

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enarenal 5 mg tabletės  
Enarenal 10 mg tabletės  
Enarenal 20 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje Enarenal 5 mg tabletėje yra 5 mg enalaprilio maleato.  
Vienoje Enarenal 10 mg tabletėje yra 10 mg enalaprilio maleato.  
Vienoje Enarenal 20 mg tabletėje yra 20 mg enalaprilio maleato.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje Enarenal 5 mg tabletėje yra 42,81 mg laktozės monohidrato, vienoje Enarenal 10 mg tabletėje yra 85,62 mg laktozės monohidrato, vienoje Enarenal 20 mg tabletėje yra 171,24 mg laktozės monohidrato. Kiekvienoje 5 mg, 10 mg ir 20 mg tabletėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t.y. vaistiniame preparate natrio praktiškai nėra.  
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.  
Enarenal 5 mg tabletės yra baltos, pailgos, abipus išgaubtos, su įranta.  
Tabletę galima padalyti į lygias dozes.  
Enarenal 10 mg tabletės yra baltos, apvalios, lygios.  
Enarenal 20 mg tabletės yra baltos, apvalios, lygios.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

- Arterinės hipertenzijos gydymas.
- Simptominio širdies nepakankamumo gydymas.
- Simptominio širdies nepakankamumo profilaktika, kai yra besimptomė kairiojo širdies skilvelio disfunkcija (išstūmimo frakcija  $\leq 35\%$ ) (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enalaprilio rezorbcijai maistas įtakos nedaro.  
Enalaprilio dozę reikia nustatyti atsižvelgiant į paciento būklę ir kraujospūdį (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

#### Hipertenzijos gydymas

Pradinė paros dozė yra 5–20 mg. Ji priklauso nuo hipertenzijos sunkumo bei paciento būklės (žr. toliau). Enalaprilis skiriamas kartą per parą. Jei hipertenzija lengva, rekomenduojama pradinė dozė yra 5–10 mg. Jei pacientui labai aktyvuota renino, angiotenzino ir aldosterono sistema (pvz., yra renovaskulinė hipertenzija, druskų ir (arba) skysčių stoka organizme, širdies funkcijos dekomensacija ar sunki hipertenzija), pradinė vaistinio preparato dozė gali per stipriai sumažinti kraujospūdį. Tokiems pacientams rekomenduojama skirti 5 mg ar mažesnę pradinę dozę, gydymą reikia pradėti gydytojui prižiūrint.

Jei anksčiau pacientas vartojo didelę diuretikų dozę, jo organizme gali sumažėti skysčių kiekis, todėl pradėjus gydyti enalaprilium gali padidėti hipotenzijos rizika. Tokiems pacientams rekomenduojama skirti 5 mg ar mažesnę pradinę dozę. Jei įmanoma, likus 2–3 dienoms iki gydymo enalaprilium pradžios,

diuretikų vartojimą reikėtų nutraukti. Gydomo metu reikėtų sekti inkstų funkciją bei kalio kiekį kraujo serume.

Įprastinė palaikomoji paros dozė yra 20 mg, didžiausia palaikomoji paros dozė – 40 mg.

#### Širdies nepakankamumo arba besimptomės kairiojo širdies skilvelio disfunkcijos gydymas

Gydant simptominių širdies nepakankamumą, enalaprilio skiriama papildomai kartu su diuretikais ir, jei reikia, širdį veikiančiais glikozidais ar beta adrenoblokatoriais. Simptominiu širdies nepakankamumu ar besimptomė kairiojo širdies skilvelio disfunkcija sergantiems pacientams pradinė enalaprilio paros dozė yra 2,5 mg. Ja gydomus pacientus būtina atidžiai stebėti, kad būtų galima nustatyti pradinį poveikį kraujospūdžiui. Jei širdies nepakankamumu sergančiam pacientui paskyrus gydymą enalaprilium, simptominės hipotenzijos nepasireiškė ar ji buvo sėkmingai kompensuota, paros dozę reikėtų laipsniškai didinti iki įprastinės palaikomosios 20 mg dozės, kuri geriama per kartą ar lygiomis dalimis per du kartus (atsižvelgiant į tai, kokį dozavimą pacientas geriau toleruoja). Dozę rekomenduojama tokiu būdu didinti per 2–4 savaites. Didžiausia paros dozė yra 40 mg, kuri geriama lygiomis dalimis per du kartus.

Rekomenduojamas enalaprilio dozės didinimas širdies nepakankamumu arba besimptomė kairiojo širdies skilvelio disfunkcija sergantiems pacientams

Savaitė	Paros dozė (mg)
Pirmoji savaitė	<b>1–3 para:</b> 2,5 mg* per parą per vieną kartą. <b>4–7 para:</b> 5 mg per parą lygiomis dalimis per du kartus.
Antroji savaitė	10 mg per parą per vieną kartą arba lygiomis dalimis per du kartus.
Trečioji ir ketvirtoji savaitės	20 mg per parą per vieną kartą arba lygiomis dalimis per du kartus.

\* Reikėtų laikytis specialių atsargumo priemonių skiriant pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie vartoja diuretikų (žr. 4.4 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti enalaprilium ir gydymo pradžioje būtina atidžiai sekti kraujospūdį ir inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių), kadangi pasireiškė hipotenzijos bei (rečiau) dėl jos atsirandančio inkstų nepakankamumo atvejų. Prieš pradėdant gydyti enalaprilium, diuretikų vartojantiems pacientams rekomenduojama sumažinti pastarųjų dozę (jei įmanoma). Jei pradinė enalaprilio dozė sukelia hipotenziją, tai dar nereiškia, kad nuolatinio enalaprilio vartojimo metu hipotenzija atsinaujins, todėl vaistiniu preparatu toliau gydyti nedraudžiama. Gydomo metu reikėtų sekti inkstų funkciją bei kalio kiekį kraujo serume.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, paprastai reikia mažinti enalaprilio dozę ir (arba) ilginti intervalą tarp dozių vartojimo.

Kreatinino klirensas (KK) (ml/min.)	Pradinė paros dozė (mg)
30 < KK < 80 ml/min.	5-10 mg
10 < KK ≤ 30 ml/min.	2,5 mg
KK ≤ 10 ml/min.	2,5 mg dializės dieną*

\* žr. 4.4 skyrių. Enalaprilatas iš organizmo pašalinamas dializės būdu. Tomis dienomis, kai dializė neatliekama, enalaprilio dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į kraujospūdį.

