

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enalapril Vitabalans 5 mg tablety
Enalapril Vitabalans 10 mg tablety
Enalapril Vitabalans 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 5 mg, 10 mg nebo 20 mg enalaprili maleas.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Enalapril Vitabalans 5 mg:

Tablety jsou bílé, kulaté, ploché, s půlicí rýhou na jedné straně. Průměr je 8 mm.

Enalapril Vitabalans 10 mg:

Tablety jsou červenohnědé, kulaté, ploché, s půlicí rýhou na jedné straně. Průměr je 8 mm.

Enalapril Vitabalans 20 mg:

Tablety jsou světle oranžové, kulaté, ploché, s půlicí rýhou na jedné straně. Průměr je 8 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

- léčba hypertenze;
- léčba symptomatického srdečního selhání;
- prevence symptomatického srdečního selhání u pacientů s asymptomatickou dysfunkcí levé komory (ejekční frakce < 35%), viz bod 5.1.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávku je nutno individuálně přizpůsobit podle pacientova profilu a odpovědi jeho krevního tlaku (viz bod 4.4).

Hypertenze

Počáteční dávka je 5 až (maximálně) 20 mg podle stupně závažnosti hypertenze a stavu pacienta (viz níže). Enalapril se podává jednou denně. Při mírné hypertenzi je doporučená počáteční dávka 5 až 10 mg. U pacientů se silně aktivovaným systémem renin-angiotenzin-aldosteron (např. s

renovaskulární hypertenzi, objemovou deplecí a/nebo deplecí minerálů, srdeční dekompenzací nebo těžkou hypertenzi) může po počáteční dávce dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku. U těchto pacientů se doporučuje počáteční dávka 5 mg nebo nižší a léčba se musí zahájit pod lékařským dohledem.

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může při zahajování terapie enalaprilem vést k objemové depleci a k riziku hypotenze. U těchto pacientů se doporučuje počáteční dávka 5 mg nebo nižší. Pokud je to možné, měla by se terapie diuretiky na 2-3 dny před zahájením terapie enalaprilem vysadit. Je nutno sledovat renální funkce a koncentrace draslíku v krevním séru.

Obvyklá udržovací dávka je 20 mg denně. Maximální udržovací dávka je 40 mg denně.

Srdeční selhání/Asymptomatická dysfunkce levé komory

Při léčbě symptomatického srdečního selhání se enalapril užívá navíc k diuretikům a ve vhodných případech navíc i k digitalisu nebo betablokátorům. Počáteční dávka enalaprilu u pacientů se symptomatickým srdečním selháním nebo asymptomatickou dysfunkcí levé komory je 2,5 mg a je nutno ji podávat pod důsledným lékařským dohledem, aby se zjistil počáteční účinek na krevní tlak. Při neexistenci symptomatické hypotenze nebo po její účinné léčbě je po zahájení terapie enalaprilem při srdečním selhání nutno dávku postupně zvyšovat na obvyklou udržovací dávku 20 mg, podávanou v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách podle toho, jak je pacient snáší. Doporučuje se provádět titraci dávky po dobu 2 až 4 týdnů. Maximální dávka je 40 mg podávaná ve dvou dílčích dávkách.

Doporučená titrace dávky enalaprilu u pacientů se srdečním selháním/asymptomatickou dysfunkcí levé komory:

Týden	Dávka mg/den
1. týden	1. až 3. den: 2,5 mg/den* v jediné dávce 4. až 7. den: 5 mg/den ve dvou dílčích dávkách
2. týden	10 mg/den v jediné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách
3. a 4. týden	20 mg/den v jediné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách

* U pacientů s poruchou renální funkce nebo užívajících diuretika je nutno přijmout zvláštní opatření (viz bod 4.4).

Krevní tlak a renální funkci je nutno důkladně sledovat jak před zahájením léčby enalaprilem, tak i po jejím zahájení (viz bod 4.4), protože byly popsány případy hypotenze a (vzácněji) následného renálního selhání. Je-li to možné, měla by se u pacientů léčených diuretiky před zahájením léčby enalaprilem jejich dávka snížit. Rozvoj hypotenze po počáteční dávce enalaprilu neznamená, že při dlouhodobé terapii enalaprilem dojde k recidivě hypotenze, a nebrání dalšímu užívání léku. Je nutno sledovat i hodnoty draslíku v séru a renální funkci.

Dávkování při renální insuficienci

Všeobecně by měly být prodlouženy intervaly mezi užitím enalaprilu a/nebo sníženo dávkování.

Clearance kreatininu (CrCl) ml/min	Počáteční dávka mg/den
30 < CrCl < 80 ml/min	5-10 mg
10 < CrCl < 30 ml/min	2,5 mg
CrCl ≤ 10 ml/min	2,5 mg ve dnech dialýzy

* Viz bod 4.4 – Hemodialyzovaní pacienti. Enalapril se dialyzuje. Dávkování v dny bez dialýzy je nutno přizpůsobit podle odpovědi krevního tlaku.

Použití u starších osob

Dávka musí být v souladu s renální funkcí staršího pacienta (viz bod 4.4 – Porucha renální funkce).

