

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Enalapril Vitabalans 5 mg tablete  
Enalapril Vitabalans 10 mg tablete  
Enalapril Vitabalans 20 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg, 10 mg, ali 20 mg enalaprilijevega maleata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Enalapril Vitabalans 5 mg: tablete so bele, okrogle, ploščate, z zarezo na eni strani. Premer je 8 mm.

Enalapril Vitabalans 10 mg: tablete so rdečkasto-rjave, okrogle, ploščate, z zarezo na eni strani. Premer je 8 mm.

Enalapril Vitabalans 20 mg: tablete so svetlo oranžne, okrogle, ploščate, z zarezo na eni strani. Premer je 8 mm.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje hipertenzije.
- Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.
- Preprečevanje simptomatskega srčnega popuščanja pri asimptomatičnih bolnikov z disfunkcijo levega ventrikla (iztisna frakcija < 35 %), glejte poglavje 5.1.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Odmerek je individualen glede na bolnikov profil in odzivnost krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

##### Hipertenzija

Začetni odmerek je 5 – 20 mg (največ) glede na resnost hipertenzije in klinični status bolnika (glejte spodaj). Enalapril se jemlje enkrat dnevno. Pri blagi hipertenziji je priporočeni začetni odmerek 5 – 10 mg. Bolniki z močno aktiviranim reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskim sistemom (*npr.* renovaskularna hipertenzija, pomanjkanje vode in/ali soli, srčna dekompenzacija ali huda hipertenzija) lahko doživijo močen padec krvnega tlaka po začetnem odmerku. Pri teh bolnikih je priporočeni začetni odmerek 5 mg ali manj in začetek zdravljenja mora biti pod zdravniškim nadzorom.

Zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov pred začetkom zdravljenja z enalaprilom lahko povzroči zmanjšanje volumna in nevarnost za hipotenzijo. Priporočeni začetni odmerek je 5 mg ali manj. Če je

mogoče, je potrebno zdravljenje z diuretikom prekiniti 2-3 dni pred začetkom zdravljenja z enalaprilom. Priporoča se spremljanje ledvičnega delovanja in koncentracije kalija v serumu.

Običajni vzdrževalni odmerek je 20 mg dnevno. Največji vzdrževalni odmerek je 40 mg dnevno.

#### Srčno popuščanje/asimptomatska disfunkcija levega prekata

Za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja se enalapril ponavadi uporablja v kombinaciji z diuretiki in, kjer je to primerno, z blokatorji receptorjev beta ali z digitalisom. Začetni odmerek zdravila Enalapril Vitabalans za bolnike s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko disfunkcijo levega prekata je 2,5 mg, pri tem pa je treba skrbno opazovati začetni učinek zdravila na krvni tlak. Bolnikom, ki nimajo simptomatske hipotenzije ali tistim, pri katerih je bila ta po začetku zdravljenja srčnega popuščanja uspešno odpravljena z zdravilom Enalapril Vitabalans, se odmerek postopno povečuje do običajnega vzdrževalnega odmerka 20 mg enkrat na dan ali razdeljenem na dva odmerka, odvisno od tega, kako se bolnik odziva. Priporočljivo je, da se odmerek postopno titrira v obdobju dveh do štirih tednov. Največji dnevni odmerek je 40 mg, razdeljen na dva odmerka.

Priporočeno postopno titriranje odmerkov enalapрила pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali asimptomatsko disfunkcijo levega prekata:

<b>Teden</b>	<b>Odmerek (mg/dan)</b>
1. teden	1. do 3. dan: 2,5 mg/dan* v enkratnem odmerku 4. do 7. dan: 5 mg/dan, razdeljen na dva odmerka
2. teden	10 mg/dan v enkratnem odmerku ali razdeljen na dva odmerka
3. in 4. teden	20 mg/dan v enkratnem odmerku ali razdeljen na dva odmerka

\*Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali bolnikih, ki jemljejo diuretike (glejte poglavje 4.4).

Pred začetkom zdravljenja z enalaprilom in med njim je treba skrbno spremljati krvni tlak in ledvično delovanje (glejte poglavje 4.4), ker so poročali o hipotenziji in (bolj redko) o posledični ledvični odpovedi. Pred začetkom zdravljenja z enalaprilom je treba, če je mogoče, bolnikom, ki se zdravijo z diuretiki, odmerek zmanjšati. Pojav hipotenzije po začetnem odmerku ne pomeni, da se bo hipotenzija pojavila med dolgotrajnim zdravljenjem z enalaprilom in ne preprečuje nadaljnje uporabe zdravila. Med zdravljenjem je treba spremljati delovanje ledvic in koncentracijo kalija v serumu.

#### Odmerjanje pri insuficienci ledvic

Pri bolnikih z insuficienco ledvic naj bodo med posameznimi odmerki enalapрила daljši presledki in/ali manjši odmerki.