#### Senyviems pacientams

Dozę būtina keisti atsižvelgiant į inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Klinikinių enalaprilio tyrimų su hipertenzija sergančiais vaikais patirties yra nedaug (žr. 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vaikams, kurie gali nuryti tabletes, dozę reikia nustatyti atsižvelgiant į jų būklę bei kraujospūdį.

Pacientams, sveriantiems nuo 20 kg iki 50 kg, rekomenduojama pradinė paros dozė yra 2,5 mg, o sveriantiems > 50 kg – 5 mg. Enalaprilis skiriamas kartą per parą. Vėliau dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į paciento būklę. Pacientams, sveriantiems nuo 20 kg iki 50 kg, didžiausia paros dozė yra 20 mg, o sveriantiems > 50 kg – 40 mg (žr. 4.4 skyrių).

Enalaprilio nerekomenduojama vartoti naujagimiams bei vaikams, kurių glomerulų filtracijos greitis yra < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nėra.

### 4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba bet kuriam kitam AKF inhibitoriui.
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), enalaprilio negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Ankstesnio gydymo AKF inhibitoriais metu buvusi angioneurozinė edema.
- Paveldėta arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Vartojimas kartu su sakubitrilio ir valsartano deriniu. Enalaprilio galima pradėti vartoti tik praėjus bent 36 valandoms po paskutinės sakubitrilio ir valsartano derinio dozės (taip pat žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Simptominė hipotenzija

Nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams simptominė hipotenzija pasireiškia retai. Ji labiau tikėtina tiems enalaprilio vartojantiems hipertenzija sergantiems pacientams, kurių organizme trūksta skysčių, pvz., dėl diuretikų vartojimo, mažo druskos kiekio maiste, atliekamų dializių, vėmimo ar viduriavimo (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Simptominės hipotenzijos atvejų pasireiškė širdies nepakankamumu kartu su susijusiu inkstų nepakankamumu ar be jo sergantiems pacientams. Didžiausia simptominės hipotenzijos pasireiškimo tikimybė yra tiems pacientams, kurių širdies nepakankamumas yra sunkesnis (tą rodo didelės kilpinių diuretikų dozės vartojimas, hiponatremija ar funkcinis inkstų veiklos sutrikimas). Tokiems pacientams gydymą reikia pradėti gydytojui prižiūrint, o pakeitus enalaprilio ir (arba) diuretikų dozę, būtina atidžiai stebėti pacientų būklę. Taip pat reikia elgtis su pacientais, kurie serga koronarine širdies arba galvos smegenų kraujagyslių liga, kadangi labai sumažėjus kraujospūdžiui, juos gali ištikti miokardo infarktas ar insultas.

Jei pasireiškia hipotenzija, pacientą būtina paguldyti ir prireikus į veną infuzuoti izotopinio natrio chlorido tirpalo.

Laikina hipotenzija nėra kontraindikacija toliau tęsti gydymą. Padidinus skysčių kiekį organizme ir kraujospūdžiui padidėjus, toliau vaistinio preparato galima skirti įprastai.

Paskyrus enalaprilio kai kuriems širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, kurių kraujospūdis normalus ar sumažėjęs, sisteminis kraujospūdis gali dar labiau sumažėti. Toks poveikis tikėtinas ir dėl to gydymo nutraukti nereikia. Jei hipotenzija tampa simptomine, gali reikėti mažinti dozę ir (arba) nutraukti enalaprilio ir (arba) diuretikų vartojimą.

#### Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentraciją bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

### Aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba hipertrofinė kardiomiopatija

Pacientams, kuriems yra kairiojo širdies skilvelio vožtuvų ar kraujo ištekėjimo iš jo obstrukcija, AKF inhibitorių, kaip ir bet kurių kraujagysles plečiančių vaistinių preparatų, reikia skirti atsargiai. Kai yra kardiogeninis šokas ar hemodinamai reikšminga obstrukcija, AKF inhibitorių skirti nerekomenduojama.

### Inkštų funkcijos sutrikimas

Kai inkštų funkcija sutrikusi (kreatinino klirensas < 80 ml/min.), pradinė enalaprilio dozė nustatoma atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių), o tolesnė dozė – į organizmo reakciją į gydymą. Šiems pacientams reikia reguliariai tirti kalio ir kreatinino koncentracijas kraujyje.

Pastebėta su enalaprilio vartojimu susijusio inkštų nepakankamumo atvejų, kurių daugiausia pasireiškė pacientams, sergantiems sunkiu širdies nepakankamumu ar inkštų liga, įskaitant inkštų arterijų stenozę. Laiku pastebėtas ir tinkamai gydomas su enalaprilio vartojimu susijęs inkštų nepakankamumas paprastai būna grįžtamas.

Kai kuriems hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti aiškios inkštų ligos nebuvo, enalaprilio paskyrus kartu su diuretikais, padidėjo šlapalo bei kreatinino koncentracijos kraujyje. Tokiu atveju gali reikėti mažinti enalaprilio dozę ir (arba) nutraukti gydymą diuretikais. Minėti pokyčiai gali būti inkštų arterijos stenozės požymis (žr. 4.4 skyrių).

### Renovaskulinė hipertenzija

AKF inhibitorių skiriant pacientams, kuriems yra abiejų inkštų arterijų stenozė arba vieno inksto, jeigu funkcionuoja tik vienas inkstas, arterijos stenozė, padidėja hipotenzijos bei inkštų nepakankamumo pasireiškimo rizika. Inkštų funkcija gali pablogėti net tuo atveju, kai kreatinino koncentracija kraujo serume pakinta nedaug. Tokiems pacientams gydymą reikia pradėti gydytojui atidžiai prižiūrint, maža doze, kurią reikia didinti atsargiai, ir sekant inkštų funkciją.

### Pacientai, kuriems persodintas inkstas

Kadangi pacientų, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo enalaprilium patirties nėra, jiems enalaprilio skirti nerekomenduojama.

### Kepenų nepakankamumas

Retais atvejais gydymas AKF inhibitoriais siejamas su pasireiškiančiu sindromu, kuris prasideda cholestazine gelta ar hepatitu ir progresuoja iki žaibiškos kepenų nekrozės, kartais – mirties. Šio sindromo išsivystymo mechanizmas nežinomas. Jeigu gydant AKF inhibitoriais atsiranda gelta ar žymiai padidėja kepenų fermentų koncentracija kraujyje, vaistinių preparatų vartojimą būtina nutraukti, o pacientą tinkamai stebėti.

