

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

VASOTEC 5 mg tablete
VASOTEC 10 mg tablete
VASOTEC 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi: laktoza monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

VASOTEC 5 mg tablete so bele barve in v obliki trikotnika z zaobljenimi robovi. Na eni strani imajo oznako "MSD 712", na drugi strani pa razdelilno zarezo.

VASOTEC 10 mg tablete so rjavo rdeče barve, in v obliki trikotnika z zaobljenimi robovi. Na eni strani imajo oznako "MSD 713", na drugi strani pa razdelilno zarezo.

VASOTEC 20 mg tablete so svetlo oranžne barve in v obliki trikotnika z zaobljenimi robovi. Na eni strani imajo oznako "MSD 714", na drugi strani pa razdelilno zarezo.

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.

Preprečevanje simptomatskega srčnega popuščanja pri bolnikih z asimptomatsko disfunkcijo levega prekata (iztisni delež $\leq 35\%$).

(Glejte poglavje 5.1.)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Hrana ne vpliva na absorpcijo zdravila VASOTEC.

Odmerek je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej (glejte poglavje 4.4) glede na odziv krvnega tlaka.

Hipertenzija

Začetni odmerek je 5 do največ 20 mg, odvisno od stopnje hipertenzije in stanja bolnika (glejte spodaj). Bolnik jemlje zdravilo VASOTEC enkrat na dan. Pri blagi hipertenziji je priporočeni začetni odmerek 5 do 10 mg. Pri bolnikih z močno aktivacijo renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. renovaskularna hipertenzija, pomanjkanje soli in/ali tekočin, srčna dekompenzacija ali huda hipertenzija) se lahko krvni tlak po začetnem odmerku prekomerno zniža. Pri teh bolnikih je priporočeni začetni odmerek 5 mg ali manjši, zdravljenje pa je treba uvesti pod zdravniškim nadzorom.

Posledica predhodnega zdravljenja z visokimi odmerki diuretikov je lahko pomanjkanje tekočine, kar predstavlja tveganje za pojav hipotenzije ob uvedbi zdravljenja z enalaprilom. Pri teh bolnikih je priporočeni začetni odmerek 5 mg ali manjši. Če je možno, je treba zdravljenje z diuretikom pred začetkom zdravljenja z zdravilom VASOTEC za 2-3 dni prekiniti. Nadzirati je treba delovanje ledvic in koncentracijo serumskega kalija.

Običajni vzdrževalni odmerek je 20 mg na dan. Največji vzdrževalni odmerek je 40 mg na dan.

Srčno popuščanje / asimptomatska disfunkcija levega prekata

Pri zdravljenju simptomatskega srčnega popuščanja se zdravilo VASOTEC uporablja skupaj z diuretiki in, če je primerno, z glikozidi digitalisa in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko disfunkcijo levega prekata je začetni odmerek 2,5 mg enalapila (uporabite ustrezno drugo zdravilo z enalapriljevim maleatom, ki je na tržišču prisotno v tej jakosti). Zdravljenje z začetnim odmerkom je treba uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom in ugotoviti začetni učinek na krvni tlak. Če po začetku zdravljenja srčnega popuščanja z enalaprilom ni prišlo do simptomatske hipotenzije, oziroma ko je le ta uspešno obvladana, je treba odmerek postopno povečevati do običajnega vzdrževalnega odmerka 20 mg, ki ga bolnik glede na prenašanje jemlje v obliki enkratnega odmerka ali v obliki dveh deljenih odmerkov. Priporočljivo je, da postopno povečevanje odmerka traja 2 do 4 tedne. Največji odmerek je 40 mg na dan v obliki dveh deljenih odmerkov.

Tabela 1: Priporočeno povečevanje odmerka zdravila VASOTEC pri bolnikih s srčnim popuščanjem / asimptomatsko disfunkcijo levega prekata

Teden	Odmerek (mg/dan)
1. teden	1. do 3. dan: 2,5 mg/dan* v obliki enkratnega odmerka** 4. do 7. dan: 5 mg/dan v obliki dveh deljenih odmerkov
2. teden	10 mg/dan v obliki enkratnega odmerka ali dveh deljenih odmerkov
3. in 4. teden	20 mg/dan v obliki enkratnega odmerka ali dveh deljenih odmerkov

*Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic in bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

** uporabite ustrezno drugo zdravilo z enalapriljevim maleatom, ki je na tržišču prisotno v tej jakosti

Pred in po uvedbi zdravljenja z zdravilom VASOTEC je treba skrbno nadzirati krvni tlak in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4), saj so poročali o pojavu hipotenzije in (redkeje) o posledični odpovedi ledvic. Pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, je pred začetkom zdravljenja z zdravilom VASOTEC, če je mogoče, treba zmanjšati odmerek diuretika. Pojav hipotenzije po začetnem odmerku zdravila VASOTEC ne pomeni, da se bo hipotenzija ponovila tudi pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom VASOTEC in ne izključuje kontinuiranega zdravljenja. Nadzirati je treba tudi koncentracijo serumskega kalija in delovanje ledvic.

Odmerjanje pri ledvični insuficienci

Običajno je treba podaljšati interval med posameznimi odmerki enalapрила in/ali zmanjšati odmerek.

