

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Enap 2,5 mg tablete
 Enap 5 mg tablete
 Enap 10 mg tablete
 Enap 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ali 20 mg enalaprilijevega maleata, kar ustreza 1,9 mg, 3,8 mg, 7,6 mg ali 15,3 mg enalapriila.

Pomožna snov z znanim učinkom:

	tablete po 2,5 mg	tablete po 5 mg	tablete po 10 mg	tablete po 20 mg
laktoza	61,7 mg	123,3 mg	118,4 mg	111,9 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

2,5 mg: bele barve, okrogle, ravne.

5 mg: bele barve, okrogle, ravne, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

10 mg: rdeče-rjave barve, okrogle, ravne, z zarezo na eni strani. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

20 mg: svetlo oranžne barve, okrogle, ravne, z zarezo na eni strani. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje

- hipertenzije,
- srčnega popuščanja.

Preprečevanje

- simptomatskega srčnega popuščanja,
- koronarnih ishemičnih dogodkov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija

Začetni odmerek, ki je odvisen od stopnje hipertenzije in bolnikovega stanja, je od 5 do 20 mg. Zdravilo naj bolniki jemljejo enkrat na dan. Priporočeni začetni odmerek za bolnike z blago hipertenzijo je od 5 do 10 mg na dan. Pri bolnikih z močno aktiviranim reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskim sistemom (npr. renovaskularna hipertenzija, pomanjkanje vode in/ali soli v telesu, srčno popuščanje ali huda hipertenzija) se lahko na začetku zdravljenja čezmerno zniža krvni tlak.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Priporočeni začetni odmerek zanje je 5 mg ali manj, zdravljenje začnemo pod zdravniškim nadzorom. Zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov pred začetkom zdravljenja z enalaprilom lahko povzroči zmanjšanje količine tekočine v obtoku in poveča tveganje za hipotenzijo. Priporočeni začetni odmerek za te bolnike je 5 mg ali manj. Če je mogoče, je treba zdravljenje z diuretikom prekiniti dva do tri dni pred začetkom zdravljenja z enalaprilom. Med zdravljenjem priporočamo spremljanje ledvičnega delovanja in koncentracije kalija v serumu. Običajni vzdrževalni odmerek je 20 mg enkrat na dan. Največji dnevni vzdrževalni odmerek je 40 mg.

Srčno popuščanje/asimptomatska disfunkcija levega prekata

Začetni odmerek enalaprilijevega maleata za bolnike s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko okvaro levega prekata je 2,5 mg enkrat na dan. Skrbno je treba opazovati začetni učinek zdravila na krvni tlak.

Enalapriljev maleat se ponavadi uporablja za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja v kombinaciji z diuretiki in antagonistom receptorjev beta ter – kjer je to primerno – tudi z glikozidi digitalisa (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Bolnikom, ki nimajo simptomatske hipotenzije, in bolnikom, pri katerih je bila simptomatska hipotenzija med začetnim zdravljenjem srčnega popuščanja uspešno odpravljena, se odmerek postopno povečuje do običajnega vzdrževalnega odmerka 20 mg enkrat na dan ali razdeljenega na dva dela (odvisno od tega, kako se bolnik na zdravilo odziva).

Priporočamo, da se odmerek povečuje postopno (titrira) v presledkih dveh do štirih tednov. Največji dnevni odmerek je 40 mg, razdeljen na dva dela.

Priporočeno postopno povečevanje odmerkov enalaprilijevega maleata pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali asimptomatsko okvaro levega prekata

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

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

Pred začetkom zdravljenja z enalapriljevim maleatom in med njim je treba skrbno spremljati krvni tlak in ledvično delovanje (glejte poglavje 4.4), ker so poročali o hipotenziji in, tudi (sicer redko) o posledični ledvični odpovedi. Bolnikom, ki jemljejo diuretike, je treba, če je mogoče, odmerek pred začetkom zdravljenja z enalaprilom zmanjšati. Pojav hipotenzije po začetnem odmerku enalapрила ne pomeni, da se bo pojavila tudi med dolgotrajnim zdravljenjem in ne preprečuje nadaljnje uporabe zdravila. Med zdravljenjem je treba spremljati ledvično delovanje in serumsko koncentracijo kalija.

Odmerjanje pri okvarjenem delovanju ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem naj bodo presledki med posameznimi odmerki enalapрила daljši in/ali pa odmerki manjši.