### Neutropenija ar agranulocitozė

Kai kuriems AKF inhibitorių vartojantiems pacientams pasireiškė neutropenija ar agranulocitozė, trombocitopenija ir anemija. Jei paciento inkštų funkcija normali ir nėra kitokių rizikos veiksnių, neutropenija išsivysto retai. Ypač atsargiai enalaprilio reikia skirti pacientams, kurie serga kolagenine kraujagyslių liga, vartoja imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų, alopurinolio ar prokainamido arba kuriems yra keli iš šių rizikos veiksnių, ypač tuomet, kai prieš pradedant gydyti inkštų funkcija jau buvo sutrikusi. Kai kuriems tokiems pacientams prisidėjo sunki infekcinė liga, kurios intensyvus gydymas antibiotikais keliais atvejais buvo neveiksmingas. Tokiems pacientams skiriant enalaprilio, patariama periodiškai tirti leukocitų kiekį kraujyje ir perspėti pacientus, kad atsiradus bet kokiam infekcinės ligos požymiui, kreiptųsi į gydytoją.

### Padidėjęs jautrumas ar angioneurozinė edema

Pacientams skiriant AKF inhibitorių, taip pat ir enalaprilio, pasireiškė angioneurozinės veido, galūnių, lūpų, liežuvis, balso klosčių ir (arba) gerklų edemos atvejų. Toks poveikis galimas bet kurio gydymo laikotarpiu. Jam pasireiškus, enalaprilio vartojimą būtina nedelsiant nutraukti, o pacientą tinkamai stebėti bei gydyti tol, kol simptomai visiškai išnyks. Net ir tais atvejais, kai patinęs tik liežuvis, o kvėpavimo sutrikimo nėra, pacientams gali prireikti ilgesnio stebėjimo, nes gydymo antihistamininiais

vaistiniais preparatais ir kortikosteroidais gali nepakakti.

Buvo labai retų mirties, kurią sukėlė gerklų ir liežuvio patinimu pasireiškusi angioneurozinė edema, atvejų. Jeigu angioneurozinė edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas, yra kvėpavimo takų obstrukcijos rizika, ypač jei anksčiau buvo atlikta kvėpavimo takų operacija. Jei sutinsta liežuvis, balso klostės ar gerklos, galima kvėpavimo takų obstrukcija. Tokiu atveju būtina nedelsiant pradėti tinkamai gydyti, pvz., po oda švirkšti 0,3-0,5 ml epinefrino tirpalo (1:1 000) ir (arba) palaikyti kvėpavimo takų praeinamumą. AKF inhibitoriais gydomiems juodaodžiams angioneurozinė edema pasireiškė dažniau nei nejuodaodžiams.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi su AKF inhibitorių vartojimu nesusijusi angioneurozinė edema, vartojant šių vaistinių preparatų jos pasireiškimo rizika gali padidėti (žr. 4.3 skyrių).

Dėl padidėjusios angioedemos rizikos AKF inhibitorių draudžiama skirti kartu su sakubitrilio ir valsartano deriniu. Gydomo sakubitrilio ir valsartano deriniu negalima pradėti nepraėjus 36 valandoms po paskutinės enalaprilio dozės. Gydomo enalaprilium negalima pradėti nepraėjus 36 valandoms po paskutinės sakubitrilio ir valsartano derinio dozės (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

AKF inhibitorių vartojimas kartu su racekadotrilium, mTOR inhibitoriais (pvz., sirolimuzu, everolimuzu, temsirolimuzu) ar vildagliptinu gali padidinti angioedemos pavojų (pvz., kvėpavimo takų arba liežuvio patinimo, lydimo kvėpavimo sutrikimo arba be jo) riziką (žr. 4.5 skyrių). AKF inhibitorių vartojančiam pacientui racekadotrilio, mTOR inhibitorių (pvz., sirolimuzo, everolimuzo, temsirolimuzo) ar vildagliptino skirti reikia atsargiai.

Anafilaktoidinė reakcija pacientams, kurie desensibilizuojami plėviasparnių vabzdžių nuodais  
AKF inhibitorių vartojantiems pacientams, kuriems buvo atliekama desensibilizacija plėviasparnių vabzdžių nuodais, retais atvejais pasireiškė gyvybei pavojinga anafilaktoidinė reakcija. Prieš kiekvieną desensibilizacijos procedūrą AKF inhibitorių vartojimą laikinai nutraukus, tokia reakcija nepasireiškė.

Anafilaktoidinė reakcija mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezės metu

AKF inhibitorių vartojantiems pacientams MTL aferezės dekstrano sulfatu metu retais atvejais pasireiškė gyvybei pavojinga anafilaktoidinė reakcija. Prieš kiekvieną aferezę AKF inhibitorių vartojimą laikinai nutraukus, tokios reakcijos atvejų nebuvo.

Pacientai, kuriems atliekama hemodializė

AKF inhibitorių vartojantiems pacientams, kuriems buvo atliekama hemodializė didelio laidumo membranomis (pvz., AN 69), pasireiškė anafilaktoidinės reakcijos atvejų. Šių pacientų dializei reikėtų naudoti kitokias membranas arba jiems skirti kitos grupės vaistinių preparatų nuo hipertenzijos.

Hipoglikemija

Jei cukriniu diabetu sergantis ir geriamųjų vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto ar insulino vartojantis pacientas pradedamas gydyti AKF inhibitoriumi, būtina atidžiai stebėti, ar neatsiranda hipoglikemija, ypač pirmąjį kombinuoto gydymo mėnesį (žr. 4.5 skyrių).

Kosulys

Vartojant AKF inhibitorių pasireiškė kosulio atvejų. Kosulys paprastai būna sausas, nepaliaujamas ir išnyksta gydymą nutraukus. Jei pacientas pradeda kosėti, reikia nustatyti, ar kosulio priežastimi nėra AKF inhibitorių vartojimas.

Operacija ar anestezija

Pacientams, kuriems atliekama didelės apimties chirurginė operacija arba kuriems anestezija sukeliama hipotenzinį poveikį turinčiais vaistiniais preparatais, enalaprilis blokuoja angiotenzino II susidarymą, kuris yra antrinis dėl kompensacinio renino išsiskyrimo. Jei dėl šios priežasties pasireiškia hipotenzija, ją galima koreguoti padidinus cirkuliuojančių skysčių tūrį organizme.