Kreatininski očistek (CrCL) (ml/min)	Začetni odmerek (mg/dan)
30 < CrCL < 80 ml/min [0,5 < CrCL < 1,33 ml/s]	5 – 10 mg
10 < CrCL ≤ 30 ml/min [0,17 < CrCL < 0,5 ml/s]	2,5 mg**
CrCL ≤ 10 ml/min [CrCL ≤ 0,17 ml/s]	2,5 mg** na dan dialize*

* Glejte poglavje 4.4 - Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo. Enalaprilat se odstranjuje z dializo. Na dan, ko bolnik nima dialize, je treba odmerek prilagoditi odzivu krvnega tlaka.

** uporabite ustrezno drugo zdravilo z enalaprilijevim maleatom, ki je na tržišču prisotno v tej jakosti

Uporaba pri starostnikih

Odmerek je treba prilagoditi delovanju ledvic starostnika (glejte poglavje 4.4 - Okvara delovanja ledvic).

Uporaba pri otrocih

Izkušnje z uporabo zdravila VASOTEC iz kliničnih preskušanj pri otrocih s hipertenzijo so omejene (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).

Pri otrocih, ki lahko pogoltnejo tablete, je treba odmerek prilagoditi vsakemu posamezniku glede na profil bolnika in odziv krvnega tlaka. Pri bolnikih s telesno maso od 20 do < 50 kg je priporočeni začetni odmerek 2,5 mg (uporabite ustrezno drugo zdravilo z enalaprilijevim maleatom, ki je na tržišču prisotno v tej jakosti), pri bolnikih s telesno maso ≥ 50 kg pa 5 mg. Bolniki zdravilo VASOTEC jemljejo enkrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi potrebam bolnika do največjega odmerka, ki je pri bolnikih s telesno maso od 20 do < 50 kg 20 mg na dan, pri bolnikih s telesno maso ≥ 50 kg pa 40 mg (glejte poglavje 4.4).

Zaradi pomanjkanja podatkov uporabe zdravila VASOTEC pri novorojenčkih in otrocih z glomerulno filtracijo < 30 ml/min/1,73 m² [< 0,5 ml/s/1,73 m²] ne priporočamo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za enalapril, katerikoli pomožno snov ali katerikoli drugi zaviralec ACE.

Pojav angioedema pri predhodnem zdravljenju z zaviralcem ACE.

Hereditarni ali idiopatični angioedem.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatska hipotenzija

Pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo je pojav simptomatske hipotenzije redek. Pri bolnikih s hipertenzijo, ki se zdravijo z zdravilom VASOTEC, je pojav simptomatske hipotenzije verjetnejši v primeru hipovolemije, npr. zaradi zdravljenja z diuretikom, omejitve vnosa soli s hrano, dialize, driske ali bruhanja (glejte poglavji 4.5 in 4.8). O simptomatski hipotenziji so poročali pri bolnikih s srčnim

popuščanjem s pridruženo ledvično insuficienco ali brez nje. Pojav je verjetnejši pri bolnikih, ki imajo hujšo stopnjo srčnega popuščanja, kar ima za posledico uporabo visokih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke, hiponatriemijo ali okvaro delovanja ledvic. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje uvesti pod zdravniškim nadzorom in bolnike skrbno nadzirati tudi pri vsaki prilagoditvi odmerka zdravila VASOTEC in/ali diuretika. Podobni ukrepi bodo morda potrebni tudi pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali boleznijo možganskega žilja, pri katerih lahko zaradi prekomernega znižanja krvnega tlaka pride do miokardnega infarkta ali cerebrovaskularnega dogodka.

V primeru pojava hipotenzije je treba bolnika namestiti v ležeči položaj, morda pa bo potrebna tudi intravenska infuzija fiziološke raztopine. Prehodni hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje zdravljenje, ki običajno poteka brez težav, ko se krvni tlak po povečanju volumna plazme zviša.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem in normalnim ali nizkim krvnim tlakom se lahko sistemski krvni tlak med zdravljenjem z zdravilom VASOTEC še dodatno zniža. Ta učinek je pričakovan in zaradi njega zdravljenja običajno ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, bo morda treba zmanjšati odmerek in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom in/ali z zdravilom VASOTEC.

Aortna ali mitralna stenoza/hipertrofična kardiomiopatija

Kot vse vazodilatatorje je treba tudi zaviralce ACE predpisovati previdno bolnikom z obstrukcijo zaklopk ali iztočnega trakta levega prekata in se jim izogibati v primeru kardiogenega šoka in hemodinamsko pomembne obstrukcije.

Okvara delovanja ledvic

V primeru okvare delovanja ledvic (kreatininski očistek < 80 ml/min [$< 1,33$ ml/s]) je treba začetni odmerek enalapрила prilagoditi bolnikovemu kreatininskemu očistku (glejte poglavje 4.2), pozneje pa bolnikovemu odzivu na zdravljenje. Pri teh bolnikih je treba rutinsko nadzirati serumske vrednosti kalija in kreatinina.