<b>Kreatiniski očistek (CrCL) v ml/min</b>	<b>Začetni odmerek v mg/dan</b>
30 < CrCL < 80 ml/min	5-10 mg
10 < CrCL < 30 ml /min	2.5 mg
CrCL ≤ 10 ml/min	2,5 mg na dializni dan*

\*Glejte poglavje 4.4 – Hemodializni bolniki. Enalaprilat se med dializo izloči iz organizma. V tistih dneh, ko bolniki nimajo dialize, je treba odmerek prilagoditi odzivnosti njihovega krvnega tlaka.

#### Uporaba pri starejših bolnikih

Odmerjanje enalapрила pri starejših bolnikih je treba prilagoditi njihovem delovanju ledvic (glejte poglavje 4.4 – Okvarjeno delovanje ledvic).

#### Pediatrična populacija

Izkušnje iz kliničnih raziskav o uporabi enalapрила pri otrocih s hipertenzijo so omejene (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2). Odmerek za bolnike, ki lahko pogoltnejo tableto, naj bo individualno prilagojen glede na bolnikov profil in odzivnost krvnega tlaka. Za bolnike s telesno maso od 20 kg do 50 kg je priporočeni začetni odmerek 2,5 mg, za tiste s telesno maso 50 kg in več pa 5 mg enkrat dnevno. Odmerjanje prilagajamo glede na bolnikove potrebe. Največji priporočeni odmerek za bolnike s telesno maso od 20 kg do 50 kg je 20 mg na dan, za tiste s telesno maso 50 kg in več pa 40 mg na dan (glejte poglavje 4.4).

Enalapril ni priporočljiv za zdravljenje novorojenčkov in otrok z glomerulno filtracijo, manjšo od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ker o zdravljenju tovrstnih bolnikov ni nobenih podatkov.

#### Način uporabe

Pot uporabe: za peroralno uporabo.

Hrana ne vpliva na absorpcijo enalapрила.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1 ali za druge zaviralce angiotenzinske konvertaze,
- anamneza angioedema v povezavi z jemanjem drugih zaviralcev angiotenzinske konvertaze,
- dedni ali idiopatični angioedem,
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Enalapрила se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- Sočasna uporaba zdravila Enalapril Vitabalans in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo pojavi redko. Hipotenzija se lahko pogosteje pojavi pri bolnikih s hipertenzijo, ki so v stanju hipovolemije zaradi npr. zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Opazili so pojav simptomatske hipotenzije pri bolnikih s srčnim popuščanjem, povezane z okvaro ledvičnega delovanja ali brez nje. Pogosteje se pojavi pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki jemljejo velike odmerke diuretikov zanke, hiponatriemijo ali okvaro delovanja ledvic. Te bolnike je treba na začetku zdravljenja nadzorovati, prav tako pa je nadzor potreben tudi pri spreminjanju odmerka enalapрила in/ali diuretika. Enako je treba nadzorovati tudi bolnike z ishemično srčno ali možgansko-žilno boleznijo, ker preveliko zmanjšanje krvnega tlaka pri teh bolnikih lahko povzroči srčni infarkt ali možgansko kap.

V primeru pojava hipotenzije je treba bolnika položiti v ležeč položaj in mu po potrebi aplicirati infuzijo fiziološke raztopine natrijevega klorida. Pojav prehodne hipotenzije ni kontraindikacija za nadaljnje odmerke, ki jih je običajno mogoče brez težav dajati po tem, ko se je zaradi povečanja volumna plazme krvni tlak povečal.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se med zdravljenjem z enalaprilom lahko pojavi dodatno znižanje krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovan in ponavadi zaradi njega zdravljenja ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, je treba zmanjšati odmerek in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom in/ali enalaprilom.

### Zožitev aortne ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot vse vazodilatatorje je treba tudi zaviralce angiotenzinske konvertaze uporabljati posebej previdno pri bolnikih z zaporo v iztoku iz levega prekata. Izogibati se je treba uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze pri kardiogenem šoku in hemodinamsko pomembno zaporo.

### Okvarjeno delovanje ledvic

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek <80 ml/min) je treba začetni odmerki enalapril prilagoditi kreatininskemu očistku (glejte poglavje 4.2) in šele nato bolnikovemu odzivu na zdravljenje. Pri teh bolnikih je redno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina del normalne zdravniške prakse.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali že obstoječo boleznijo ledvic, vključno z zožitvijo ledvične arterije, so med zdravljenjem z enalaprilom poročali o ledvični odpovedi. Če je pravočasno ugotovljena in je zdravljenje ustrezno, je ponavadi reverzibilna.

Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih, brez očitne predhodne ledvične bolezni, ki so jemali enalapril hkrati z diuretikom, sta se zvečali vrednosti sečnine in kreatinina v krvi. V tem primeru je treba zmanjšati odmerki enalapril in/ali ukiniti diuretik. Pri tem je treba upoštevati tudi možnost zožitve ledvične arterije (glejte poglavje 4.4 – Renovaskularna hipertenzija).