Hiperkalemija

Skiriant AKF inhibitorių, taip pat ir enalaprilio, kai kurių pacientų kraujo serume padidėjo kalio koncentracija. Pacientams, kurie serga inkstų nepakankamu, yra pablogėjusi inkstų funkcija, amžius

>70 metų, serga cukriniu diabetu, yra gretutinės būklės, ypač dehidratacija, ūminė širdies dekompenzacija, metabolinė acidozė, ir kartu vartoja kalį organizme sulaikančių diuretikų (pvz. spironolaktono, eplerenono, triamtereno ar amilorido), kalio papildų ar druskos pakaitalų, kuriuose yra kalio, arba kitokių vaistinių preparatų, didinančių kalio kiekį kraujyje serume (pvz., heparino, kotrimaksazolo, dar vadinamo trimetoprimu / sulfametoksazolu), hiperkalemijos pasireiškimo rizika yra didesnė. Kalio papildų, kalį organizme sulaikančių diuretikų ar druskos pakaitalų, kurių sudėtyje yra kalio vartojimas gali reikšmingai padidinti kalio kiekį serume, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi.

Hiperkalemija gali sukelti pavojingas, kartais mirtinas, aritmijas. Jei enalaprilio vartojimas kartu su anksčiau išvardytais vaistiniais preparatais yra būtinas, jie turi būti vartojami atsargiai ir reikia dažnai stebėti kalio koncentraciją serume (žr. 4.5 skyrių).

AKF inhibitoriai gali sukelti hiperkalemiją, nes jie slopina aldosterono išsiskyrimą. Įprastai pacientams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, šis poveikis nėra reikšmingas. Vis dėlto hiperkalemija gali atsirasti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ir (arba) kalio papildų (įskaitant druskos pakaitalus), kalį tausojančių diuretikų, trimetoprimą arba kotrimoksazolą, taip pat žinomą kaip trimetoprimo ir sulfametoksazolo derinys, taip pat aldosterono antagonistų ar angiotenzino receptorių blokatorių vartojantiems pacientams. AKF inhibitorių vartojantiems pacientams kalį tausojančių diuretikų ir angiotenzino receptorių blokatorių reikia skirti atsargiai bei reikia stebėti kalio koncentraciją kraujyje serume bei inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių).

#### Ličio vaistiniai preparatai

Ličio vaistinių preparatų skirti kartu su enalaprilium paprastai nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

#### Laktozė

Enarenal sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### Natris

Vienoje Enarenal dozėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

#### Vaikų populiacija

Duomenų apie saugumą ir veiksmingumą vyresniems kaip 6 metų hipertenzija sergantiems vaikams ir paaugliams yra nedaug, o kitoms indikacijoms vartojimo vaikams ir paaugliams patirties nėra.

Duomenų apie vaistinio preparato farmakokinetiką vyresnių kaip 2 mėnesių vaikų ir paauglių organizme yra mažai (žr. 4.2, 5.1 ir 5.2 skyrius). Enalaprilio nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams kitoms nei hipertenzija ligoms gydyti.

Enalaprilio nerekomenduojama vartoti naujagimiams bei vaikams, kurių glomerulų filtracijos greitis yra < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, nes tokių duomenų nėra (žr. 4.2 skyrių).

#### Nėštumo bei žindymo laikotarpis

Nėščių moterų pradėti gydyti AKF inhibitoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Žindymo laikotarpiu enalaprilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.6 ir 5.2 skyrius).

#### Etniniai skirtumai

Kaip ir kiti AKF inhibitoriai, enalaprilis juodaodžiams kraujospūdį mažina akivaizdžiai silpniau nei nejuodaodžiams, tikriausiai dėl to, kad hipertenzija sergančių juodaodžių kraujyje dažniau būna mažas renino kiekis.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio vaistinio preparato

vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### Sakubitrilas / valsartanas

AKF inhibitorių vartoti kartu su sakubitrilio ir valsartano deriniu draudžiama, nes tai padidina angioedemos riziką (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### Kalį tausojantys diuretikai, kalio papildai arba kalio turintys druskos pakaitalai

Nors įprastai kalio koncentracija serume išlieka normos ribose, kai kuriems enalaprilu gydytiems pacientams gali pasireikšti hiperkalemija. Kalį tausojantys diuretikai (pvz., spironolaktonas, triamterenas arba amiloridas), kalio papildai arba kalio turintys druskos pakaitalai gali kraujo serume reikšmingai padidinti kalio koncentraciją. Enalaprilį kartu su kitais kalio kiekį kraujo serume didinančiais vaistiniais preparatais, pvz., trimetoprimu ir kotrimoksazolu (trimetoprimo ir sulfametoksazolo deriniu) skirti reikia atsargiai, kadangi yra žinoma, kad trimetoprimas veikia kaip kalį tausojantis diuretikas, toks kaip amiloridas. Dėl to enalaprilio skirti kartu su minėtais vaistiniais preparatais nerekomenduojama. Jeigu tokį derinį skirti reikia, tai daryti reikia atsargiai bei dažnai stebėti kalio koncentraciją kraujo serume.

AKF inhibitoriai mažina diuretikų sukiamą kalio išsiskyrimo padidėjimą. Kartu su AKF inhibitoriais vartojant kalį organizme sulaikančių diuretikų (pvz., spironolaktono, triamtereno ar amilorido), kalio papildų ar druskos pakaitalų, kuriuose yra kalio, gali labai padidėti kalio koncentracija serume. Jei minėtų vastinių preparatų būtina kartu skirti dėl hipokalemijos, tą reikia daryti atsargiai ir dažnai tirti kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

#### Tiazidiniai ar kilpiniai diuretikai

Jei anksčiau pacientas vartojo didelę diuretikų dozę, jo organizme gali sumažėti skysčių kiekis, todėl pradėjus gydyti enalaprilu gali padidėti hipotenzijos rizika (žr. 4.4 skyrių). Hipotenzinis poveikis gali susilpnėti, nutraukus diuretikų vartojimą, padidinus skysčių ar druskų vartojimą arba gydymą pradėjus maža enalaprilio doze.

#### Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai

Skiriant kartu šių vaistinių preparatų, gali sustiprėti hipotenzinis enalaprilio poveikis. Kartu su enalaprilu skiriant glicerolio trinitrato, kitokių nitratų arba kitokių kraujagysles plečiančių vaistinių preparatų, gali labiau sumažėti kraujospūdis.