V povezavi z uporabo enalapрила so poročali o odpovedi ledvic, predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije. Če se stanje takoj prepozna in ustrezno zdravi, je odpoved ledvic zaradi zdravljenja z enalaprilom običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne predhodne bolezni ledvic je pri sočasni uporabi enalapрила in diuretika prišlo do povečanja vrednosti sečnine v krvi in kreatinina. Morda bo treba zmanjšati odmerek enalapрила in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom. Pri takšnem stanju se lahko poveča verjetnost osnovne stenoze ledvične arterije (glejte poglavje 4.4 - Renovaskularna hipertenzija).

Renovaskularna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije ene delujoče ledvice obstaja pri zdravljenju z zaviralcem ACE večje tveganje za pojav hipotenzije in ledvične insuficience. Izgubo ledvične funkcije lahko spremlja le blaga sprememba vrednosti serumskega kreatinina. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, z nizkimi odmerki, skrbnim povečevanjem odmerka in nadziranjem delovanja ledvic.

Presaditev ledvice

Pri bolnikih s pred kratkim presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo zdravila VASOTEC, zato zdravljenja z zdravilom VASOTEC ne priporočamo.

Odpoved jeter

Uporaba zaviralcev ACE je bila v redkih primerih povezana s sindromom, ki se je začel s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in hitro napredoval v nekrozo jeter in se (včasih) končal usodno. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zaviralci ACE pojavi zlatenica ali znatno povišana aktivnost jetrnih encimov, je treba zdravljenje z zaviralcem ACE prekiniti, bolnike pa ustrezno nadzirati.

Nevtropenija / agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov tveganja je pojav nevtropenije redek. Pri bolnikih, ki imajo kolagensko žilno bolezen, se zdravijo z imunosupresivi, alopurinolom ali prokainamidom, ali imajo kombinacijo teh dejavnikov tveganja, še posebej v primeru že obstoječe okvare delovanja ledvic, je treba enalapril uporabljati izjemno previdno. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se enalapril uporablja pri takšnih bolnikih, je treba periodično nadzirati število belih krvnih celic, bolniku pa pojasniti, da mora o kateremkoli znaku okužbe takoj obvestiti svojega zdravnika.

Preobčutljivost / angionevrotični edem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno z zdravilom VASOTEC, so poročali o pojavu angionevrotičnega edema obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla, ki se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem. V takšnih primerih je treba zdravljenje z zdravilom VASOTEC nemudoma prekiniti in uvesti ustrezen nadzor. Pred odpustitvijo mora biti bolnik zanesljivo brez vseh simptomov. Bolnika bo morda treba nadzirati daljši čas tudi v primeru, ko je izražena le oteklina jezika, brez dihalne stiske, saj zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi morda ne bo zadostno.

V zelo redkih primerih so zaradi angioedema, povezanega z edemom grla ali jezika, poročali o smrtnih izidih. Pri bolnikih s prizadetostjo jezika, glotisa ali grla se lahko pojavi obstrukcija dihalnih poti, še posebej pri bolnikih s predhodnim kirurškim posegom na dihalnih poteh. V primeru prizadetosti jezika, glotisa ali grla, ki bi lahko povzročil obstrukcijo dihalnih poti, je treba nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje, ki lahko vključuje subkutano injiciranje raztopine adrenalina 1:1.000 (0,3 ml do 0,5 ml) in/ali ukrepe za zagotovitev prehodnosti dihalnih poti.

Pri bolnikih črne rase so med zdravljenjem z zaviralci ACE poročali o večji pojavnosti angioedema kot pri bolnikih drugih ras.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralcem ACE, je tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko večje (glejte tudi poglavje 4.3).

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo na kožekrilce

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupom kožekrilcev redko poročali o pojavu smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Pojav takšnih reakcij so preprečili, če so pred vsako desenzibilizacijo začasno prekinili zdravljenje z zaviralcem ACE.

Anafilaktoidne reakcije med LDL aferezo

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstran sulfatom redko poročali o pojavu smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Pojav takšnih reakcij so preprečili, če so pred vsako aferezo začasno prekinili zdravljenje z zaviralcem ACE.

Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo

Pri bolnikih pri katerih so pri dializi uporabljali visoko prepustne membrane ("high-flux membranes", npr. AN 69), bolniki pa so se sočasno zdravili z zaviralcem ACE, so poročali o pojavu anafilaktoidnih reakcij. Pri takšnih bolnikih je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali o uporabi antihipertenziva iz druge skupine.

Hipoglikemija

Bolnikom s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali z insulinom in pričenjajo z zdravljenjem z zaviralcem ACE, je treba naročiti, naj bodo predvsem prvi mesec kombiniranega zdravljenja pozorni na hipoglikemijo (glejte poglavje 4.5 - Antidiabetiki).

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o pojavu kašlja, za katerega je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja preneha. Pri diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati možnost, da je kašelj posledica zdravljenja z zaviralcem ACE.