### Renovaskularna hipertenzija

Tveganje za hipotenzijo in okvaro delovanja ledvic med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze je povečano pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije ene same delujoče ledvice. Poslabšanje delovanja ledvic se lahko kaže tudi z majhnimi spremembami koncentracij kreatinina v serumu. Te bolnike je treba na začetku zdravljenja nadzorovati, zdravljenje začeti z majhnim odmerkom, odmerki previdno titrirati in med zdravljenjem spremljati delovanje ledvic.

### Presaditev ledvic

O zdravljenju z enalaprilom bolnikov, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, ni izkušenj. Zdravljenje z enalaprilom zato ni priporočljivo.

### Okvarjeno delovanje jeter

Med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze se redko lahko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Vzrok nastanka tega sindroma ni dokončno pojasnjen. Če se med zdravljenjem z zaviralcem angiotenzinske konvertaze pojavi zlatenica ali izrazito povečane vrednosti jetrnih encimov, je treba zdravljenje takoj prekiniti in bolnika skrbno pregledati.

### Nevtropenija/agranulocitoza

Poročali so o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji, ki so se pojavile med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih zapletov, je nevtropenija redka. Enalapril je treba zelo previdno dajati bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, med sočasnimi imunosupresivnim zdravljenjem, med zdravljenjem z alopurinolom ali prokainamidom ali kombinacijo teh zapletenih dejavnikov, zlasti če imajo že obstoječo okvaro ledvičnega delovanja. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resne okužbe, ki se včasih ne odzovejo na intenzivno antibiotično zdravljenje. Med zdravljenjem teh bolnikov z enalaprilom je treba občasno spremljati število levkocitov in bolnike poučiti, naj zdravniku sporočijo pojav kateregakoli znaka okužbe.

### Preobčutljivost/angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze so poročali o pojavu angioedema obraza, udov, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla. To se lahko zgodi kadarkoli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje z enalaprilom takoj prekiniti in bolnikovo stanje skrbno nadzorovati, dokler ne izginejo vsi simptomi. Bolnika se lahko odpusti šele, ko izginejo vsi simptomi. Tudi v primerih, kjer se pojavi le otekanje

jezika, brez obstrukcije dihalnih poti, lahko bolniki potrebujejo daljše opazovanje, ker zdravljenje z anitihistaminiki in kortikosteroidi lahko ni zadovoljivo.

Zelo redko so poročali o smrtnih primerih, zaradi angioedema povezanega z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih z angioedemom jezika, glotisa ali grla se bo po vsej verjetnosti pojavila obstrukcija dihalnih poti, še posebej pri tistih z anamnezo kirurških posegov na dihalnih poteh. Pri angioedemu jezika, glotisa ali grla, kjer se lahko pojavi obstrukcija dihalnih poti, je treba takoj začeti s primernim zdravljenjem, ki lahko vključuje subkutano injiciranje raztopine adrenalina 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) in/ali ukrepe za zagotovitev prehodnosti dihalnih poti.

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku enalapila. Zdravljenja s enalaprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotriila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Pri bolnikih črne rase, ki so prejeli zaviralce angiotenzinske konvertaze, so poročali o večji incidenci angioedema v primerjavi z bolniki drugih ras.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni povezan z uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze, se nevarnost njegovega pojava med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze poveča (glejte poglavje 4.3).

#### Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo na kožekrilce

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze, so se med desenzibilizacijo na strup kožekrilcev redko pojavile življenjsko nevarne, anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze, pred vsako desenzibilizacijo.

#### Anafilaktoidne reakcije med LDL aferezo

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so se med zdravljenjem z aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom redko pojavile življenjsko nevarne, anafilaktoidne reakcije. Izognili so se jim tako, da so pred vsako aferezo začasno prekinili zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze.

#### Bolniki na hemodializi

Poročali so o anafilaktoidnih reakcijah pri bolnikih, ki so se zdravili z dializo z visokoprepustnimi membranami (npr. AN 69®) in hkrati z zaviralci angiotenzinske konvertaze. Pri teh bolnikih je potrebno razmisliti o uporabi dializne membrane drugačne vrste ali antihipertenziva iz druge skupine.

#### Hipoglikemija

Bolnikom s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom, je treba svetovati naj skrbno spremljajo hipoglikemijo, v prvih nekaj mesecih sočasnega zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze (glejte poglavje 4.5).

#### Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze se lahko pojavi neproduktiven, vztrajen kašelj, ki po prekinitvi zdravljenja mine. Upoštevati ga je treba v diferencialni diagnozi kašlja.

#### Kirurgija/anestezija

Pri bolnikih med večjim kirurškim posegom in pri tistih, ki med anestezijo dobivajo sredstvo, ki povzroča hipotenzijo, enalapril zaradi kompenzacijskega sproščanja renina lahko zavre tvorbo angiotenzina II. Če se hipotenzija pojavi in se smatra, da je nastala kot posledica opisanega mehanizma, se lahko korigira tako, da povečamo količino tekočine v obtoku.