Pediatrická populace

K dispozici jsou omezené zkušenosti z klinické praxe s podáváním enalaprilu dětem s hypertenzí (viz body 4.4, 5.1 a 5.2). U pacientů, kteří dokáží tablety spolknout, je nutno dávku individualizovat podle pacientova profilu a odpovědi jeho krevního tlaku. Doporučená počáteční dávka je 2,5 mg pro pacienty s tělesnou hmotností 20 až 50 kg, a 5 mg pro pacienty s tělesnou hmotností > 50 kg. Enalapril se podává jednou denně. Dávkování je nutno přizpůsobit podle potřeb pacienta na maximální hodnotu 20 mg denně u pacientů s tělesnou hmotností 20 až 50 kg, a 40 mg pro pacienty s tělesnou hmotností > 50 kg (viz bod 4.4).

Enalapril se nedoporučuje u novorozenců a u dětských pacientů s rychlostí glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m², protože nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Způsob podání: k perorálnímu podání.
Jídlo vstřebávání enalaprilu neovlivňuje.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, nebo kterýkoli jiný inhibitor ACE.
- Angioedém v anamnéze v souvislosti s předchozí léčbou inhibitorem ACE.
- Dědičný nebo idiopatický angioedém.
- Souběžné užívání se sakubitrem / valsartanem. Enalapril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitru / valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání Enalapril Vitabalans s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1)

4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Symptomatická hypotenze

Symptomatická hypotenze je u nekomplikovaných hypertoniků pozorována vzácně. U hypertonických pacientů užívajících enalapril nastává symptomatická hypotenze s větší pravděpodobností, pokud je pacient ve volumové depleci, například při diuretické terapii, při dietním omezení soli, dialýze, průjmu nebo zvracení (viz body 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenze byla pozorována u pacientů se srdečním selháním s přidruženou renální insuficiencí nebo bez ní. Pravděpodobněji nastává u pacientů se závažnějším stupněm srdečního selhání při užití vysokých dávek kličkových diuretik, hyponatremii nebo postižení renální funkce. U těchto pacientů by měla být terapie zahájena pod lékařským dohledem a pacienti by měli být dále pozorně sledováni, vždy při úpravě dávkování enalaprilu a/nebo diuretika. Stejně postupy mohou být aplikovány u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých by nadměrný pokles krevního tlaku mohl mít za následek infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Pokud nastane hypotenze, pacient by měl být uložen do polohy vleže na zádech a pokud je třeba, měl by obdržet intravenózní infúzi fyziologického roztoku. Přechodná hypotenzní reakce není kontraindikací pro další dávky, které mohou být obvykle podány bez obtíží, pokud již jednou došlo k vzestupu krevního tlaku po volumové expanzi.

U některých pacientů se srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může po podání enalaprilu dojít k dalšímu poklesu systémového krevního tlaku. Tento účinek lze očekávat a obvykle není

důvodem k přerušení léčby. Pokud se hypotenze stane symptomatickou, může být nezbytné redukovat dávku a/nebo vysadit diuretikum a/nebo enalapril.

Aortální nebo mitrální stenóza/Hypertrofická kardiomyopatie

ACE inhibitory, podobně jako všechny vazodilatační prostředky, je nutno podávat opatrně pacientům s obstrukcí chlopně a výtokové části levé komory a zcela vynechat v případě kardiogenního šoku a hemodynamicky významné obstrukce.

Porucha renální funkce

V případě poruchy renální funkce (clearance kreatininu < 80 ml/min.) je nutno počáteční dávku enalaprilu upravit podle pacientovy hodnoty clearance kreatininu (viz bod 4.2) a poté podle pacientovy odpovědi na léčbu. Rutinní sledování hodnot draslíku a kreatininu je u těchto pacientů součástí běžné lékařské praxe.

Renální selhání v souvislosti s enalaprilem bylo popsáno a vyskytlo se hlavně u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo základním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální tepny. Pokud se zjistí brzy a je řádně léčeno, je renální selhání v souvislosti s terapií enalaprilem obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s hypertenzí bez předchozí zjevné renální choroby došlo k rozvoji vzestupu sérové hladiny močoviny a kreatininu, pokud byl enalapril podán současně s diuretiky. Z tohoto lze usuzovat na možnost stenózy renální tepny jako základního onemocnění a může se požadovat snížení dávky enalaprilu a/nebo vysazení diuretika (viz bod 4.4 – Renovaskulární hypertenze).

Renovaskulární hypertenze

Pokud se pacienti s bilaterální stenózou renální tepny nebo stenózou tepny do jediné fungující ledviny léčí inhibitory ACE, existuje zvýšené riziko hypotenze a renální nedostatečnosti. Může dojít ke ztrátě renální funkce při pouze mírných změnách hodnot kreatininu v séru. U těchto pacientů je nutno zahajovat terapii pod důkladným lékařským dohledem, za použití nízkých dávek, opatrné titrace, a sledování renální funkce.

Transplantace ledvin

Ohledně podávání enalaprilu pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin nejsou k dispozici žádné zkušenosti. Proto se léčba enalaprilem nedoporučuje.