Kirurški posegi / anestezija

Enalapril med večjimi kirurškimi posegi ali anestezijo z anestetiki, ki povzročajo hipotenzijo, zavre sekundarno tvorbo angiotenzina II po kompenzacijskem sproščanju renina. V primeru pojava hipotenzije, ki je posledica omenjenega mehanizma, se hipotenzijo lahko popravi z zvečanjem volumna plazme.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, vključno z enalaprilom, so poročali o zvišanju koncentracije serumskega kalija. Dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšanje ledvične funkcije, starost (>70 let), sladkorno bolezen, dogodke, ki poslabšajo splošno stanje, predvsem dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, metabolna acidoza, ali sočasno jemanje antikaliuretičnih diuretikov (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), prehranskih dopolnil s kalijem ali nadomestkov soli s kalijem; ali zdravljenje z drugimi zdravili, katerih uporaba je povezana z zvišanjem koncentracije serumskega kalija (npr. heparin). Uporaba prehranskih dopolnil s kalijem, kaliuretičnih diuretikov ali nadomestkov soli s kalijem, še posebej pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo, lahko povzroči pomembno zvišanje serumskega kalija. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtne aritmije. Če je sočasna uporaba enalapрила in kateregakoli izmed navedenih pripravkov potrebna, jih je treba uporabljati previdno in pogosto nadzorovati koncentracije serumskega kalija. (Glejte poglavje 4.5)

Litij

Uporaba litija v kombinaciji z enalaprilom običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Laktoza

Zdravilo VASOTEC vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Ena tableta zdravila VASOTEC vsebuje manj kot 200 mg laktoze.

Uporaba pri otrocih

Pri otrocih s hipertenzijo, starejših od 6 let, so izkušnje z učinkovitostjo in varnostjo omejene, pri ostalih indikacijah pa izkušenj ni. Pri otrocih, starejših od 2 mesecev, so na voljo le omejeni

farmakokinetični podatki (glejte tudi poglavja 4.2 , 5.1 in 5.2). Pri otrocih ne priporočamo uporabe zdravila VASOTEC pri drugih indikacijah, razen pri hipertenziji.

Zaradi pomanjkanja podatkov uporabe zdravila VASOTEC pri novorojenčkih in otrocih z glomerulno filtracijo $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [$< 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$] ne priporočamo (glejte poglavje 4.2).

Nosečnost in dojenje

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. 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 zaviralci ACE nujno. Po potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Med dojenjem uporabe enalapila ne priporočamo (glejte poglavji 4.6 in 5.2).

Etnične razlike

Kot drugi zaviralci angiotenzinske konvertaze tudi enalapril manj učinkovito zniža krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, kar je morda posledica večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina v plazmi pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antikaliuretični diuretiki in prehranska dopolnila s kalijem

Zaviralci ACE zmanjšajo z diuretikom povzročeno izgubo kalija. Antikaliuretični diuretiki (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren in amilorid), prehranska dopolnila s kalijem in nadomestki soli s kalijem lahko pomembno povečajo koncentracijo serumskega kalija. Če je zaradi dokazane hipokaliemije sočasna uporaba upravičena, jih je treba uporabljati previdno in pogosto nadzirati koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki (tiazidni diuretiki in diuretiki Henlejeve zanke)

Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov ima lahko za posledico zmanjšanje volumna plazme in tveganje za pojav hipotenzije po uvedbi zdravljenja z enalaprilom (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivni učinek se lahko ublaži s prekinitvijo zdravljenja z diuretikom, zvečanjem volumna plazme ali vnosa soli ali uvedbo zdravljenja z nizkim odmerkom enalapila.

Drugi antihipertenzivi

Pri sočasni uporabi drugih antihipertenzivov se lahko hipotenzivni učinek enalapila zveča. Pri sočasni uporabi nitroglicerina in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev se lahko krvni tlak še dodatno zniža.

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in pojavu toksičnosti. Pri sočasni uporabi tiazidnih diuretikov se lahko koncentracije litija še dodatno povečajo in okrepi tveganje za pojav toksičnosti litija pri uporabi zaviralcev ACE. Uporabe enalapila skupaj z litijem ne priporočamo, če pa je uporaba kombinacije potrebna, je treba skrbno nadzirati vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki

Pri sočasni uporabi nekaterih anestetikov, tricikličnih antidepresivov ali antipsihotikov in zaviralcev ACE se lahko vrednost krvnega tlaka še dodatno zniža (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs)

Dolgotrajna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralca ACE.

Nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z zaviralci COX-2) in zaviralci ACE imajo aditivni učinek na zvišanje vrednosti serumskega kalija in lahko povzročijo poslabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redkeje se lahko pojavi akutna odpoved ledvic, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. pri starostnikih ali bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom, vključno s tistimi, ki se zdravijo z diuretiki).

Zlato

Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z injekcijami zlata (natrijevim aurotiomalatom) in z zaviralci ACE, vključno z enalaprilom, so redko poročali o podobnih reakcijah kot po jemanju nitritov (simptomi vključujejo zardevanje, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije kažejo, da se pri sočasni uporabi zaviralcev ACE in antidiabetikov (insulini, peroralni antidiabetiki) lahko okrepi učinek na zmanjšanje vrednosti glukoze v krvi in poveča tveganje za pojav hipoglikemije. Kaže, da je ta pojav verjetnejši med prvimi tedni kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic (Glejte poglavji 4.4 – Hipoglikemija in 4.8 – Presnovne in prehranske motnje).

