) w porównaniu z 630 pacjentami w grupie otrzymującej enalapryl (29,8%) (zmniejszenie ryzyka o 29%; 95% CI; 21 - 36%; p<0,001). 518 pacjentów w grupie otrzymującej placebo (24,5%) i 434 pacjentów w grupie otrzymującej enalapryl (20,6%) zmarło lub było hospitalizowanych z powodu wystąpienia nowej lub pogorszenia istniejącej niewydolności serca (redukcja ryzyka o 20%; 95% CI; 9 - 30%; p<0,001).

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne prowadzone na zasadzie podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo (SOLVD Treatment) obejmowało populację z objawową zastoinową niewydolnością serca spowodowaną dysfunkcją skurczową (frakcja wyrzutowa <35%). 2569 pacjentów otrzymujących rutynowe leczenie niewydolności serca zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo (n=1284) lub do grupy otrzymującej enalapryl (n=1285). W grupie otrzymującej placebo wystąpiło 510 zgonów (39,7%) a w grupie otrzymującej enalapryl wystąpiły 452 zgony (35,2%) (zmniejszenie ryzyka o 16%; 95% CI, 5 - 26%; p=0,0036). W grupie otrzymującej placebo wystąpiło 461 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu do grupy otrzymującej enalapryl, w której obserwowano 399 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (redukcja ryzyka o 18%, 95% CI, 6 - 28%, p<0,002), głównie z powodu zmniejszenia liczby zgonów spowodowanych postępującą niewydolnością serca (251 w grupie otrzymującej placebo w porównaniu z 209 w grupie otrzymującej enalapryl, redukcja ryzyka o 22%, 95% CI, 6 - 35%). Mniej pacjentów zmarło lub było hospitalizowanych z powodu pogorszenia niewydolności serca (736 w grupie otrzymującej placebo i 613 w grupie otrzymującej enalapryl, redukcja ryzyka 26%; 95% CI, 18 -

34%; $p < 0,0001$). Ogółem badanie SOLVD wykazało, że u pacjentów z dysfunkcją lewej komory, enalapryl zmniejszał ryzyko zawału mięśnia sercowego o 23% (95% CI, 11 – 34%; $p < 0,001$) oraz zmniejszał ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej o 20% (95% CI, 9 – 29%; $p < 0,001$).

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

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania enalaprylu u dzieci w wieku powyżej 6 lat z nadciśnieniem są ograniczone. Badaniem klinicznym objęto 110 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 6 do 16 lat o wadze ciała ≥ 20 kg i filtracji kłębuszkowej >30 ml/min./ $1,73$ m². Pacjenci, którzy ważyli <50 kg otrzymywali 0,625, 2,5 lub 20 mg enalaprylu na dobę, a pacjenci, o wadze ≥ 50 kg otrzymywali 1,25, 5 lub 40 mg enalaprylu na dobę. Podawanie enalaprylu raz na dobę obniżyło ciśnienie krwi w sposób zależny od dawki. Działanie nadciśnieniowe enalaprylu zależne od dawki obserwowane było we wszystkich podgrupach (wiek, skala Tannera, płeć, rasa). Jednak najniższe badane dawki, 0,625 mg i 1,25 mg, odpowiadające średniej dawce wynoszącej 0,02 mg/kg raz na dobę, nie wywierały dostatecznego efektu antyhipertensyjnego. Maksymalna badana dawka wynosiła 0,58 mg/kg (do 40 mg) raz na dobę. Profil występowania działań niepożądanych u dzieci nie różni się od obserwowanego u dorosłych pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, enalapryl jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu jednej godziny. Na podstawie ilości wykrywanych w moczu, oceniono, że stopień absorpcji enalaprylu po doustnym podaniu tabletki enalaprylu wynosi około 60%. Pokarm nie wpływa na absorpcję enalaprylu po podaniu doustnym.

Enalapryl, po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu hydrolizowany do enalaprylatu, silnego inhibitora konwertazy angiotensyny. Maksymalne stężenie enalaprylatu w surowicy pojawia się po około 4 godzinach po podaniu doustnym tabletki enalaprylu. Efektywny okres półtrwania enalaprylatu po podaniu wielokrotnych dawek enalaprylu wynosi 11 godzin. U osób badanych z prawidłową czynnością nerek, stan stacjonarny stężenia enalaprylatu w surowicy osiągnęto po 4 dniach leczenia.