### Hiperkaliemija

Med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno z enalaprilom, so pri nekaterih bolnikih opazili povečano koncentracijo kalija v krvi. Tveganje za hiperkaliemijo je večje pri bolnikih z ledvično insuficienco, s slabšim delovanjem ledvic, ki so starejši (> 70 let), s sladkorno boleznijo, s sočasnimi dogodki, še posebej z dehidracijo, akutno srčno dekompenzacijo, metabolno acidozo in pri sočasnem zdravljenju z diuretiki, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), jemanju nadomestkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij; pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, katera lahko povzročijo zvečano koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin). Uporaba nadomestkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, še posebej pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, lahko vodi v pomembno povečanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasno jemanje enalapila in zgoraj naštetih zdravil potrebno, je priporočljiva previdnost in pogosto spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

### Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagoniste aldosterona ali antagoniste angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

### Litij

Sočasno jemanje litija in enalapila na splošno ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

### Pediatrična populacija

Izkušnje o učinkovitosti in varnosti enalapila pri otrocih s hipertenzijo, starejših od 6 let, so omejene, izkušenj z zdravljenjem pri drugih indikacijah pa ni. Razpoložljivi farmakokinetični podatki za otroke, starejše od 2 mesecev, so omejeni (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2). Enalapril pri otrocih je priporočljiv samo za zdravljenje hipertenzije in ne drugih indikacij.

Enalapril ni priporočljiv za zdravljenje novorojenčkov in otrok z glomerulno filtracijo, manjšo od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ker o zdravljenju teh skupin bolnikov ni nobenih podatkov (glejte poglavje 4.2).

### Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### Etnične razlike

Tako kot vsi zaviralci angiotenzinske konvertaze je tudi enalapril v zmanjševanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase manj učinkovit kot pri bolnikih drugih ras, verjetno zaradi večje prevalence stanj z majhno koncentracijo renina v črni populaciji s hipertenzijo.

### Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo

ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

##### Diuretiki, ki zadržujejo kalij, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Zaviralci ACE zmanjšujejo izgubo kalija, ki jo povzročijo diuretiki. Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s enalaprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi enalaprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija enalaprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

##### Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

##### Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

##### Diuretiki (tiazidi ali diuretiki zanke)

Zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov pred začetkom zdravljenja z enalaprilom lahko povzroči zmanjšanje volumna in poveča tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivni učinek se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, s povečanjem volumna ali z vnosom soli ali z uvedbo zdravljenja z majhnim odmerkom enalaprila (glejte poglavje 4.2).

##### Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča antihipertenzivni učinek enalaprila. Sočasno jemanje nitroglicerina in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko dodatno zniža krvni tlak.

##### Litij

Poročali so o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in njegovih toksičnih učinkov med sočasnim zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov z zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko še dodatno poveča koncentracije litija v serumu in nevarnost njegovih toksičnih učinkov. Sočasno jemanje enalaprila in litija ni priporočljivo. Če se izkaže, da se zdravljenju s to kombinacijo ni mogoče izogniti, je treba skrbno spremljati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

##### Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki

Pri sočasnem jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze in določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov se lahko pojavi dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

#### Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

Opazili so aditivni učinek nesteroidnih protivnetnih zdravil (vključno z zaviralci COX-2) in zaviralcev angiotenzinske konvertaze na povečanje koncentracije kalija v serumu, kar lahko vpliva na poslabšano delovanja ledvic. Ti učinki so ponavadi reverzibilni. Redko se lahko pojavi akutna ledvična odpoved, predvsem pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic npr. pri starejših ali dehidriranih bolnikih, vključno s tistimi, ki so zdravljeni z diuretiki. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani in potrebno je razmisliti o spremljanju ledvične funkcije po začetku kombiniranega zdravljenja, in nato v rednih presledkih.

#### Zlato

Redko so poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi, ki vključujejo zardevanje obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo) pri sočasnem zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno z enalaprilom, in zlatom v injekcijski obliki (natrijev aurotiomalat).

#### Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

#### Antidiabetiki

Epidemiološke raziskave so pokazale, da sočasno jemanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze in antidiabetičnih zdravil (inzulina, peroralnih antidiabetikov) lahko povzroči zvečan učinek na zmanjšanje glukoze v krvi in s tem z nevarnostjo za hipoglikemijo. Verjetnost tega pojava je večja v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### Alkohol

Alkohol poveča hipotenzivni učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

#### Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in blokatorji receptorjev beta

Sočasno zdravljenje z enalaprilom in acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitikov in blokatorjev receptorjev beta je varno.

#### Alopurinol, imunosupresanti in prokainamid

Sočasno zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze zveča nevarnost za leukopenijo.

#### Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
---

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z



zaviralcem ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zdravljenju z zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnijo, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Oligohidramnij, do katerega lahko pride pri materi, domnevno lahko zmanjša delovanje ledvic pri plodu in tako povzroči kontrakturo okončin, kraniofacialne deformacije in hipoplazijo pljuč.

V primeru izpostavljenosti zaviralcu ACE od drugega ali tretjega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Dojenje

Omejeni podatki kažejo na zelo majhne koncentracije v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav te koncentracije kot kaže niso klinično pomembne, uporaba zdravila Enalapril Vitabalans med dojenjem nedonošenčkov in v prvih tednih po rojstvu, ni priporočljiva, zaradi domnevne nevarnosti za kardiovaskularne in renalne učinke in ker ni na voljo dovolj kliničnih izkušenj. V primeru starejšega otroka, lahko razmislimo o uporabi zdravila Enalapril Vitabalans pri doječi materi, če je zdravljenje za mater nujno in se otroka opazuje za kakršnekoli neželene učinke.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanja s stroji**

Zdravilo Enalapril Vitabalans ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri vožnji vozil ali upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Klasifikacija pogostnosti neželenih učinkov je naslednja:

- zelo pogosti:  $\geq 1/10$ ,
- pogosti:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ,
- občasni:  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ,
- redki:  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ,
- zelo redki:  $< 1/10.000$ ,
- neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih povezanih z enalaprilom:

##### Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

občasni: anemija (vključno z aplastično in s hemolitično)

redki: nevtropenija, zmanjšan hemoglobin, zmanjšan hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija kostnega mozga, pancitopenija, limfadenopatija, avtoimunske bolezni

##### Bolezni endokrinega sistema:

neznana: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

##### Presnovne in prehranske motnje:

občasni: hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)

##### Psihiatrične motnje:

pogosti: depresija

občasni: zmedenost, nespečnost, živčnost,

redki: nenavadne sanje, motnje spanja

#### Bolezni živčevja:

pogosti: glavobol  
občasni: somnolenca, parestezije, vrtoglavica

#### Očesne bolezni:

zelo pogosti: zamegljen vid

#### Srčne bolezni:

pogosti: bolečina v prsih, motnje ritma, angina pectoris, tahikardija  
občasni: palpitanje, miokardni infarkt\*

#### Žilne bolezni:

zelo pogosti: omotica  
pogosti: hipotenzija (vključno z ortostatsko hipotenzijo), sinkopa  
občasni: ortostatska hipotenzija, možganska kap\*, verjetno zaradi čezmerne hipotenzije pri visoko ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)  
redki: Raynaudov fenomen

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

zelo pogosti: kašelj  
pogosti: dispneja  
občasni: rinoreja, vneto grlo, hripavost, bronhospazem/astma  
redki: pljučni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica

#### Bolezni prebavil:

zelo pogosti: navzea  
pogosti: driska, bolečine v trebuhu, sprememba okusa  
občasni: ileus, pankreatitis, bruhanje, dispepsija, zaprtje, anoreksija, vnetje želodca, suha usta, peptična razjeda  
redki: stomatitis/aftozne ulceracije, glositis  
zelo redki: angioedem črevesja

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

redki: jetrna odpoved, hepatitis – hepatocelični ali holestazni, hepatitis vključno z nekrozo, holestaza (vključno z zlatenico)

#### Bolezni kože in podkožja:

pogosti: izpuščaj, preobčutljivost/angionevrotični edem: poročali so o angionevrotičnem edemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4)  
občasni: potenje, pruritus, koprivnica, alopecija  
redki: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritrodermija

Poročali so o kompleksnem simptomu, ki lahko vključuje nekatere ali vse navedene neželene učinke: povišana telesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgiya/artritis, povečanje titra protijedrnih protiteles (ANA), pospešena sedimentacija eritrocitov, eozinofilija in levkocitoza. Lahko se pojavijo izpuščaj, preobčutljivost na svetlobo ali drugi dermatološki znaki.

#### Bolezni sečil:

občasni: okvarjeno ledvično delovanje, ledvična odpoved, proteinurija  
redki: oligurija

#### Motnje reprodukcije in dojk:

občasni: impotenca

redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

zelo pogosti: astenija

pogosti: utrujenost

občasni: mišični krči, vročinski oblivi, tinitus, splošna telesna oslabelost, povišana telesna temperatura

Preiskave:

pogosti: hiperkaliemija, povečana koncentracija kreatinina v serumu;

občasni: povečana koncentracija sečnine v serumu, hiponatriemija;

redki: povečana aktivnost jetrnih encimov, povečan bilirubin v serumu.