#### Ličio vaistiniai preparatai

Ličio vaistinių preparatų skiriant kartu su AKF inhibitoriais, laikinai padidėjo ličio koncentracija kraujo serume bei pasireiškė toksinis jo poveikis. Jeigu kartu skiriama ir tiazidinių diuretikų, gali dar labiau padidėti ličio koncentracija ir toksinio jo poveikio rizika. Ličio vaistinių preparatų skirti kartu su enalaprilu nerekomenduojama. Jeigu vis dėlto tokiu deriniu gydyti būtina, reikia atidžiai sekti ličio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

#### Tricikliai antidepresantai, vaistiniai preparatai nuo psichozės, anestetikai, narkotiniai analgetikai

Kartu su AKF inhibitoriais skiriant tam tikrų anestetikų, triciklių antidepresantų ar vaistinių preparatų nuo psichozės, gali labiau sumažėti kraujospūdis (žr. 4.4 skyrių).

#### Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo

Nuolat vartojant nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo, gali silpnėti antihipertenzinis AKF inhibitorių poveikis.

Nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (įskaitant COX-2 inhibitorius) ir AKF inhibitorių skiriant kartu, jų kalio koncentraciją serume didinantis poveikis yra adityvus ir todėl gali pablogėti inkstų funkcija. Paprastai toks poveikis yra grįžtamas. Retais atvejais gali pasireikšti ūminis inkstų nepakankamumas, ypač pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija (pavyzdžiui senyviems ar pacientams, kurių organizme trūksta skysčio, įskaitant tuos, kurie gydomi diuretikais). Pacientų organizme skysčio kiekis turi būti pakankamas, be to, būtina apsvarstyti inkstų funkcijos stebėjimą kombinuotojo gydymo pradžioje bei periodiškai jo metu.

### Aukso vaistiniai preparatai

AKF inhibitorių, įskaitant enalaprilį, vartojusiems pacientams, kurie gydyti injekciniais aukso vaistiniais preparatais (natrio aurotiomalatu), buvo retų nitritoidinės reakcijos atvejų (galimi simptomai yra veido paraudimas, pykinimas, vėmimas ir hipotenzija).

### Simpatinę nervų sistemą stimuliuojantys vaistiniai preparatai

Simpatomimetikai gali silpninti antihipertenzinį AKF inhibitorių poveikį.

### Vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto

Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad AKF inhibitorių skiriant kartu su vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto (insulinu, geriamaisiais gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais), gali labiau sumažėti gliukozės koncentracija kraujyje ir atsirasti hipoglikemijos rizika. Toks poveikis labiau tikėtinas pirmosiomis kombinuoto gydymo savaitėmis ir pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)

### Alkoholis

Alkoholis stiprina kraujospūdį mažinantį AKF inhibitorių poveikį.

### Acetilsalicilo rūgštis, tromboliziniai vaistiniai preparatai ir beta adrenoblokatoriai

Enalaprilio galima saugiai skirti kartu su acetilsalicilo rūgštimi (širdies ir kraujagyslių sistemos ligoms gydyti tinkama doze), tromboliziniais vaistiniais preparatais ir beta adrenoblokatoriais.

### mTOR inhibitoriai, racekadotrilis ir vildagliptinas

Kartu vartojant AKF inhibitorius su racekadotrilium, mTOR inhibitoriais (pvz., sirolimuzu, everolimuzu, temsirolimuzu) ir vildagliptinu, gali padidėti angioedemos rizika (žr. 4.4 skyrių).

### Ciklosporinas

AKF inhibitorių vartojant kartu su ciklosporinu gali pasireikšti hiperkalemija. Rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją kraujo serume.

### Heparinas

AKF inhibitorių vartojant kartu su heparinu gali pasireikšti hiperkalemija. Rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją kraujo serume.

### Kotrimoksazolas (trimetoprimas / sulfametoksazolas)

Pacientams, kartu vartojantiems kotrimoksazolo (trimetoprimo / sulfametoksazolo), gali padidėti hiperkalemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru AKF inhibitorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Jeigu AKF inhibitoriais gydoma moteris planuoja pastoti, juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AKF inhibitoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių). Buvo motinai pasireiškusių oligohidramniono, galimai atspindinčio vaisiaus inkstų funkcijos susilpnėjimą, atvejų, dėl to gali pasireikšti galūnių kontraktūros, kaukolės ir veido deformacija ir hipoplazinis plaučių vystymasis.

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AKF inhibitorių, reikia ultragarsu sekti

jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AKF inhibitorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

### Žindymas

Riboti farmakokinetiniai duomenys rodo labai mažas koncentracijas motinos piene (žr. 5.2 skyrių). Nors šios koncentracijos yra kliniškai nereikšmingos, enalaprilio vartojimas žindant prieš laiką gimusį kūdikį ar pirmosiomis savaitėmis po gimimo nerekomenduojamas, dėl galimo poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams, ir klinikinė patirtis yra nepakankama. Jei kūdikis yra vyresnis, enalaprilio skyrimas žindančiai motinai gali būti apsvaistytas, jei gydymas motinai yra būtinas ir kūdikis yra stebimas dėl nepageidaujamo poveikio.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Vairuojant ir valdant mechanizmus reikia nepamiršti, kad kartais gali pasireikšti galvos svaigimas arba nuovargis.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Pastebėtas nepageidaujamas enalaprilio poveikis išvardytas toliau. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

### *Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*

Nedažnas: anemija, įskaitant aplazinę bei hemolizinę.

Retas: neutropenija, hemoglobino kiekio ir hematokrito rodmenų sumažėjimas, trombocitopenija, agranulocitozė, kaulų čiulpų slopinimas, pancitopenija, limfadenopatija, autoimuninės ligos.

### *Endokrininiai sutrikimai*

Dažnis nežinomas: sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas (SAHSS).

### *Metabolizmo ir mitybos sutrikimai*

Nedažnas: hipoglikemija (žr. 4.4 skyrių).

### *Nervų sistemos ir psichikos sutrikimai*

Dažnas: galvos skausmas, depresija.

Nedažnas: sumišimas, mieguistumas, nemiga, nervingumas, parestezija, galvos sukimasis (*vertigo*).

Retas: nenormalūs sapnai, miego sutrikimas.

### *Akių sutrikimai*

Labai dažnas: neryškus matymas.

### *Širdies ir kraujagyslių sutrikimai*

Labai dažnas: svaigulys.

Dažnas: hipotenzija (įskaitant ortostatinę), sinkopė, krūtinės skausmas, širdies ritmo sutrikimas, krūtinės angina, tachikardija.