Dystrybucja

W zakresie stężeń terapeutycznych wiązanie enalaprylatu z białkami osocza ludzkiego nie przekracza 60%.

Metabolizm

Brak dowodów na istnienie innych szlaków metabolicznych enalaprylu, poza konwersją do enalaprylatu.

Eliminacja

Wydalanie enalaprylatu następuje głównie przez nerki. Głównymi związkami występującymi w moczu są enalaprylat, stanowiący blisko 40% dawki oraz enalapryl w postaci niezmienionej (około 20%).

Niewydolność nerek

Narażenie na enalapryl i enalaprylat zwiększa się u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 40 – 60 ml/min), wartości AUC (pole pod krzywą) dla enalaprylatu w stanie stacjonarnym były dwukrotnie wyższe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek po podaniu 5 mg leku raz na dobę. W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), wartość AUC wzrosła około 8-krotnie. Przy tym stopniu niewydolności nerek, efektywny okres półtrwania enalaprylatu po podaniu wielokrotnych dawek maleinianu enalaprylu jest przedłużony, a stan stacjonarny jest opóźniony (patrz punkt 4.2).

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

Dzieci i młodzież

Badanie farmakokinetyki po podaniu wielokrotnych dawek przeprowadzono u 40 chłopców i dziewczynek z nadciśnieniem w wieku od 2 miesięcy do 16 lat, którzy otrzymywali doustną dobową dawkę wynoszącą od 0,07 do 0,14 mg/kg maleinianu enalaprylu. Nie było większych różnic w zakresie farmakokinetyki enalaprylatu u dzieci w porównaniu z danymi historycznymi dotyczącymi dorosłych. Dane wskazują na wzrost AUC (w przeliczeniu na masę ciała) wraz z wiekiem; jednak, wzrostu AUC nie obserwuje się, gdy dawka jest przeliczana na powierzchnię ciała. W fazie stacjonarnej, średni efektywny okres półtrwania enalaprylatu wyniósł 14 godzin.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg 5 kobietom po porodzie, średnie maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wynosiło 1,7 µg/l (0,54 do 5,9 µg/l) po 4-6 godzinach od podania. Średnie maksymalne stężenie enalaprylatu wynosiło 1,7 µg/l (1,2 do 2,3 µg/l); wartości maksymalne występowały w różnym czasie w ciągu 24 godzin. Na podstawie danych dotyczących maksymalnego stężenia w mleku oszacowano, że maksymalne spożycie przez dzieci karmione piersią wynosi 0,16% dawki przyjmowanej przez matkę w przeliczeniu na masę ciała. U kobiety przyjmującej enalapryl doustnie w dawce 10 mg na dobę przez 11 miesięcy, maksymalne stężenie enalaprylu w mleku wyniosło 2 µg/l po 4 godzinach od przyjęcia dawki, a maksymalne stężenie enalaprylatu wyniosło 0,75 µg/l po 9 godzinach od przyjęcia dawki. Całkowite stężenie enalaprylu i enalaprylatu w mleku oznaczane w ciągu 24 godzin wynosiło odpowiednio 1,44 µg/l i 0,63 µg/l. Stężenie enalaprylatu w mleku było niewykrywalne (<0,2 µg/l) po 4 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki enalaprylu wynoszącej 5 mg u 1 matki i 10 mg u 2 matek; stężenie enalaprylu nie zostało określone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne na podstawie rutynowych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego nie wykazały specjalnego zagrożenia dla ludzi. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję sugerują, że enalapryl nie wywiera wpływu na płodność u szczurów i nie wykazuje działania teratogenne. W badaniu, w którym samicom szczura podawano lek przed zapłodnieniem i podczas ciąży, w okresie laktacji stwierdzano większą częstość zgonów potomstwa. Wykazano, że związek przechodzi przez barierę łożyskową i jest wydzielany z mlekiem matki. Wykazano również, że inhibitory konwertazy angiotensyny mają działanie fetotoksyczne (są przyczyną wad rozwojowych i/lub śmierci płodów), gdy są podawane w drugim lub trzecim trymestrze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Powidon K-29/32
Sodu wodorowęglan
Magnezu stearynian
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28, 30, 56, 60, 98, 100 tabletek w blistrze.
Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINLANDIA
Tel.: +358 (3) 615600
Telefaks: +358 (3) 6183130

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16234

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.12.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.02.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.03.2019