Selhání jater

Vzácně byly inhibitory ACE dány do souvislosti se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou nebo hepatitidou a progreduje do fulminantní nekrózy jater a (někdy i) smrti. Mechanismus tohoto syndromu není jasný. U pacientů užívajících inhibitory ACE, u nichž dojde k rozvoji žloutenky nebo k výraznému zvýšení jaterních enzymů, je nutno inhibitor ACE vysadit a je třeba u nich zahájit odpovídající lékařské sledování.

Neutropenie/agranulocytóza

U pacientů užívajících inhibitory ACE byla popsána neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie. U pacientů s normální renální funkcí a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Pacientům s kolagenózou, imunosupresivní terapií, léčbou alopurinolem nebo prokainamidem, nebo s kombinací těchto komplikujících faktorů, je nutno enalapril podávat s maximální opatrností, zvláště pokud je již přítomna porucha renální funkce. U některých z těchto pacientů došlo k rozvoji závažných infekcí, které v několika případech nereagovaly na intenzivní léčbu antibiotiky. Pokud se u těchto pacientů enalapril používá, doporučuje se pravidelné monitorování počtu bílých krvinek a pacienty je třeba poučit, aby ohlásili jakoukoli známku infekce.

Přecitlivělost/Angioneurotický edém

Angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glotis a/nebo laryngu byl popsán u pacientů

léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Tento nežádoucí účinek může nastat kdykoli během léčby. V takových případech by měl být enalapril okamžitě vysazen, a mělo by být zajištěno příslušné sledování, aby před propuštěním pacienta byla jistota úplného odeznění příznaků. Dokonce i v případech, kdy otok byl omezen na jazyk, bez stavu respirační tísně, je nutné dlouhodobější sledování pacienta, protože léčba antihistaminiky a kortikosteroidy nemusí být dostatečná.

Velmi vzácně byly hlášeny smrtelné případy následkem angioneurotického edému souvisejícího s otokem hrtanu nebo jazyka. U pacientů s postižením jazyka, hlasivkové štěrbiny nebo hrtanu je pravděpodobná blokáda dýchacích cest, zejména pokud prodělali některý chirurgický zákrok na dýchacích cestách. Tam, kde je pravděpodobná blokáda dýchacích cest následkem postižení jazyka, hlasivkové štěrbiny nebo hrtanu, je třeba ihned zahájit příslušnou terapii, která může zahrnovat subkutánní podání roztoku epinefrinu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a /nebo opatření k zajištění průchodnosti dýchacích cest.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem / valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce enalaprilu. Léčbu enalaprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

Uvádí se, že pacienti černošské populace, jimž byly podávány ACE inhibitory, mají ve srovnání s pacienty jiné barvy pleti vyšší incidenci angioedému.

Pacienti s anamnézou angioedému bez vztahu k terapii ACE inhibitory mohou mít zvýšené riziko angioedému při užívání ACE inhibitoru (viz také bod 4.3).

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace vůči blanokřídlým

Vzácně byly pozorovány život ohrožující anafylaktoidní reakce u pacientů užívajících ACE inhibitory během desenzibilizace jedem blanokřídlých. Těmto reakcím se lze vyhnout přechodným vysazením terapie ACE inhibitorem před každou desenzibilizací.

Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL

U pacientů užívajících inhibitory ACE došlo během aferézy lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) dextranulfátem vzácně k rozvoji život ohrožujících anafylaktoidních reakcí. Těmto reakcím se předešlo přechodným přerušením terapie inhibitory ACE během každé aferézy.

Hemodialyzovaní pacienti

Anafylaktoidní reakce byly hlášeny u pacientů dialyzovaných za použití membrán s vysokým průtokem (např. AN 69®) a současně léčených ACE inhibitory. U těchto pacientů je třeba použít jiný typ dialyzační membrány nebo jinou skupinu antihypertenčních látek.

Hypoglykemie

Diabetiky léčené perorálními antidiabetiky nebo inzulinem je třeba při léčbě ACE inhibitorem důkladně sledovat kvůli hypoglykémii, zejména v prvním měsíci kombinovaného použití (viz bod 4.5).

Kašel

Kašel byl zaznamenán při užití ACE inhibitorů. Charakteristický je trvalý neproduktivní kašel odeznívající po přerušení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitory je třeba vzít v úvahu při diferenciální

diagnóze kašle.

Chirurgie/Anestezie

U pacientů podstupujících velký chirurgický zákrok nebo během anestezie za použití látek vyvolávajících hypotenzi blokuje enalapril tvorbu angiotenzinu II sekundárně po kompenzačním uvolnění reninu. Pokud nastane hypotenze, za jejíž příčinu je považován tento mechanismus, měla by být korigována expanzí objemu.