\*Stopnja pojavnosti v kliničnih preskušanjih je primerljiva s tistimi v placebo in aktivnimi kontrolnimi skupinami.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju enalaprilata pri ljudeh so omejeni. Najpomembnejša znaka prevelikega odmerka sta izrazita hipotenzija, ki se pojavi po okrog šestih urah prevelikega odmerjanja in je povezana z zaviranjem sistema renin-angiotenzin-aldosteron, ter stupor. Simptomi uporabe prevelikega odmerka zaviralcev ACE lahko vključujejo cirkulacijski šok, motnje ravnovesja elektrolitov, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotičnost, razburjenost in kašelj. Po zaužitju 300 mg in 440 mg enalaprilata so poročali o sto- do dvestokrat večjih serumskih vrednosti enalaprilata od tistih po zaužitju terapevtskih odmerkov.

Po prevelikem odmerjanju je priporočljivo intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je potrebno bolnika postaviti v položaj za šok. Če je na voljo, je koristno tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali kateholaminov. Če od zaužitja prevelike količine zdravila ni minilo preveč časa, izvajamo ukrepe za preprečevanje absorpcije (npr. bruhanje, izpiranje želodca, dajanje adsorbentov in natrijevega sulfata). Enalaprilat se lahko iz sistemskega krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z rezistentno bradikardijo vstavimo srčni spodbujevalnik. Redno je treba spremljati bolnikove življenjske znake, koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09AA02.

Enalapril Vitabalans je enalaprilova maleatna sol, derivat dveh aminokislin: L-alanina in L-prolina. Encim angiotenzinska konvertaza (ACE) je peptidil dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, ta pa zvišuje krvni tlak. Enalapril se po absorpciji hidrolizira v enalaprilat, ki zavira angiotenzinsko konvertazo. Posledica zaviranja angiotenzinske konvertaze je zmanjšanje plazemske koncentracije angiotenzina II, kar vpliva na povečanje plazemske reninske aktivnosti (zaradi odstranitve negativne povratne zveze pri sproščanju renina) in zmanjša izločanje aldosterona.

Angiotenzinska konvertaza je istovetna z encimom kinaza II, zato lahko enalapril zavira tudi razgrajevanje bradikinina, ki je močan vazopresorni peptid. Terapevtska učinkovitost tega delovanja zdravila Enalapril Vitabalans pa še ni povsem jasna.

#### Mehanizem delovanja

Čeprav je mehanizem delovanja, s pomočjo katerega enalapril znižuje krvni tlak, verjetno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, ki ima najpomembnejšo vlogo pri uravnavanju krvnega tlaka, je enalapril učinkovit antihipertenziv tudi pri bolnikih z majhno vrednostjo renina.

#### Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo enalapril, se zniža krvni tlak, merjen sede in stoje, hitrost srčnega utripa pa se ne poveča.

Simptomatska ortostatska hipotenzija ni pogosta. Pri nekaterih bolnikih se krvni tlak zniža na optimalno raven šele po več tednih zdravljenja. Zaradi nenadnega prenehanja jemanja enalapрила se krvni tlak ne zviša hitro.

Učinkovito zaviranje ACE se ponavadi pojavi dve do štiri ure po peroralnem zaužitju posameznega odmerka enalapрила. Krvni tlak se začne običajno zmanjševati v prvi uri, najmanjši pa je čez štiri do šest ur. Trajanje učinka je odvisno od odmerka. Pri bolnikih, ki so jemali priporočene odmerke, sta antihipertenzivni in hemodinamični učinek trajala najmanj 24 ur.

V hemodinamičnih raziskavah je pri bolnikih z esencialno hipertenzijo zmanjšanje krvnega tlaka spremljalo zmanjšanje perifernega arterijskega upora in povečanje minutnega volumna srca, srčni utrip pa se je spremenil le malo ali pa sploh ne. Med uporabo enalapрила se je povečal ledvični krvni pretok, hitrost glomerulne filtracije pa se ni spremenila. Zastajanja natrija ali vode ni bilo opaziti. Kljub temu pa se je pri bolnikih, ki so imeli pred začetkom zdravljenja počasno glomerulno filtracijo, zastajanje natrija ali vode ponavadi povečalo.

V krajših kliničnih raziskavah so pri bolnikih z ledvično boleznijo in s sladkorno boleznijo ali brez nje ugotovili, da se je po jemanju enalapрила zmanjšalo izločanje albumina, IgG in celotnih beljakovin v urin. Med sočasnim zdravljenjem z enalaprilom in s tiazidnimi diuretiki se učinek na znižanje krvnega tlaka sešteva. Enalapril lahko zmanjša ali prepreči hipokaliemijo zaradi uporabe tiazidnih diuretikov.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki jemljejo digitalis in diuretike, se med zdravljenjem s peroralnim ali injekcijskim enalaprilom zmanjša periferni upor in krvni tlak. Srčni minutni volumen se poveča, medtem ko se frekvenca zmanjša (ta je pri bolnikih s srčnim popuščanjem ponavadi povečana). Zagoditveni tlak v pljučnih kapilarah se zmanjša. Zdravljenje z enalaprilom izboljša funkcijski razred delovanja srca po klasifikaciji NYHA (New York Heart Association) in toleranco za obremenitve. Učinka se vzdržujeta ves čas dolgotrajnega zdravljenja. Pri bolnikih z blagim ali zmernim srčnim popuščanjem enalapril upočasni napredujočo dilatacijo/povečanje srca in srčno popuščanje, kar se kaže kot zmanjšanje prostornine levega prekata, diastolične in sistolične prostornine in povečanje iztisnega deleža.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V multicentrični, randomizirani, dvojno-slepi, s placebom kontrolirani študiji (SOLVD Preventivna študija) so preiskovali populacijo z asimptomatsko disfunkcijo levega ventrikla (LVEF<35%). 4228 bolnikov, ki so prejeli placebo (n=2117) ali enalapril (n=2111), je bilo randomiziranih. V placebo skupini, je imelo 818 bolnikov srčno popuščanje ali so umrli (38,6%), v primerjavi s 630 v enalaprilski skupini (29,8%)