Alkohol

Alkohol okrepi hipotenzivni učinek zaviralcev ACE.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Enalapril se lahko varno uporablja skupaj z acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), s trombolitiki in z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta.

4.6 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 zaviralci ACE nujno. Po potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramnija, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvično odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Pri izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni

pregled lobanje in ledvičnega delovanja. Otroke mater, ki so jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati, saj se pri njih lahko pojavi hipotenzija (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Omejeni farmakokinetični podatki kažejo zelo nizke koncentracije v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav se zdi, da te koncentracije niso klinično pomembne, pri nedonošenčkih in prvih nekaj tednov po porodu uporabe zdravila VASOTEC med dojenjem ne priporočamo zaradi domnevnega tveganja za srčnožilne učinke in učinke na ledvice ter zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj. Ko je dojenček starejši, lahko razmislimo o uporabi zdravila VASOTEC pri doječi materi, če je takšno zdravljenje nujno in če otroka opazujemo zaradi morebitnih neželenih učinkov.

4.7 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

Pri uporabi enalapрила so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100, < 1/10); občasni (> 1/1.000, < 1/100); redki (> 1/10.000, < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasne: anemija (vključno z aplastično in hemolitično anemijo).
Redke: nevtropenija, zmanjšanje koncentracije hemoglobina, zmanjšanje vrednosti hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija kostnega mozga, pancitopenija, limfadenopatija, avtoimunske bolezni.

Bolezni endokrinega sistema

Neznani: sindrom neustreznega sproščanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Presnovne in prehranske motnje

Občasne: hipoglikemija (glejte poglavje 4.4 - Hipoglikemija).

Bolezni živčevja in psihiatrične motnje

Pogoste: glavobol, depresija.
Občasne: zmedenost, somnolenca, nespečnost, živčnost, parestezija, vrtoglavica.
Redke: nenavadne sanje, motne spanja.

Očesne bolezni

Zelo pogoste: zamegljen vid.

Srčne in žilne bolezni

Zelo pogoste: omotica.
Pogoste: hipotenzija (vključno z ortostatsko hipotenzijo), sinkopa, bolečina v prsih, motnje ritma, angina pectoris, tahikardija.
Občasne: ortostatska hipotenzija, palpitacije, miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek*, morda kot posledica prekomerne hipotenzije pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4).
Redke: Raynaudov fenomen.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo pogoste: kašelj.
Pogoste: dispneja.
Občasne: rinoreja, vnetje žrela in hripavost, bronhospazem/astma.
Redke: pljučni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica.

Bolezni prebavil

Zelo pogoste: navzea.
Pogoste: driska, bolečine v trebuhu, spremenjen okus.
Občasne: ileus, vnetje trebušne slinavke, bruhanje, dispepsija, zaprtje, anoreksija, draženje v želodcu, suha usta, peptični ulkus.
Redke: stomatitis/aftozne razjede, vnetje jezika.
Zelo redke: intestinalni angioedem.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redke: odpoved jeter, hepatitis, bodisi hepatocelularni bodisi holestatski, nekrotizirajoči hepatitis, holestaza (vključno z zlatenico).

Bolezni kože in podkožja

Pogoste: izpuščaj, preobčutljivostni/angionevrotični edem: poročali so o angionevrotičnem edemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4).
Občasne: čezmerno znojenje, srbenje, urtikarija, alopecija.
Redke: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritrodermija.

Poročali so o kompleksu simptomov, ki lahko obsega nekatere ali vse izmed naslednjih: zvišano telesno temperaturo, serozitis, vaskulitis, mialgijo/miozitis, artralgijo/artritis, pozitiven test na protijedrna protitelesa (ANA), zvišanje hitrosti sedimentacije eritrocitov, eozinofilijo in levkocitozo. Pojavijo se lahko tudi izpuščaj, fotosenzitivnost ali druge dermatološke manifestacije.

Bolezni sečil

Občasne: motnje delovanja ledvic, odpoved ledvic, proteinurija.
Redke: oligurija.

Motnje reprodukcije in dojk

Občasne: impotenca.
Redke: ginekomastija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogoste: astenija.
Pogoste: utrujenost.
Občasne: mišični krči, zardevanje, tinitus, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura.

Preiskave

Pogoste: hiperkaliemija, zvišanje vrednosti kreatinina v serumu.
Občasne: zvišanje vrednosti sečnine v krvi, hiponatriemija.
Redke: zvišanje vrednosti jetrnih encimov, zvišanje vrednosti bilirubina v serumu.

* V kliničnih preskušanjih je bila pojavnost primerljiva s pojavnostjo v skupinah, ki sta prejemale placebo ali primerjalno učinkovino.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju pri človeku so omejeni. Najpomembnejši posledici prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali do danes, sta izrazita hipotenzija, ki spremlja zavoro renin-angiotenzinskega sistema in se pojavi približno šest ur po zaužitju tablet ter stupor. Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo: cirkulacijski šok, motnje ravnovesja elektrolitov, odpoved ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj. Po zaužitju enalaprilata v odmerku 300 mg so bile vrednosti enalaprilata v serumu 100-krat, po zaužitju enalaprilata v odmerku 440 mg pa 200-krat večje od običajnih vrednosti pri uporabi terapevtskih odmerkov.