Hyperkalemie

U některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně enalaprilu bylo pozorováno zvýšení draslíku v séru. Rizikové faktory pro rozvoj hyperkalemie zahrnují renální nedostatečnost, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), *diabetes mellitus*, interkurentní stavy, zejména dehydrataci, akutní srdeční dekompenzaci nebo metabolickou acidózu a současné užívání diuretik šetřících draslík (jako je spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), draslíkových doplňků nebo náhrad soli s obsahem draslíku; nebo případy pacientů užívajících jiné léky související se vzrůstem draslíku v krevním séru (například heparin). Užívání draslíkových doplňků, diuretik šetřících draslík nebo náhrad soli s obsahem draslíku, zejména u pacientů se zhoršenou renální funkcí, může vést k významnému vzrůstu hladin draslíku v krevním séru. Hyperkalemie může způsobit závažné arytmie, někdy i s následkem smrti. Pokud se současné užívání enalaprilu a výše uvedených prostředků považuje za vhodné, je nutné používat je s opatrností a s častým sledováním hladin draslíku v krevním séru (viz bod 4.5).

Sérové kalium

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu se ale hyperkalemie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Lithium

Kombinace lithia a enalaprilu se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

U dětí s hypertenzí od 6 let je k dispozici pouze omezené množství zkušeností s účinností a bezpečností, a žádné zkušenosti v jiných indikacích. K dispozici je omezené množství farmakokinetických dat u dětí ve věku nad 2 měsíce. (viz body 4.2, 5.1 a 5.2). Nedoporučuje se podávat enalapril dětem v jiných indikacích než hypertenze.

Enalapril se nedoporučuje u novorozenců a u dětských pacientů s rychlostí glomerulární filtrace nižší než 30 ml/min/1,73 m², protože nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Těhotenství

Během těhotenství by se léčba enalaprilem neměla zahajovat. Při plánování těhotenství je třeba přejít na alternativní léčbu, která je v těhotenství bezpečná, pokud není léčba inhibitory ACE považována za nezbytnou. Pokud je těhotenství potvrzeno, je třeba léčbu inhibitory ACE ihned přerušit a v případě potřeby zavést jinou medikaci (viz body 4.3 a 4.6).

Etnické odlišnosti

Stejně jako u jiných inhibitorů ACE se zdá, že enalapril je méně účinný při snižování krevního tlaku u černochů než u jiných etnik, možná následkem vyšší prevalence stavů s nízkými hladinami reninu u černošských hypertoniků.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium

ACE inhibitory zmírňují ztráty draslíku navozené diuretiky. Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě enalaprilem objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání enalaprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace enalaprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Cyklosporin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může mít při zahajování terapie enalaprilem za následek objemovou depleci a riziko hypotenze (viz bod 4.4). Hypotenzní účinky lze omezit vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo příjmu solí nebo zahájením terapie nízkou dávkou enalaprilu (viz bod 4.2).

Ostatní antihypertenzní prostředky

Současné užívání těchto látek může zesílit hypotenzní účinky enalaprilu. Současné užívání nitroglycerinu a dalších nitrátů nebo dalších vazodilatačních prostředků může krevní tlak dále snížit.

Lithium

Při současném podávání lithia a inhibitorů ACE bylo popsáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a jeho toxicita. Současné užívání thiazidových diuretik může dále zvyšovat hladiny lithia a riziko toxicity lithia související s podáváním inhibitorů ACE. Užívání enalaprilu spolu s lithiem se nedoporučuje,

avšak pokud se taková kombinace ukáže jako nezbytná, je nutno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru (viz bod 4.4).

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika/narkotika

Současné užívání některých anestetických přípravků, tricyklických antidepresiv a antipsychotik spolu s inhibitory ACE může vést k dalšímu poklesu krevního tlaku (viz bod 4.4).

Nesteroidní antiflogistika (NSAID)

Chronické podávání nesteroidních antiflogistik může snižovat antihypertenzní účinek ACE inhibitoru.

NSAID (včetně inhibitorů COX-2) a inhibitory ACE vykazují aditivní účinek na vzestup hladiny draslíku v krevním séru a mohou způsobit zhoršení renální funkce. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Vzácně může nastat akutní renální selhání, zejména u pacientů s ohroženou renální funkcí, jako jsou starší či dehydrovaní pacienti, včetně pacientů léčených diuretiky. Pacienty je nutno odpovídajícím způsobem hydratovat, přičemž po zahájení souběžné léčby a pravidelně poté je nutno zvážit monitorování renálních funkcí.

Zlato

U pacientů léčených injekčně podávanými sloučeninami zlata (natrium-aurothiomaleinát) současně s inhibitory ACE včetně enalaprilu byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (zrudnutí obličeje, neusea, zvracení a hypotenze).

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

Antidiabetika

Na základě epidemiologických studií se lze domnívat, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulinů, perorálních hypoglykemik) může mít za následek zvýšený účinek snižování hladiny glukosy v krvi s rizikem hypoglykémie. Zdá se, že se tento jev častěji vyskytuje v prvních týdnech kombinované terapie a u pacientů s poruchou renální funkce (viz body 4.4 a 4.8).

Alkohol

Alkohol potencuje hypotenzní účinek inhibitorů ACE.

Kyselina acetylsalicylová, trombolytika a betablokátory

Enalapril lze bez obav podávat současně s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkách), trombolytiky a betablokátory.