(zmanjšanje tveganja: 29%; 95% CI; 21-36%;  $p < 0,001$ ). 518 bolnikov v placebo skupini (24,5%) in 434 bolnikov v enalaprilski skupini (20,6%) je umrlo ali so bili hospitalizirani zaradi novo nastalega srčnega popuščanja ali poslabšanja srčnega popuščanja (zmanjšanje tveganja 20%; 95% CI; 9 - 30%;  $p < 0,001$ ).

V multicentrični, randomizirani, dvojno-slepi, s placebom kontrolirani študiji (SOLVD študija zdravljenja) so preiskovali populacijo s simptomatskim kongestivnim srčnim popuščanjem zaradi sistolične disfunkcije (LVEF<35%). 2569 bolnikov, ki je bilo zdravljenih z običajno terapijo za srčno popuščanje, je bilo naključno razdeljeno in so prejeli placebo (n=1284) ali enalapril (n=1285). V placebo skupini je umrlo 510 bolnikov (39,7%) v primerjavi z enalaprilsko skupino, kjer je umrlo 452 bolnikov (35,2%) (zmanjšanje tveganja: 16%; 95% CI, 5 - 26%;  $p=0,0036$ ). V placebo skupini je bilo 461 kardiovaskularnih smrti v primerjavi s 399 v enalaprilski skupini (zmanjšanje tveganja: 18%, 95% CI, 6 - 28%,  $p < 0,002$ ), v glavnem zaradi zmanjšanja smrtnosti, zaradi progresivnega srčnega popuščanja (251 v placebo skupini v primerjavi z 209 v enalaprilski skupini, zmanjšanje tveganja: 22%, CI, 6-35%). Manj bolnikov je umrlo ali je bilo hospitaliziranih zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (736 v placebo skupini in 613 v enalaprilski skupini; zmanjšanje tveganja: 26%; 95% CI, 18-34%;  $p < 0,0001$ ). Skupaj je v SOLVD raziskavi pri bolnikih z disfunkcijo levega ventrikla, enalapril zmanjšal tveganje za miokardni infarkt za 23% (95% CI, 11 - 34%;  $p < 0,001$ ) in zmanjšal tveganje za hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris za 20% (95% CI, 9 - 29%;  $p < 0,001$ ).

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

### Pediatrična populacija

Izkušnje z zdravljenjem otrok s hipertenzijo, starejših od 6 let, so omejene. V klinični študiji je sodelovalo 110 otrok s hipertenzijo, starih od 6 do 16 let, težkih 20 kg ali več in z glomerulno filtracijo, večjo od 30 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>. Otroci, težki manj kot 50 kg, so jemali 0,625 mg, 2,5 mg ali 20 mg enalapрила enkrat na dan, otroci, težki 50 kg ali več, pa 1,25 mg, 5 mg ali 40 mg enalapрила enkrat na dan. Krvni tlak se je zmanjšal odvisno od odmerka enalapрила in učinek je bil enakomeren v vseh podskupinah (starost, spolna razvitost, spol, rasa). Rezultati raziskave kažejo, da najmanjša odmerka, 0,625 mg in 1,25 mg, kar ustreza povprečnemu odmerku 0,02 mg/kg na dan, nista pokazala konstantne antihipertenzivne učinkovitosti. Največji odmerek v raziskavi je bil 0,58 mg/kg (do 40 mg) enkrat na dan. Neželeni učinki pri otrocih se niso razlikovali od neželenih učinkov pri odraslih bolnikih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se enalapril iz prebavil hitro absorbira. Največjo koncentracijo v serumu doseže v 1 uri. Glede na vrednosti enalaprilata v urinu je obseg absorpcije po peroralnem odmerku enalaprilata v obliki tablete je približno 60 %. Hrana ne vpliva na absorpcijo enalaprilata.