V primeru prevelikega odmerjanja priporočamo intravensko infuzijo fiziološke raztopine. V primeru pojava hipotenzije je treba bolnika namestiti v položaj za šok. Morda bo potrebno zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskimi kateholamini. Če je do zaužitja prišlo pred kratkim, je treba z ustreznimi ukrepi odstraniti enalapriljev maleat (npr. izzivanje bruhanja, izpiranje želodca, dajanje absorbentov in natrijevega sulfata). Enalaprilat se lahko iz krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4 - Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo). Pri bradikardiji, ki se ne odzove na zdravljenje, je indicirana uporaba spodbujevalnika. Kontinuirano je treba nadzirati vitalne znake, serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Zdravilo VASOTEC (enalapriljev maleat) je maleatna sol enalaprilata, ki je derivat dveh aminokislin, L-alanina in L-prolina. Angiotenzin-konvertaza (ACE) je peptidilna dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v presorno snov angiotenzin II. Po absorpciji se enalapril hidrolizira v enalaprilat, ki zavira ACE. Zaradi zavrtja ACE se zmanjša vsebnost angiotenzina II v plazmi, kar poveča aktivnost renina v plazmi (zaradi odstranitve negativne povratne zanke sproščanja renina) in zmanjša izločanje aldosterona.

Angiotenzin-konvertaza je identična kininazi II. Zdravilo VASOTEC lahko tako zavre tudi razgradnjo bradikinina, ki je močan vazodepresorni peptid, vendar pa je takšno vlogo pri terapevtskem učinku zdravila VASOTEC še treba pojasniti.

Zdravilo VASOTEC verjetno znižuje krvni tlak predvsem z zaviranjem renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, vendar pa deluje antihipertenzivno tudi pri bolnikih, ki imajo hipertenzijo z nizko vrednostjo renina v plazmi.

Pri bolnikih s hipertenzijo, ki se zdravijo z zdravilom VASOTEC, se krvni tlak zniža tako v ležečem kot stoječem položaju, srčna frekvenca pa se pri tem pomembneje ne poveča.

Simptomatska ortostatska hipotenzija je redka. Pri nekaterih bolnikih se lahko krvni tlak optimalno zniža šele po nekajtedenskem zdravljenju. Nenadna prekinitev zdravljenja z zdravilom VASOTEC ni povezana s hitrim zvišanjem krvnega tlaka.

Učinkovito zavrtje aktivnosti ACE se običajno pojavi 2 do 4 ure po posameznem peroralnem odmerku enalaprilata. Antihipertenzivni učinek se običajno pojavi eno uro po zaužitju odmerka, največje znižanje krvnega tlaka pa je običajno doseženo od 4 do 6 ur po zaužitju odmerka. Trajanje učinka je odvisno od

odmerka. Dokazano je, da pri uporabi priporočenih odmerkov antihipertenzivni in hemodinamski učinki trajajo najmanj 24 ur.

V hemodinamskih študijah, izvedenih pri bolnikih z esencialno hipertenzijo, so sočasno z znižanjem krvnega tlaka ugotovili tudi zmanjšanje perifernega arterijskega upora in povečanje minutnega volumna srca, pri čemer se je srčna frekvenca le malenkostno spremenila ali pa je ostala enaka. Pri uporabi zdravila VASOTEC se je povečal pretok krvi skozi ledvice, hitrost glomerulne filtracije pa je ostala nespremenjena. Znakov zastajanja natrija ali vode niso ugotovili. Pri bolnikih z majhno hitrostjo glomerulne filtracije pred zdravljenjem se je hitrost običajno povečala.

V kratkotrajnih kliničnih študijah so pri diabetikih in nediabetikih z ledvično boleznijo pri uporabi enalapril opazili zmanjšanje izločanja albuminov in IgG z urinom ter manjšo vsebnost skupnih proteinov v urinu.

Pri sočasnem zdravljenju s tiazidnimi diuretiki je učinek zdravila VASOTEC na znižanje krvnega tlaka najmanj aditiven. Zdravilo VASOTEC lahko zmanjša ali prepreči pojav hipokaliemije, ki jo povzročijo tiazidi.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki so se zdravili z glikozidi digitalisa in diuretiki, je bilo zdravljenje s peroralnimi ali injekcijskimi oblikami zdravila VASOTEC povezano z zmanjšanjem perifernega upora in krvnega tlaka. Minutni volumen srca se je povečal, srčna frekvenca (pri bolnikih s srčnim popuščanjem je običajno povečana) pa zmanjšala. Zmanjšal se je tudi zagozditveni tlak v pljučni arteriji ("*pulmonary capillary wedge pressure*"). Telesna zmogljivost in resnost srčnega popuščenja, ocenjeni po merilih NYHA ("*New York Heart Association*"), sta se izboljšali. Ti učinki so prisotni tudi pri dolgotrajnem zdravljenju.

Pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščanjem enalapril upočasni napredovanje dilatacije/hipertrofije srca in srčnega popuščenja, kar je razvidno iz zmanjšanja končnega diastoličnega in sistoličnega volumna levega prekata in izboljšanja iztisnega deleža.

V multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje (SOLVD Prevention trial) so bili vključeni bolniki z asimptomatsko disfunkcijo levega prekata (LVEF < 35 %). 4.228 bolnikov je bilo randomiziranih tako, da so prejeli placebo (n = 2.117) ali enalapril (n = 2.111). V skupini, ki je prejela placebo, so srčno popuščanje ali smrtni izid zabeležili pri 818 bolnikih (38,6 %), v skupini, ki je prejela enalapril, pa pri 630 bolnikih (29,8 %) (zmanjšanje tveganja za 29 %; 95-odstotni interval zaupanja; 21 – 36 %; p < 0,001). Zaradi novo nastalega srčnega popuščenja ali poslabšanja že obstoječega srčnega popuščenja je umrlo ali bilo sprejetih na zdravljenje v bolnišnico 518 bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo (24,5 %), in 434 bolnikov iz skupine, ki je prejela enalapril (20,6 %) (zmanjšanje tveganja za 20 %; 95-odstotni interval zaupanja; 9 – 30 %; p < 0,001).

V multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje (SOLVD Treatment trial) so bili vključeni bolniki s simptomatskim kongestivnim srčnim popuščanjem zaradi sistolične disfunkcije (iztisni delež < 35 %). 2.569 bolnikov s srčnim popuščanjem, zdravljenih po standardnem načinu, je bilo randomiziranih tako, da so prejeli placebo (n = 1.284) ali enalapril (n = 1.285). V skupini, ki je prejela placebo, je bilo 510 smrtnih izidov (39,7 %), v skupini, ki je prejela enalapril pa 452 (35,2 %) (zmanjšanje tveganja za 16 %; 95-odstotni interval zaupanja, 5 – 26 %; p = 0,0036). V skupini, ki je prejela placebo, je bilo 461 smrtnih izidov zaradi kardiovaskularnih vzrokov, v skupini, ki je prejela enalapril pa 399 (zmanjšanje tveganja za 18 %, 95-odstotni interval zaupanja, 6 – 28 %, p < 0,002), predvsem zaradi zmanjšanja števila smrtnih izidov zaradi progresivnega srčnega popuščenja (251 primerov v skupini, ki je prejela placebo, in 209 primerov v skupini, ki je prejela enalapril; zmanjšanje tveganja za 22 %; 95-odstotni interval zaupanja, 6 – 35 %). Število bolnikov, ki so zaradi poslabšanja srčnega popuščenja umrli ali bili sprejeti na zdravljenje v bolnišnico, je bilo v skupini, ki je prejela enalapril manjše (736 v skupini, ki je prejela placebo, in 613 v skupini, ki je prejela enalapril; zmanjšanje tveganja za 26 %; 95-odstotni interval zaupanja, 18 – 34 %; p < 0,0001). Študija SOLVD je pokazala, da je pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata zdravilo VASOTEC zmanjšalo tveganje za nastanek miokardnega infarkta

za 23 % (95-odstotni interval zaupanja, 11 – 34 %; $p < 0,001$), tveganje za sprejem na zdravljenje v bolnišnico zaradi nestabilne angine pektoris pa za 20 % (95-odstotni interval zaupanja, 9 – 29 %; $p < 0,001$).

Pri otrocih s hipertenzijo, starejših od 6 let, so izkušnje z uporabo enalapрила omejene. Izvedena je bila klinična študija v katero je bilo vključenih 110 otrok s hipertenzijo, starih od 6 do 16 let, s telesno maso ≥ 20 kg in glomerulno filtracijo > 30 ml/min/1,73 m² [$> 0,5$ ml/s/1,73 m²]. Bolniki s telesno maso < 50 kg so prejeli 0,625, 2,5 ali 20 mg enalapрила na dan, bolniki s telesno maso ≥ 50 kg pa 1,25, 5 ali 40 mg enalapрила na dan. Pri odmerjanju enalapрила enkrat na dan je bilo znižanje krvnega tlaka odvisno od odmerka. Od odmerka odvisna antihipertenzivna učinkovitost enalapрила je bila enaka v vseh podskupinah (starost, Tannerjeva lestvica, spol, rasa). Najnižja proučevana odmerka (0,625 mg in 1,25 mg) ustrežata povprečnemu odmerku 0,02 mg/kg enkrat na dan, vendar pa pri njiju niso ugotovili konsistentne antihipertenzivne učinkovitosti. Največji proučevani odmerek je bil 0,58 mg/kg (do 40 mg) enkrat na dan. Profil neželenih učinkov se pri otrocih ni razlikoval od profila pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralni enalapril se hitro absorbira. Največje koncentracije enalapрила v serumu so dosežene v eni uri. Na osnovi pojavnosti v urinu je obseg absorpcije peroralnega enalapрила v obliki tablete približno 60 %. Prisotnost hrane v prebavilih ne vpliva na absorpcijo peroralnega enalapрила.

Po absorpciji se peroralni enalapril hitro in obsežno hidrolizira v enalaprilat, ki je močan zaviralec angiotenzinske konvertaze. Največje koncentracije enalaprilata v serumu so dosežene približno 4 ure po peroralnem odmerku enalapрила v obliki tablete. Efektivni razpolovni čas za kopičenje enalaprilata pri ponavljajočih se odmerkih peroralnega enalapрила je 11 ur. Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic so koncentracije enalaprilata v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene po 4 dneh zdravljenja.