Alopurinol, imunosupresivní prostředky a prokainamid

Současné užívání s inhibitory ACE zvyšuje riziko leukopenie.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V prvním trimestru těhotenství se užívání inhibitorů ACE nedoporučuje (viz bod 4.4). Užívání inhibitorů ACE ve druhém a třetím trimestru je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologický průkaz ohledně rizika teratogenity po expozici ACE inhibitorům v prvním trimestru těhotenství nebyl definitivní; avšak malý vzrůst rizika nelze vyloučit. Pokud se pokračování terapie ACE inhibitory nepovažuje za nezbytné, měly by být pacientky plánující těhotenství převedeny na alternativní způsoby antihypertenzní léčby s dobře zjištěným bezpečnostním profilem použití v těhotenství. Při zjištění těhotenství je třeba léčbu ACE inhibitory ihned zastavit a zahájit alternativní způsob léčby, je-li to vhodné.

Je známo, že expozice léčbě ACE inhibitory ve druhém a třetím trimestru způsobuje toxicitu pro lidský plod (snížená renální funkce, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a pro novorozence (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Zaznamenán byl výskyt těhotenského oligohydramnionu pravděpodobně na základě snížené funkce ledvin plodu, takové případy mohou vyústit v kontraktury končetin, kraniofaciální deformace a hypoplastický vývoj plic.

Pokud by nastala expozice ACE inhibitoru od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření pro ověření renální funkce a lebky. Kojenci, jejichž matky braly ACE inhibitory, musí být pečlivě sledováni ohledně hypotenze (viz oddíly 4.3 a 4.4).

Kojení

Omezené farmakokinetické údaje prokazují velmi nízké koncentrace v mateřském mléce (viz bod 5.2). I když se tyto koncentrace jeví jako klinicky irelevantní, užívání přípravku Enalapril Vitabalans během kojení se nedoporučuje u předčasně narozených dětí a v prvním týdnu po porodu, a to kvůli hypotetickému riziku kardiovaskulárních a renálních účinků a kvůli nedostatku klinických zkušeností. V případě starších dětí lze o užívání přípravku Enalapril Vitabalans u kojících matek uvažovat, pokud je tato léčba pro matku nezbytná a dítě je sledováno ohledně veškerých nežádoucích účinků.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Enalapril Vitabalans má minimální vliv na řízení a obsluhu strojů. Při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů je nutno vzít v úvahu, že příležitostně se mohou objevit závratě nebo vyčerpání.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se podle výskytu klasifikují jako

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Nežádoucí účinky uváděné pro enalapril zahrnují:

Poruchy krve a lymfatického systému:

méně časté: anemie (včetně aplastické a hemolytické)

vzácné: neutropenie, snížení hodnoty hemoglobinu, snížení hematokritu, trombocytopenie, agranulocytóza, deprese kostní dřeně, pancytopenie, lymfadenopatie, autoimunitní onemocnění

Endokrinní poruchy:

není známo: syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)

Poruchy metabolismu a výživy:

méně časté: hypoglykemie (viz bod 4.4)

Psychiatrické poruchy:

časté: deprese

méně časté: zmatenost, nespavost, nervozita

vzácné: abnormální sny, poruchy spánku

Poruchy nervového systému:

časté: bolesti hlavy

méně časté: ospalost, parestezie, vertigo

Poruchy oka:

velmi časté: rozostřené vidění.

Srdeční poruchy:

časté: bolesti na hrudi, poruchy srdečního rytmu, angina pectoris, tachykardie

méně časté: palpitace, infarkt myokardu*

Cévní poruchy:

velmi časté: závratě

časté: hypotenze (včetně ortostatické hypotenze), synkopa

méně časté: ortostatická hypotenze, cévní mozková příhoda*, případně sekundární po nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4),

Vzácné: Raynaudův fenomén

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

velmi časté: kašel

časté: dyspnoe

méně časté: výtok z nosu, bolest v krku, chrapot, bronchospasmus/astma

vzácné: plicní infiltráty, rinitida, alergická alveolitida/eozinofilní pneumonie

Gastrointestinální poruchy:

velmi časté: neusea

časté: průjem, bolesti břicha, změny chuťového vnímání

méně časté: ileus, pankreatitida, zvracení, dyspepsie, zácpa, anorexie, podráždění žaludku, sucho v ústech, peptický vřed

vzácné: stomatitida/aftózní ulcerace, glositida

velmi vzácné: intestinální angioedém

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: selhání jater, hepatitida (hepatocelulární nebo cholestatická), hepatitida včetně nekrózy, cholestáza (včetně žloutenky)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

časté: byla hlášena vyrážka, hypersenzitivita/angioneurotický edém: angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrby a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)

méně časté: nadměrné pocení, pruritus, urtikárie, alopecie

vzácné: angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrby a/nebo hrtanu

velmi vzácné: erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, pemfigus, erythrodermie.

Byl hlášen komplex symptomů, které mohou zahrnovat všechny následující příznaky nebo některé z nich: horečka, serositida, vaskulitida, myalgie/myositida, artralgie/artritida, pozitivní ANA, zvýšení ESR, eosinofilie a leukocytóza. Může dojít k vyrážce, fotosenzitivitě nebo jiným dermatologickým projevům.