Kreatininski očistek	Začetni odmerek enalaprilijevega maleata v mg na dan
kreatininski očistek med 0,5 in 1,33 ml/s	5 do 10 mg
kreatininski očistek med 0,16 in 0,5 ml/s	2,5 mg
kreatininski očistek 0,16 ml/s ali manj	2,5 mg na dializni dan*

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

* Glejte poglavje 4.4. Enalaprilat se med dializo izloči iz telesa. V tistih dneh, ko bolniki nimajo dialize, je treba odmerek prilagoditi njihovem krvnemu tlaku.

Uporaba pri starejših bolnikih

Odmerjanje enalapriila pri starejših bolnikih je treba prilagoditi delovanju njihovih ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Izkušnje iz kliničnih raziskav o uporabi enalaprilijevega maleata pri otrocih s hipertenzijo so omejene (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).

Odmerek za bolnike, ki tableto lahko pogoltnejo, naj bo prilagojen posamezniku in njegovemu odzivu na zdravljenje. Za bolnike s telesno maso od 20 do 50 kg je priporočeni začetni odmerek 2,5 mg enalaprilijevega maleata na dan, za bolnike s telesno maso 50 kg in več pa 5 mg enalaprilijevega maleata enkrat na dan. Odmerjanje prilagajamo glede na bolnikove potrebe. Največji priporočeni odmerek enalaprilijevega maleata za bolnike s telesno maso od 20 do 50 kg je 20 mg na dan, za bolnike s telesno maso 50 kg in več pa 40 mg enalaprilijevega maleata na dan (glejte poglavje 4.4).

Enalaprilijevega maleata ne priporočamo za zdravljenje novorojenčkov in otrok z glomerulno filtracijo, manjšo od 0,5 ml/s/1,73 m², ker o zdravljenju teh bolnikov ni nobenih podatkov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na druge zaviralce angiotenzinske- konvertaze (ACE).

Anamneza o angioedemu po jemanju drugih ACE.

Prirojeni ali idiopatski angioedem.

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

Sočasna uporaba zdravila Enap in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Enap se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo pojavi redko. Pogostejša je pri bolnikih s hipertenzijo, ki so v stanju hipovolemije npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, neslane diete, dialize, driske ali bruhanja (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Simptomatska hipotenzija se lahko pojavi pri bolnikih s srčnim popuščanjem in - je ali pa ni povezana z okvaro ledvičnega delovanja. Pogosteje se pojavi pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki jemljejo velike odmerke diuretikov zanke, s hiponatriemijo ali z okvaro ledvičnega delovanja. Te bolnike je treba nadzorovati na začetku zdravljenja in pri spreminjanju odmerka enalapriila in/ali diuretika. Enako je treba nadzorovati bolnike z ishemično srčno ali možganskožilno boleznijo. Preveliko zmanjšanje krvnega tlaka pri teh bolnikih lahko povzroči srčni infarkt ali možgansko kap.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika položiti vodoravno z nizkim vzglavjem in mu po potrebi povečati volumen plazme z infuzijo 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida. Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za zdravljenje z enalaprilom. Potem ko sta tlak in volumen plazme uravnana, bolniki navadno dobro prenašajo nadaljnje odmerke.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se lahko med zdravljenjem z enalaprilom dodatno zniža krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in ponavadi zaradi njega

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zdravljenja ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, je treba zmanjšati odmerek in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom in/ali enalaprilom.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

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

Zožitev aortne ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot vse vazodilatatorje je treba tudi zaviralce ACE uporabljati posebno previdno pri bolnikih z zaporo v iztoku iz levega prekata. Izogibati se jim je treba tudi pri kardiogenem šoku in hemodinamično pomembno zaporo v iztoku iz levega prekata.

Okvarjeno ledvično delovanje

Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem (kreatininski očistek manjši od 1,33 ml/s) je treba odmerek prilagoditi kreatininskemu očistku (glejte poglavje 4.2) in šele nato odzivu na zdravljenje.

Redno je treba spremljati serumske koncentracije kreatinina in kalija.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali že obstoječo ledvično boleznijo, vključno z zožitvijo ledvične arterije, se med zdravljenjem z enalaprilom lahko pojavi ledvična odpoved. Če je pravočasno ugotovljena in je zdravljenje ustrezno, je po navadi reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih brez očitne preeksistentne ledvične bolezni, ki so jemali enalapril hkrati z diuretikom, se je malo in prehodno povečala serumska koncentracija sečnine in kreatinina. V tem primeru je treba zmanjšati odmerek zaviralca ACE ali ukiniti diuretik ali storiti oboje. Pri tem je treba upoštevati tudi možnost zožitve ledvične arterije (glejte poglavje 4.4 *Renovaskularna hipertenzija*).