Enalapril se po absorpciji hitro in obsežno hidrolizira v enalaprilat, ki je močan zaviralec angiotenzinske konvertaze. Serumske koncentracije enalaprilata so največje štiri ure po peroralnem zaužitju enalapril tablete. Razpolovna doba izločanja enalaprilata po večkratnem odmerjanju enalaprilata je 11 ur. Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic enalaprilat doseže stanje dinamičnega ravnotežja po 4 dneh zdravljenja.

#### Porazdelitev

V terapevtskih koncentracijah se na beljakovine v serumu veže ne več kot 60 % enalaprilata.

#### Biotransformacija

Razen presnove v enalaprilat ni podatkov o pomembnejši presnovi enalaprilata.

#### Izločanje

Enalaprilat se izloča večinoma skozi ledvice. V seču je največ enalaprilata, približno 40 % odmerka, in nespremenjenega enalaprilata (približno 20 %).

#### Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je izpostavljenost enalaprilu in enalaprilatu povečana. Po jemanju 5 mg enalaprilata enkrat na dan je bil pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek od 40 - 60 ml/min) ravnotežno stanje AUC (površina pod krivuljo) enalaprilata dvakrat večje kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri hudo okvarjenem delovanju ledvic (kreatininski očistek <30 ml/min) je bil AUC povečan za približno osemkrat. Pri bolnikih s tako okvarjenim delovanjem ledvic sta pri večkratnih odmerkih enalaprilijevega maleata podaljšani efektivna razpolovna doba in čas za doseganje stanja dinamičnega ravnotežja (glejte poglavje 4.2).

Enalaprilat lahko odstranimo iz sistemskega obtoka s hemodializo. Dializni očistek je 62 ml/min.

#### Otroci in mladostniki

Naredili so farmakokinetično študijo z večkratnim odmerjanjem enalaprilata pri 40 moških in ženskih, bolnikih s hipertenzijo, starih od 2 mesecev do 16 let. Peroralno so jemali 0,07 mg/kg do 0,14 mg/kg enalaprilijevega maleata na dan. Farmakokinetični podatki pri otrocih se niso pomembneje razlikovali od podatkov za odrasle bolnike. Rezultati so pokazali, da se AUC (normaliziran na odmerek na telesno maso) povečuje s starostjo, medtem ko povečanja ni bilo, če so AUC normalizirali na telesno površino. V stanju dinamičnega ravnotežja je bila povprečna razpolovna doba izločanja enalaprilata 14 ur.

#### Dojenje

Po enkratnem peroralnem odmerku 20 mg pri petih ženskah po porodu, je bila povprečna največja koncentracija enalaprilata v mleku 1,7 µg/l (razpon med 0,54 µg/l in 5,9 µg/l) v 4 do 6 urah po odmerku. Povprečna največja koncentracija enalaprilata je bila 1,7 µg/l (razpon od 1,2 µg/l do 2,3 µg/l); največja koncentracija se je pojavila pri različnih urah med 24-urnim obdobjem. Če uporabimo podatke o največji koncentraciji v mleku, bi bil ocenjen maksimalni odmerek dojenega otroka približno 0,16 % materinega odmerka – prilagojenega glede na materino težo. Ženska, ki je 11 mesecev jemala peroralno 10 mg enalaprilata dnevno, je imela največjo koncentracijo enalaprilata v mleku 2 µg/l, 4 ure po odmerku in največjo koncentracijo enalaprilata 0,75 µg/l, 9 ur po odmerku. Celotna koncentracija enalaprilata in enalaprilata izmerjena v mleku med 24-urnim obdobjem je bila 1,44 µg/l in 0,63 µg/l. Koncentracija enalaprilata v mleku je bila nezaznavna (<0,2 µg/l) 4 ure po enkratnem odmerku 5 mg enalaprilata pri eni materi in 10 mg pri dveh materah; koncentracije enalaprilata niso določili.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah so pokazale da enalapril ne vpliva na plodnost in nima teratogenega učinka. V študiji, kjer so podganjim samicam dajali enalapril pred parjenjem in v času brejosti, se je povečala pogostost smrti podganjih mladičev med dojenjem. Enalapril je prehajal placento in se tudi izločal v mleko. Zaviralci angiotenzinske konvertaze imajo fetotoksični učinek (povzročajo nepravilnosti pri plodu in/ali smrt), če se dajejo v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

predgelirani škrob  
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat  
smukec  
magnezijev stearat  
mikrokristalna celuloza  
povidon K-29/32  
natrijev hidrogenkarbonat

Enalapril Vitabalans 10 mg:  
rdeči železov oksid (E 172)

Enalapril Vitabalans 20 mg:  
rdeči železov oksid (E 172)  
rumeni železov oksid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

28, 30, 56, 60, 98, 100 tablet v pretisnem omotu (Al/Al).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Vitabalans Oy

Varastokatu 8  
13500 Hämeenlinna  
FINSKA  
Tel: +358 (3) 615600  
Fax: +358 (3) 6183130

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/09/00544/001-018

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve 14. 9. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 6. 2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28. 3. 2019