Nedažnas: ortostatinė hipotenzija, palpitacija, miokardo infarktas ar galvos smegenų kraujagyslių įvykis (insultas)\*, galbūt antriniai dėl sunkios hipotenzijos didelės rizikos pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Dažnis nežinomas : *Reynaud* sindromas.

### *Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai*

Labai dažnas: kosulys.

Dažnas: dusulys.

Nedažnas: rinorėja, gerklės skausmas ir užkimimas, bronchų spazmas ar astma.

Retas: plaučių infiltratai, rinitas, alerginis alveolitas ar eozinofilinė pneumonija.

#### *Virškinimo trakto sutrikimai*

Labai dažnas: pykinimas.

Dažnas: viduriavimas, pilvo skausmas, skonio pokytis.

Nedažnas: žarnų nepraeinamumas, pankreatitas, vėmimas, dispepsija, vidurių užkietėjimas, anoreksija, skrandžio dirginimas, burnos džiūvimas, pepsinė opa.

Retas: stomatitas ar aftinis išopėjimas, glositas.

Labai retas: žarnų angioedema.

#### *Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*

Retas: kepenų nepakankamumas, hepatitas (hepatoceliulinis arba cholestazinis), įskaitant nekrozinį, cholestazę (įskaitant geltą).

#### *Odos ir poodinio audinio sutrikimai*

Dažnas: išbėrimas, padidėjusio jautrumo reakcijos ar angioneurozinė edema (buvo angioneurozinės veido, galūnių, lūpų, liežuvio, tikrojo balso aparato ir (arba) gerklų edemos atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Nedažnas: sustiprėjęs prakaitavimas, niežėjimas, dilgėlinė, nuplikimas.

Retas: daugiaformė eritema, Stevens-Johnson sindromas, eksfoliacinis dermatitas, toksinė epidermio nekrolizė, pūslinė, eritrodermija.

Pastebėta simptomų kompleksas, pasireiškiančio kai kuriais ar visais šiais simptomais: karščiavimu, serozitu, angitu, mialgija, miozitu, artralgija, artritu, teigiamu antinuklearinių antikūnų titru, padidėjusiu eritrocitų nusėdimo greičiu, eozinofilija bei leukocitoze, atvejų. Gali atsirasti išbėrimas, padidėti jautrumas šviesai, pasireikšti kitokių odos sutrikimų.

#### *Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai*

Nedažnas: inkstų funkcijos sutrikimas, inkstų nepakankamumas, proteinurija.

Retas: oligurija.

#### *Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai*

Nedažnas: impotencija.

Retas: ginekomastija.

#### *Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*

Labai dažnas: astenija.

Dažnas: nuovargis.

Nedažnas: raumenų mėšlungis, paraudimas, ūžesys, negalavimas, karščiavimas.

#### *Tyrimai*

Dažnas: hiperkalemija, kreatinino koncentracijos kraujo serume padidėjimas.

Nedažnas: karbamido koncentracijos padidėjimas kraujyje, hiponatremija.

Retas: kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje, bilirubino koncentracijos padidėjimas kraujo serume.

\*Klinikinių tyrimų metu sutrikimo dažnis buvo panašus į dažnį placebo vartojusių tiriamųjų ir kontrolinėse aktyvaus gydymo grupėse.

#### **Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas**

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

## **4.9 Perdozavimas**

Duomenų apie perdozavimą žmonėms yra nedaug.

Ryškiausi iki šiol pastebėti perdozavimo simptomai yra ryški hipotenzija, prasidedanti praėjus maždaug šešioms valandoms po tablečių pavartojimo, pasireiškianti kartu su renino bei angiotenzino sistemos blokada, ir stuporas. Perdozavus AKF inhibitorių, gali pasireikšti kolapsas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, inkstų nepakankamumas, hiperventiliacija, tachikardija, palpitacija, bradikardija, galvos svaigimas, nerimas bei kosulys.

Išgėrus 300 mg ir 400 mg enalaprilio dozę, enalaprilato koncentracija kraujo serume buvo atitinkamai 100 kartų ir 200 kartų didesnė už koncentraciją, atsirandančią išgėrus gydomąją dozę.

Vaistinio preparato perdozavus, rekomenduojama į veną infuzuoti izotopinio natrio chlorido tirpalo. Jei pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti taip, kaip guldoma ištikus šokui. Jei yra galimybė, gali būti naudinga infuzuoti angiotenzino II ir (arba) į veną švirkšti katecholaminų. Jei tablečių išgerta neseniai, reikia imtis priemonių enalaprilio maleatui pašalinti iš virškinimo trakto, pvz., sukelti vėmimą, plauti skrandį, duoti gerti adsorbentų bei natrio sulfato. Iš sisteminės kraujotakos enalaprilatą galima pašalinti hemodialize (žr. 4.4 skyrių). Jei pasireiškia gydymui atspari bradikardija, reikia naudoti širdies stimuliatorių. Būtina nuolat stebėti gyvybinius požymius, tirti elektrolitų bei kreatinino koncentracijas kraujyje.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – AKF inhibitoriai, grynai, ATC kodas – C09AA02.

Enarenal (enalaprilio maleatas) yra enalaprilio, kuris yra dviejų aminorūgščių L-alanino ir L-prolino darinys, maleato druska. Angiotenziną konvertuojantis fermentas (AKF) yra peptidildipeptidazė, katalizuojanti angiotenzino I virtimą kraujagysles sutraukiančia medžiaga angiotenzinu II. Absorbuotas enalaprilis hidrolizuojamas į enalaprilatą, kuris slopina AKF. Slopinant šį fermentą, kraujo plazmoje mažėja angiotenzino II, ir dėl to didėja renino aktyvumas plazmoje (kadangi nefunkcionuoja grįžtamasis renino išskyrimo slopinimas) bei mažėja aldosterono sekrecija.

AKF yra identiškas kininazei II, todėl enalaprilis gali blokuoti ir stipriai kraujagysles atpalaiduojančio peptido bradikinino skilimą. Tačiau tokio poveikio reikšmė gydomajam enalaprilio poveikiui dar neištirta.

Nors manoma, kad kraujospūdį mažinantis enalaprilio poveikis pirmiausia priklauso nuo renino, angiotenzino bei aldosterono sistemos slopinimo, tačiau tokį poveikį vaistinis preparatas sukelia ir tiems hipertenzija sergantiems pacientams, kurių organizme renino aktyvumas yra mažas.