Renovaskularna hipertenzija

Tveganje za hipotenzijo in okvaro ledvičnega delovanja med zdravljenjem z zaviralci ACE je povečano pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije ene same delujoče ledvice. Ledvično delovanje se lahko poslabša že pri majhnih spremembah serumskih koncentracij kreatinina. Te bolnike je treba na začetku zdravljenja nadzorovati, zdravljenje začeti z majhnim odmerkom, odmerek previdno povečevati in med zdravljenjem spremljati ledvično delovanje.

Presaditev ledvic

Zaradi pomanjkanja izkušenj zdravljenja z enalaprilom ne priporočamo bolnikom, ki so jim pred kratkim presadili ledvico.

Okvarjeno jetrno delovanje

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se redko lahko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Vzrok nastanka tega sindroma ni dokončno pojasnjen. Če se med zdravljenjem z zaviralcem ACE pojavi zlatenica ali se izrazito poveča aktivnost jetrnih encimov, je treba zdravljenje zaviralcem ACE takoj prekiniti in bolnika skrbno spremljati ter po potrebi tudi zdraviti.

Nevtropenija in agranulocitoza

Poročali so o nevtropeniji in agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji, ki so se pojavile med zdravljenjem z zaviralci ACE. Pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem in brez drugih zapletov nevtropenijo redko opazimo. Enalapril je treba zelo previdno dajati bolnikom s kolagensko žilno

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

boleznijo (npr. s sistemskim eritematoznim lupusom, sklerodermo), med sočasnim imunosupresivnim zdravljenjem, zdravljenjem z alpopurinolom ali prokainamidom ali kombinacijo teh dveh, zlasti če je ledvično delovanje že okvarjeno. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resne okužbe, ki se včasih ne odzovejo na intenzivno antibiotično zdravljenje. Med zdravljenjem takih bolnikov z enalaprilom je treba občasno spremljati število levkocitov. Bolnike je treba opozoriti, naj zdravniku sporočijo če se pojavi katerikoli znak okužbe.

Preobčutljivost in angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno z enalaprilom, se redko pojavi angioedem obraza, udov, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla. To se lahko zgodi kadarkoli med zdravljenjem. Če se pojavi angioedem, zdravljenje takoj prekinemo in bolnikovo stanje nadzorujemo, dokler ne izginejo vsi simptomi. Bolnika se lahko odpusti šele, ko izginejo vsi simptomi. Celo v primerih, ko oteklina prizadene le jezik, pri tem pa ni nobenih težav z dihanjem, bi utegnilo biti potrebno daljše opazovanje bolnika, saj ni nujno, da bo zdravljenje z antihistaminiki in s kortikosteroidi zadostovalo. Zelo redko so poročali o smrtnih izidih zaradi angioedema v obliki edema grla ali jezika. Pri bolnikih, pri katerih angioedem prizadene jezik, glasilke ali grlo, je verjetno, da bo prišlo do zapore dihalnih poti, zlasti če je imel bolnik v preteklosti operacijo na dihalnih poteh. Kadar so prizadeti jezik, glasilke ali grlo in je zelo verjetno, da bo prišlo do zapore dihalnih poti, je treba nemudoma začeti z ustreznim zdravljenjem, ki lahko zajema subkutano dajanje raztopine adrenalina v razmerju 1 : 1000 (0,3 do 0,5 ml), ter zagotoviti prehodnost dihalnih poti. Angioedem je pogostejši pri bolnikih črne rase, ki jemljejo zaviralce ACE, kot pri bolnikih drugih ras. Pri bolnikih z angionevrotskim edemom v anamnezi, ki ni povezan z uporabo zaviralcev ACE, se med zdravljenjem z zaviralci ACE poveča nevarnost, da se bo pojavil (glejte poglavje 4.3).

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

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

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo na kožekrilce

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, se lahko med desenzibilizacijo proti osjemu ali čebeljemu strupu redko pojavijo smrtno nevarne, alergiji podobne (anafilaktoidne) reakcije. Izognemo se jim tako, da pred vsako desenzibilizacijo začasno ukinemo zaviralec ACE.

Anafilaktoidne reakcije med LDL-aferezo

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralec ACE, se lahko med zdravljenjem z aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom pojavijo smrtno nevarne, alergiji podobne (anafilaktoidne) reakcije. Izognemo se jim tako, da pred vsako aferezo začasno ukinemo zaviralec ACE.

Bolnik, ki se zdravijo s hemodializo

Poročali so o preobčutljivostnih, alergiji podobnih (anafilaktoidnih) reakcijah pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo z visokoprepustnimi membranami (npr. AN 69) in hkrati z zaviralci ACE. Če je potrebna hemodializa, je treba uporabiti drugačno dializno membrano ali preiti na zdravilo iz druge skupine antihipertenzivov, primerno za določeno indikacijo.