Poruchy ledvin a močových cest:

méně časté: renální dysfunkce, renální selhání, proteinurie
vzácné: oligurie

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

méně časté: impotence
vzácné: gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

velmi časté: astenie
časté: únava
méně časté: svalové křeče, zrudnutí, tinnitus, celková nevolnost, horečka.

Vyšetření:

časté: hyperkalemie, zvýšení sérových koncentrací kreatininu
méně časté: zvýšení hladin močoviny v krvi, hyponatremie
vzácné: zvýšení jaterních enzymů, zvýšení sérových koncentrací bilirubinu.

* Četnosti výskytu byly v klinické studii srovnatelné s hodnotami pro skupinu dostávající placebo a pro aktivní kontrolní skupiny

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Údaje o předávkování enalaprilem u lidí jsou k dispozici v omezené míře. Mezi nejvýznamnější dosud uváděné projevy předávkování patří význačná hypotenze, začínající asi šest hodin po požití tablet jako průvodní jev blokády systému renin-angiotenzin a stupor. Symptomy vyskytující se v souvislosti s předávkováním ACE inhibitory mohou zahrnovat oběhový šok, poruchy hladin elektrolytů, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost, a kašel. Po požití 300 mg, resp. 440 mg enalaprilu byly zaznamenány 100-, resp. 200-násobně vyšší hladiny sérového enalaprilátu, než jsou obvyklé po terapeutických dávkách.

Doporučená léčba při předávkování zahrnuje podání intravenózní infuze fyziologického roztoku. Pokud nastane hypotenze, je třeba pacienta umístit do šokové polohy. Lze také zvážit léčbu podáním infuze angiotenzinu II a/nebo intravenózních katecholaminů, pokud je to možné. Došlo-li k požití před krátkou dobou, přijměte opatření k odstranění enalapril-maleinátu (např. zvracení, výplach žaludku, podání absorbentů a síranu sodného). Enalaprilát může být odstraněn z celkového oběhu hemodialýzou (viz bod 4.4). Při závažné bradykardii je indikováno použití kardiostimulátoru. Je nutno trvale monitorovat vitální známky, hladiny elektrolytů a koncentrace kreatininu v séru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu ATC kód: C09A A02

Enalapril je maleinátová sůl enalaprilu, derivátu dvou aminokyselin, L-alaninu a L-prolinu. Angiotenzin konvertující enzym (ACE) je peptidyldipeptidáza, která katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na látku zvyšující krevní tlak angiotenzin II. Po absorpci je enalapril hydrolyzován na enalaprilát, který inhibuje ACE. Inhibice ACE má za následek pokles plazmatického angiotenzinu II, který vede ke zvýšení plazmatické reninové aktivity a k poklesu sekrece aldosteronu.

ACE je identický s kininázou II. Tímto způsobem může enalapril také blokovat degradaci bradykininu, významného vazopresorického peptidu. Avšak úlohu, kterou tato skutečnost hraje v terapeutickém účinku Enalapril Vitabalansu, je ještě třeba objasnit.

Mechanismus účinku

I když se uvažuje, že enalapril primárně snižuje hypertenzi potlačením systému renin-angiotensin-aldosteron, působí enalapril proti vysokému tlaku dokonce i u hypertoniků s nízkou hladinou reninu.

Farmakodynamické účinky

Podávání enalaprilu pacientům s hypertenzí snižuje krevní tlak naměřený vestoje i vleže na zádech bez významného ovlivnění srdeční tepové frekvence.

Symptomatická posturální hypotenze se nevyskytuje často. U některých pacientů může optimální snížení krevního tlaku vyžadovat několik týdnů léčby. Při náhlém vysazení enalaprilu nedošlo k rychlému vzrůstu krevního tlaku.

Účinná inhibice aktivity ACE nastává obvykle 2-4 hodiny po perorálním podání individuální dávky enalaprilu. Nástup antihypertenzní aktivity byl obvykle pozorován za jednu hodinu s vrcholem snížení krevního tlaku za 4 až 6 hodin po podání léku. Trvání účinku souvisí s dávkou. Ukázalo se však, že při doporučených dávkách se antihypertenzní a hemodynamické účinky udrží nejméně po dobu 24 hodin.

V hemodynamických studiích u pacientů s esenciální hypertenzí byl pokles krevního tlaku doprovázen snížením periferní arteriální rezistence se zvýšením minutového výdeje a malou či žádnou změnou srdeční frekvence. Při následujícím podávání enalaprilu byl zvýšen průtok krve ledvinami; glomerulární filtrace byla nezměněna. Avšak u pacientů s nízkou úrovní glomerulární filtrace před léčbou nastalo obvykle její zvýšení. Nebyla zjištěna retence sodíku či vody.

V krátkodobých klinických studiích u diabetických a nediabetických pacientů s ledvinovým onemocněním bylo pozorováno snížení albuminurie a vylučování IgG močí a celkové bílkoviny v moči po podání enalaprilu. Pokud je enalapril podán společně s thiazidovým diuretikem jsou jejich účinky na snížení krevního tlaku nejméně aditivní. Enalapril může snižovat vznik thiazidem navozené hypokalemie nebo ji zabránit.