Porazdelitev

V območju terapevtsko pomembnih koncentracij vezava enalaprilata na humane plazemske proteine ne preseže 60 %.

Biotransformacija

Razen konverzije v enalaprilat ni dokazov za pomembno presnovo enalapрила.

Izločanje

Enalaprilat se v glavnem izloča preko ledvic. Glavni sestavini v urinu sta enalaprilat, približno 40 % odmerka, in nespremenjeni enalapril (približno 20 %).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično insuficienco je izpostavljenost enalaprilu in enalaprilatu večja. Po 5 mg odmerku enkrat na dan je AUC enalaprilata v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco (kreatininski očistek 40–60 ml/min [0,67–1 ml/s]) približno dvakrat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri hudi okvari ledvic (kreatininski očistek ≤ 30 ml/min [$\leq 0,5$ ml/s]) se AUC poveča za približno 8-krat. Pri tej stopnji ledvične insuficience je efektivni razpolovni čas enalaprilata pri ponavljajočih se odmerkih enalaprilijevega maleata podaljšan, čas do vzpostavitve stanja dinamičnega ravnovesja pa daljši (glejte poglavje 4.2). Enalaprilat se lahko iz krvnega obtoka odstrani s hemodializo. Dializni očistek je 62 ml/min (1,03 ml/s).

Otroci in mladostniki

Pri 40 otrocih moškega in ženskega spola s hipertenzijo, starih od 2 mesecev do ≤ 16 let, je bila izvedena farmakokinetična študija s ponavljajočimi se odmerki. Otroci so prejeli od 0,07 do 0,14 mg/kg enalapriljevega maleata na dan. Glede na historične podatke pri odraslih se farmakokinetika enalaprilata pri otrocih ni bistvenejše razlikovala. Podatki kažejo, da se vrednosti AUC večajo (pri prilagoditvi odmerka na telesno maso) z višanjem starosti, vendar pa pri prilagoditvi podatkov na telesno površino povečanja AUC niso opazili. V stanju dinamičnega ravnovesja je bil srednji efektivni razpolovni čas za kopičenje enalaprilata 14 ur.

Dojenje

Po enkratnem 20 mg peroralnem odmerku pri petih porodnicah je bila povprečna največja koncentracija enalaprilata v mleku 1,7 $\mu\text{g/l}$ (od 0,54 do 5,9 $\mu\text{g/l}$) in je nastopila 4 do 6 ur po zaužitju. Povprečna največja koncentracija enalaprilata je bila 1,7 $\mu\text{g/l}$ (od 1,2 do 2,3 $\mu\text{g/l}$); v 24-urnem obdobju so največje koncentracije nastopile ob različnem času. Na podlagi podatkov o največji koncentraciji v mleku lahko ocenimo, da bi bila največja količina, ki bi jo zaužil dojenček, ki se hrani samo z materinim mlekom, približno 0,16% materinega odmerka, ki je prilagojen glede na njeno težo.

Pri ženski, ki je 11 mesecev jemala enalapril v peroralnem odmerku po 10 mg dnevno, je največja koncentracija enalaprilata v mleku nastopila 4 ure po zaužitju in je znašala 2 $\mu\text{g/l}$, največja koncentracija enalaprilata pa je znašala 0,75 $\mu\text{g/l}$ in je nastopila približno 9 ur po zaužitju. Skupna količina enalaprilata in enalaprilata v mleku, ki so jo izmerili v 24-urnem obdobju je bila 1,44 $\mu\text{g/l}$ oz. 0,63 $\mu\text{g/l}$ mleka.

Pri materi, ki je vzela enkratni 5 mg odmerek enalaprilata, in pri dveh materah, ki sta vzeli 10 mg odmerek, 4 ure po zaužitju koncentracije enalaprilata v mleku niso zaznali ($< 0,2 \mu\text{g/l}$); koncentracije enalaprilata niso določili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja kažejo, da enalapril pri podganah ne vpliva na plodnost in sposobnost za razmnoževanje ter ne deluje teratogeno. V študiji v kateri so samice podgan pred parjenjem in med brejostjo prejemale zdravilo so med dojenjem opazili večjo pojavnost poginov pri mladičih. Dokazano je bilo, da učinkovina prehaja preko placente in se izloča z mlekom. Dokazano je, da so zaviralci angiotenzinske konvertaze kot skupina fetotoksični (povzročajo poškodbe in/ali smrt plodov), če se jih uporablja v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koruzni škrob
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E572)
natrijev hidrogenkarbonat
predgeliran koruzni škrob

Poleg navedenih 10 mg tablete vsebujejo še rdeči železov oksid (E172), 20 mg tablete pa rdeči železov oksid (E172) in rumeni železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

VASOTEC tablete so na voljo v škatlah s pretisnimi omoti iz aluminijske folije, ki vsebujejo 28 tablet (2x14 tablet v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Šmartinska cesta 140
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-450/09
5363-I-451/09
5363-I-452/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

27.03.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.09.2010