Paskyrus enalaprilio, kraujospūdis sumažėja tiek gulinčiam, tiek stovinčiam hipertenzija sergančiam pacientui, o širdies susitraukimai labai nepadažnėja.

Simptominė ortostatinė hipotenzija pasireiškia nedažnai. Kai kuriems pacientams kraujospūdis optimaliai sumažėja tik po kelių gydymo savaičių. Staiga nutraukus enalaprilio vartojimą, greitai padidėjusio kraujospūdžio atvejų nepastebėta.

Išgėrus vienkartinę enalaprilio dozę, veiksmingas AKF slopinimas paprastai pasireiškia po 2-4 valandų. Pavartojus vaistinio preparato, antihipertenzinis poveikis dažniausiai prasideda po vienos valandos, stipriausias būna po 4-6 val. Veikimo trukmė priklauso nuo dozės, tačiau nustatyta, kad skiriant rekomenduojamą vaisto dozę, antihipertenzinis bei hemodinamišką veikiantis poveikis išlieka mažiausiai 24 valandas.

Tiriant pirmine arterine hipertenzija sergančių pacientų hemodinamiką, nustatyta, kad jiems kartu su sumažėjusiu kraujospūdžiu mažėjo ir periferinių arterijų pasipriešinimas, didėjo širdies išstumiamo kraujo tūris, o širdies susitraukimų dažnis nekito ar kito nedaug. Pavartojus enalaprilio, sustiprėjo inkstų kraujotaka, o glomerulų filtracijos greitis nepakito. Duomenų, kad organizme susilaikytų natrio

ar vanduo, nenustatyta. Tačiau glomerulų filtracijos greitis paprastai padidėdavo tiems pacientams, kuriems jis buvo mažas jau prieš pradėdant gydyti.

Trumpalaikių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo inkstų ligomis sergantys pacientai (taip pat sergantys cukriniu diabetu ar juo nesergantys), duomenys rodo, kad pavartojus enalaprilio sumažėjo albuminurija, IgG išskyrimas su šlapimu ir bendras baltymo kiekis šlapime.

Kartu su enalapriliumi skiriant tiazidinių diuretikų, kraujospūdį mažinantis enalaprilio poveikis būna bent jau adityvus. Enalaprilis gali apsaugoti nuo tiazidų sukeltos hipokalemijos ar mažinti jos pasireiškimo riziką.

Širdį veikiančių glikozidų ir diuretikų vartojantiems širdies nepakankamumu sergantiems pacientams gydymas geriamaisiais ar švirkščiamaisiais enalaprilio vaistiniais preparatais buvo susijęs su periferinių kraujagyslių pasipriešinimo bei kraujospūdžio mažėjimu. Širdies išstumiamo kraujo tūris didėjo, o širdies susitraukimų dažnis (širdies nepakankamumu sergantiems pacientams jis paprastai būna padidėjęs) sumažėjo. Pleištinis spaudimas plaučių kapiliaruose taip pat sumažėjo. Pagerėjo fizinio krūvio toleravimas bei širdies nepakankamumo sunkumas, vertinant pagal Niujorko širdies asociacijos kriterijus. Vaistinio preparato vartojant ilgai, toks poveikis išliko.

Lengvu ar vidutinio sunkumo širdies nepakankamumu sergantiems pacientams enalaprilis lėtino širdies dilatacijos (padidėjimo) bei nepakankamumo progresavimą. Tą rodo sumažėję kairiojo širdies skilvelio galutinis diastolinis bei sistolinis kraujo tūriai ir pagerėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF).

Daugiacentrio, randomizuoto, dvigubai aklų metodu atlikto, placebo kontroliuojamojo klinikinio tyrimo (*SOLVD Prevention trial*) metu tirti pacientai, kuriems buvo besimptomė kairiojo širdies skilvelio disfunkcija (KSIF <35%). 4 228 pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į 2 grupes. Vienos grupės (n=2 117) tiriamieji vartojo placebo, kitos (n=2111) – enalaprilio. 818 (38,6%) placebo vartojusių pacientų pasireiškė širdies nepakankamumas arba ištiko mirtis, lyginant su 630 (29,8%) enalaprilio vartojusių pacientų (rizikos sumažėjimas: 29%; 95% PI: 21-36%; p < 0,001). 518 (24,5%) placebo bei 434 (20,6%) enalapriliumi gydytų pacientų mirė arba juos reikėjo guldyti į ligoninę, kadangi atsirado arba pasunkėjo esamas širdies nepakankamumas (rizikos sumažėjimas: 20%; 95% PI: 9-30%; p < 0,001).

Daugiacentrio, randomizuoto, dvigubai aklų metodu atlikto, placebo kontroliuojamojo klinikinio tyrimo (*SOLVD Treatment trial*) metu tirti pacientai, sergantys simptominiu staziniu širdies nepakankamumu, sukeltu sistolinės disfunkcijos (KSIF <35%). 2 569 įprastiniu būdu nuo širdies nepakankamumo gydomi pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: viena (n=1 284) jų vartojo placebo, kita (n=1 285) – enalaprilio. Tyrimo metu mirė 510 (39,7%) placebo ir 452 (35,2%) enalaprilio vartoję tiriamieji (rizikos sumažėjimas: 16%; 95% PI: 5-26%; p = 0,0036). Dėl širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų mirė 461 placebo vartojęs ligonis ir 399 enalaprilio vartoję tiriamieji (rizikos sumažėjimas: 18%; 95% PI: 6-28%, p < 0,002). Rizika sumažėjo daugiausia dėl progresuojančio širdies nepakankamumo sukeltos mirties dažnio sumažėjimo (mirė atitinkamai 251 placebo grupės ir 209 enalaprilio grupės pacientų; rizikos sumažėjimas: 22%; 95% PI: 6-35%). Enalaprilio grupėje tiriamųjų mirė arba dėl pasunkėjusio širdies nepakankamumo buvo paguldyta į ligoninę mažiau nei placebo grupėje (atitinkamai 613 ir 736 tiriamieji; rizikos sumažėjimas: 26%; 95% PI: 18-34%; p < 0,0001). Iš viso SOLVD klinikinio tyrimo metu pacientams, kuriems buvo kairiojo širdies skilvelio disfunkcija, enalaprilis miokardo infarkto riziką sumažino 23% (95% PI: 11-34%; p < 0,001), o guldyimo į ligoninę dėl nestabilios krūtinės anginos riziką – 20% (95% PI: 9-29%; p < 0,001).