U pacientů se srdečním selháním, léčených digitalisem a diuretiky byla léčba perorálním nebo injekčním enalaprilem spojena s poklesem periferní rezistence a krevního tlaku. Minutový výdej vzrostl, zatímco srdeční frekvence (která je u pacientů se srdečním selháním obvykle zvýšená) klesla. Plicní kapilární tlak v zaklínění byl také snížen. Tolerance zátěže a míra srdečního selhání posuzovaná dle kritérií New York Heart Association se zlepšila. Tyto účinky jsou zachovány během chronické léčby. U pacientů s mírným až středním stupněm srdečního selhání enalapril zpomaluje progresivní srdeční dilataci/zvětšení a selhání, doložené snížením enddiastolických a systolických objemů levé komory a zlepšením ejekční frakce.

Klinická účinnost a bezpečnost

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie (SOLVD Prevention trial) vyšetřovala populaci s asymptomatickou dysfunkcí levé komory (LVEF<35%). 4228 pacientů bylo randomizováno k užívání buď placebo (n=2117) nebo enalaprilu (n=2111). Ve skupině placebo došlo u 818 pacientů k srdečnímu selhání nebo k úmrtí (38,6%) oproti 630 pacientům ve skupině enalaprilu (29,8 %) (snížení rizika: 29 %; 95% CI; 21-36 %; p<0.001). 518 pacientů ve skupině placebo (24,5 %) a 434 pacienti ve skupině enalaprilu (20,6 %) zemřelo nebo bylo hospitalizováno pro nové zhoršení srdečního selhání (snížení rizika: 20 %; 95% CI; 9-30 %; p<0.001).

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie (SOLVD Prevention trial) vyšetřovala populaci se symptomatickým městnavým srdečním selháním následkem systolické dysfunkce (ejekční frakce <35%). 2569 pacientů dostávajících konvenční léčbu srdečního selhání bylo náhodně rozděleno k užívání buď placebo (n=1284) nebo enalaprilu (n=1285). Ve skupině placebo došlo k 510 úmrtím (39,7%) oproti 452 úmrtím (35,2 %) ve skupině enalaprilu (snížení rizika: 16 %; 95% CI; 5-26 %; p<0.0036). Ve skupině placebo byl počet kardiovaskulárních úmrtí 461, ve skupině enalaprilu 399 (snížení rizika: 18 %; 95% CI; 6-28 %; p<0.002), hlavně díky poklesu úmrtí následkem progresivního srdečního selhání (251 ve skupině placebo oproti 209 ve skupině enalaprilu (snížení rizika: 22 %; 95% CI; 6-35%). Snížil se počet pacientů, kteří zemřeli nebo byli hospitalizováni následkem zhoršení srdečního selhání (736 ve skupině placebo oproti 613 ve skupině enalaprilu (snížení rizika: 26 %; 95% CI; 18-34 %; p<0.001). Celkově ve studii SOLVD u pacientů s dysfunkcí levé komory enalapril snížil riziko infarktu myokardu o 23 % (95% CI; 11-34 %; p<0.001) a snížil riziko hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris o 20 % (95% CI; 9-29%; p<0.001).

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatriká populace

Zkušenosti s použitím u pacientů starších 6 letech jsou omezené. V jedné klinické studii s účastí pediatrických pacientů s hypertenzí ve stáří 6 až 16 let při tělesné hmotnosti >20 kg a rychlosti glomerulární filtrace >30 ml/min/1,73 m² dostávali pacienti o tělesné hmotnosti <50 kg 0,625, 2,5 nebo 20 mg enalaprilu a pacienti o tělesné hmotnosti ≥50 kg dostávali 1,25, 5 nebo 40 mg enalaprilu denně. Podávání enalaprilu jednou denně snížilo krevní tlak v časové oblasti denního minima účinku způsobem závislým na dávce. Tato dávkově závislá antihypertenzní účinnost enalaprilu byla konzistentní napříč

všemi skupinami (stáří, Tannerovo stadium, pohlaví, etnická příslušnost). Avšak nejnižší studované dávky, 0,625 mg a 1,25 mg, odpovídající v průměru 0,02 mg/kg jednou denně, nevykazovaly konzistentní antihypertenzní účinnost. Maximální studovaná dávka byla 0,58 mg/kg (do 40 mg) jednou denně. Profil nežádoucích účinků u dětí se nelišil od profilu pozorovaného u dospělých.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Perorálně podaný enalapril je rychle absorbován, přičemž maximálních koncentrací enalaprilu v séru se dosahuje během jedné hodiny. Soudě podle přítomnosti v moči se z perorálně podané tablety vstřebá přibližně 60 % enalaprilu. Vstřebávání perorálně podaného enalaprilu není ovlivněno potravou.

Po absorpci je perorální enalapril rychle a rozsáhle hydrolyzován na enalaprilát, silný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu. Vrchol sérových koncentrací enalaprilátu nastává asi za 4 hodiny po perorálním podání tablety enalaprilu. Efektivní poločas eliminace enalaprilátu po více dávkách perorálního enalaprilu je 11 hodin. U jedinců s normální renální funkcí byly sérové koncentrace enalaprilátu v ustáleném stavu dosaženy po 4 dnech léčby.

Distribuce

V rozmezí terapeuticky relevantních koncentrací nepřekračuje vazba enalaprilátu na proteiny lidské krevní plazmy 60 %.

Biotransformace

Kromě přeměny na enalaprilát neexistuje žádný důkaz významného metabolismu enalaprilu.

Eliminace

Enalaprilát se vylučuje hlavně ledvinami. Hlavní složky v moči jsou enalaprilát (asi 40 % dávky) a intaktní enalapril (asi 20 %).

Porucha renální funkce

U pacientů s renální nedostatečností je expozice enalaprilu a enalaprilátu zvýšená. Po podání 5 mg jednou denně byla u pacientů s mírnou až středně těžkou renální nedostatečností (clearance kreatininu 40-60 ml/min.) hodnota plochy pod křivkou (AUC) enalaprilátu v ustáleném stavu přibližně dvojnásobně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Při těžkém postižení renální funkce (clearance kreatininu < 30 ml/min.) se hodnota AUC zvýšila přibližně osminásobně. Účinný poločas enalaprilátu po opakovaných dávkách enalapril-maleinátu je při tomto stupni renální nedostatečnosti prodloužen a dosažení ustáleného stavu se zpožďuje. (viz bod 4.2).

Enalaprilát může být odstraněn z celkového oběhu hemodialýzou. Clearance dialýzy je 62 ml/min.

Děti a dospívající

Farmakokinetická studie s opakovanými dávkami byla provedena u 40 dětí obojího pohlaví s hypertenzí ve věku 2 měsíce až 16 let po každodenním perorálním podávání enalapril-maleinátu v množství 0,07 až 0,14 mg/kg. Ve farmakokinetice enalaprilátu u dětí nebyly ve srovnání s dříve získanými údaji u dospělých zjištěny žádné větší rozdíly. Tyto údaje ukazují vzrůst AUC (hodnota normalizovaná na tělesnou hmotnost) s rostoucím věkem; vzrůst AUC však nebyl pozorován při normalizaci na tělesný povrch. V ustáleném stavu byl průměrný účinný poločas pro eliminaci enalaprilátu 14 hodin.

Kojení

Po jednorázové 20mg perorální dávce podané pěti ženám po porodu byla za 4 až 6 hodin po podání průměrná maximální hladina enalaprilu v mléce 1,7 µg/l (rozmezí od 0,54 do 5,9 µg/l). Průměrná maximální hladina enalaprilátu byla 1,7 µg/litr (rozmezí od 1,2 do 2,3 µg/l); maxim bylo dosahováno

v různých časech v průběhu 24 hodin. Za využití údajů o maximálních hladinách v mléce by odhadovaný maximální příjem u výlučně kojeného dítěte byl okolo 0,16 % dávky pro matku upravené podle její hmotnosti. Žena, která každý den po dobu 11 měsíců perorálně užívala enalapril 10 mg měla maximální hladiny enalaprilu v mléce 2 µg/l 4 hodiny po dávce a maximální hladiny enalaprilátu 0,75 µg/l asi 9 hodin po dávce. Celkové množství enalaprilu a enalaprilátu naměřené v mléce během 24 hodin bylo 1,44 µg/l, respektive 0,63 µg/l mléka. Hladiny enalaprilátu v mléce nebyly detekovatelné (<0,2 µg/l) 4 hodiny po jediné dávce enalapril 5 mg u jedné matky a 10 mg u dvou matek; hladiny enalaprilu nebyly stanovovány.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje vycházející z klasických studií toxicity při opakovaných dávkách, genotoxicity a karcinogenního potenciálu neukazují na žádné zvláštní nebezpečí pro člověka. Studie reprodukční toxicity naznačují, že enalapril nemá žádné účinky na plodnost potkanů a že není teratogenní. Avšak ve studii, v níž samice potkanů dostávaly dávky od doby před pářením a po celou dobu gestace, došlo během kojení ke zvýšenému úmrtí potkaních mláďat. Bylo zjištěno, že látka prochází placentou a vylučuje se do mléka. Bylo zjištěno, že inhibitory ACE, pokud se podají ve druhém nebo třetím trimestru, jsou jako skupina fetotoxické (vyvolávají malformace a/nebo smrt plodu).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
mastek
magnesium-stearát
mikrokrytalická celulosa
povidon K-29/32
hydrogenuhličitan sodný

Enalapril Vitabalans 10 mg
červený oxid železitý (E 172)

Enalapril Vitabalans 20 mg
červený oxid železitý (E 172)
žlutý oxid železitý (E 172)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

28, 30, 56, 60, 98, 100 tablet v blistru (Al/Al).
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vitalabans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINSKO
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Enalapril Vitalabans 5 mg tablety: 58/424/09-C
Enalapril Vitalabans 10 mg tablety: 58/425/09-C
Enalapril Vitalabans 20 mg tablety: 58/426/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 5. 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 13. 2. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 3. 2019