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA

NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinę pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidajami reiškiniai ir sunkūs nepageidajami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Vyresnių kaip 6 metų hipertenzija sergančių vaikų ir paauglių gydymo enalaprilu patirties yra nedaug. Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 110 hipertenzija sergančių 6-16 metų vaikų ir paauglių, kurių kūno svoris buvo > 20 kg, o glomerulų filtracijos greitis – > 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, metu mažiau kaip 50 kg sveriantiems pacientams buvo skiriama 0,625 mg, 2,5 mg arba 20 mg enalaprilio paros dozė, o sveriantiems daugiau kaip 50 kg – 1,25 mg, 5 mg arba 40 mg enalaprilio paros dozė. Kartą per parą geriamo enalaprilio kraujospūdį mažinantis poveikis, kai jo koncentracija mažiausia, priklausė nuo dozės dydžio. Nuo dozės dydžio priklausomas antihipertenzinis enalaprilio poveikis pasireiškė visų tirtų grupių pacientams nepriklausomai nuo amžiaus, Tanner rodmenų, lyties bei rasės. Vis dėlto kartą per parą vartojamos mažiausios tirtos dozės (0,625 mg ir 1,25 mg), atitinkančios 0,02 mg/kg kūno svorio, pastovaus antihipertenzinio poveikio nesukėlė. Didžiausia kartą per parą geriama tirta dozė buvo 0,58 mg/kg kūno svorio (daugiausia 40 mg). Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams nesiskyrė nuo pasireiškiančio suaugusiesiems.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

Išgertas enalaprilis absorbuojamas greitai, didžiausia koncentracija kraujo serume susidaro per vieną valandą. Remiantis išsiskyrimu su šlapimu, nustatyta, kad išgėrus enalaprilio tablečių absorbuojama maždaug 60% enalaprilio. Virškinimo trakte esantis maistas įtakos enalaprilio absorbcijai neturi.

### Pasiskirstymas

Absorbuotas išgertas enalaprilis greitai ir ekstensyviai hidrolizuojamas į stiprų angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių enalaprilatą. Išgėrus enalaprilio tablečių, didžiausia enalaprilato koncentracija kraujo serume susidaro maždaug po 4 val. Geriant kartotines enalaprilio dozes, efektyvusis pusinio enalaprilato kaupimosi laikas yra 11 valandų. Asmenims, kurių inkstų funkcija normali, pusiausvyrinė enalaprilato koncentracija serume nusistovi po 4 gydymo parų.

### Biotransformacija

Kai koncentracija terapinė, prie žmogaus kraujo plazmos baltymų prisijungia ne daugiau kaip 60% enalaprilato.

Duomenų apie kitokią reikšmingą enalaprilio metabolizmą, išskyrus virtimą enalaprilatu, nėra.

### Eliminacija

Daugiausia enalaprilato iš organizmo išsiskiria pro inkstus. Didžioji dozės dalis išsiskiria su šlapimu enalaprilato (maždaug 40% dozės) ir nepakitusio enalaprilio (maždaug 20% dozės) pavidalu.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų nepakankamumu sergančių pacientų organizme enalaprilio bei enalaprilato ekspozicija būna didesnė. Vartojant po 5 mg enalaprilio kartą per parą, lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų

nepakankamumu (kreatinino klirensas 40-60 ml/min.) sergančių pacientų organizme pusiausvyrinės enalaprilato koncentracijos AUC yra maždaug dvigubai didesnis nei pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Jei inkstų funkcijos sutrikimas sunkus (kreatinino klirensas  $\leq 30$  ml/min.), AUC padidėja maždaug 8 kartus. Kartotines enalaprilio maleato dozes vartojančių sunkiu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų organizme efektyviosios pusinės enalaprilato eliminacijos laikas bei laikas, per kurį nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, pailgėja (žr. 4.2 skyrių). Enalaprilatą iš sisteminės kraujotakos galima pašalinti hemodializės būdu. Dializės metu jo klirensas yra 62 ml/min.

#### Vaikai ir paaugliai

Atliktas kartotinių dozių farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo 40 hipertenzija sergančių abiejų lyčių nuo 2 mėnesių iki 16 metų amžiaus pacientų, kuriems buvo skiriama geriamoji 0,07 - 0,14 mg/kg kūno svorio enalaprilio maleato paros dozė. Tyrimo metu nustatyta, kad šių vaikų ir paauglių organizme enalaprilato farmakokinetika reikšmingai nesiskiria nuo anksčiau nustatytos farmakokinetikos suaugusiųjų organizme. Gauti rezultatai rodo, kad AUC (apskaičiuotas pagal dozę kilogramui kūno svorio) didėja didėjant amžiui, tačiau AUC didėjimo nepastebėta, kai duomenys apskaičiuojami pagal kūno paviršiaus plotą. Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, vidutinis efektyviojo pusinio enalaprilato kaupimosi laikas buvo 14 valandų.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų rezultatai rodo, kad žiurkių vislumui ir reprodukcijos funkcijai enalaprilis poveikio nedaro, teratogeninio poveikio nesukelia. Tyrimo metu, kai žiurkių patelėms enalaprilio pradėta skirti prieš suporavimą ir jo buvo skiriama iki jauniklių atsivedimo, jauniklių žindymo laikotarpiu nugaišo daugiau. Įrodyta, kad enalaprilio prasiskverbia per placentą ir išsiskiria į pieną. Nustatyta, kad angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių klasės vaistiniai preparatai, vartojami antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais, turi toksišką poveikį vaisiui: sukelia jo pažaidą ir (arba) mirtį.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Laktozė monohidratas  
Pregelifikuotas krakmolos  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Natrio- vandenilio karbonatas  
Magnio stearatas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Lizdines plokšteles laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės ir šviesos.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Al/OPA/Al/PVC folijos lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 10 tablečių. Kartono dėžutė, kurioje yra 2 arba 3 lizdinės plokštelės (20 arba 30 tablečių) bei pakuotės lapelis. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Lenkija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Enarenal 5 mg tabletės  
N20 – LT/1/97/1242/001  
N30 – LT/1/97/1242/002

Enarenal 10 mg tabletės  
N20 – LT/1/97/1242/003  
N30 – LT/1/97/1242/004

Enarenal 20 mg tabletės  
N20 – LT/1/97/1242/005  
N30 – LT/1/97/1242/006

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1997 m. gegužės mėn. 08 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2008 m. liepos mėn. 31 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2021 m. balandžio 1 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>