Hipoglikemija

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali z inzulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE pozorno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja (glejte poglavje 4.5).

Kašelj

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

Kirurgija in anestezija

Pri bolnikih po večjem kirurškem posegu in pri tistih, ki so med anestezijo dobivali sredstvo, ki povzroča hipotenzijo, enalapril zaradi kompenzacijskega sproščanja renina lahko zavre tvorbo angiotenzina II. Hipotenzijo, ki je po zdravnikovi oceni posledica opisanega mehanizma, lahko pozdravimo tako, da povečamo količino tekočine v obtoku.

Hiperkaliemija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije so hipoaldosteronizem, poslabšanje ledvičnega delovanja, starost (več kot 70 let), sladkorna bolezen, vmesni dogodki, zlasti dehidracija, akutna dekompenzacija srca, presnovna acidoza in sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), jemanje kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali jemanje drugih zdravil, ki povzročajo povečanje serumske koncentracije kalija (npr. heparina, trimetoprima ali kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev). Uporaba kalijevih dodatkov, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali diuretikov, ki zadržujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvaro ledvičnega delovanja vodi do znatnega povečanja serumske koncentracije kalija. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtno nevarne aritmije. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic. (glejte poglavje 4.5).

Litij

Sočasno jemanje litija in enalapрила na splošno ni priporočeno (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

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

Enalapрила ne priporočamo za zdravljenje novorojenčkov in otrok z glomerulno filtracijo, manjšo od 0,5 ml/s/1,73 m², ker o zdravljenju teh skupin bolnikov ni nobenih podatkov.

Nosečnost in dojenje

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

Uporaba enalapрила med dojenjem ni priporočljiva (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Etnične razlike

Kot ostali zaviralci ACE je tudi enalapril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras; verjetno zaradi pogostejšega znižanja koncentracije renina.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Laktoza

Zdravilo Enap vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij
Zaviralci ACE zmanjšujejo izločanje kalija, ki ga povzroča diuretik. Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s enalaprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi enalapila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija enalapila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu. (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin

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

Heparin

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

Diuretiki (tiazidi ali diuretiki zanke)

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje prostornine tekočin v obtoku in tveganje za pojav hipotenzije ob začetku zdravljenja z enalaprilom (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivni učinek lahko zmanjšamo tako, da ukinemo diuretik ali povečamo vnos soli ali tekočine ali začnemo zdravljenje z majhnim odmerkom enalapila.

Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek enalapila. Sočasno jemanje nitroglicerina in drugih nitratov ali drugih vazodilatorskih zdravil lahko dodatno zniža krvni tlak.

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

Litij

Sočasno jemanje zaviralcev ACE in litija lahko povzroči reverzibilno povečanje serumske koncentracije litija in zastrupitve z litijem. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov lahko še dodatno poveča koncentracijo litija in tveganje za toksičnost litija v kombinaciji z zaviralci ACE. Sočasno jemanje naštetih zdravil ni priporočeno, če pa se izkaže za nujno, je treba skrbno spremljati serumsko koncentracijo litija (glejte poglavje 4.4).

Triciklični antidepresivi in/ali antipsihotiki in/ali anestetiki in/ali narkotiki

Pri sočasnem jemanju določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

ACE se lahko pojavi dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila

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

Opazili so aditivni učinek nesteroidnih antirevmatikov (vključno z zaviralci COX-2) in zaviralcev ACE na povečanje koncentracije kalija v serumu, kar lahko vpliva na poslabšano ledvično delovanje. Ta učinek je večinoma reverzibilen. Akutna ledvična odpoved je redka, pojavi se predvsem pri bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem (kot so starejši bolniki ali bolniki s hudo hipovolemijo, vključno s tistimi, ki dobivajo diuretike). Bolnikom moramo dajati zadosti tekočine in razmisliti o spremljanju ledvičnega delovanja ob uvedbi sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Zlato

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali zlato v parenteralni obliki (natrijev avrotiomalat) in zaviralce ACE, vključno z enalaprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje, slabost, bruhanje in hipotenzijo).

Sakubitril/valsartan

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

Racekadotril, zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) in vildagliptin

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

Antidiabetiki

Epidemiološke raziskave so pokazale, da lahko sočasno jemanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulinov, peroralnih hipoglikemikov) poveča učinek teh zdravil na znižanje glukoze v krvi in s tem tveganje za pojav hipoglikemije. Verjetnost hipoglikemije je večja v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Alkohol

Alkohol poveča hipotenzivni učinek zaviralcev ACE.

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in zaviralci receptorjev beta

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvično odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Oligohidramnij, do katerega lahko pride pri materi, domnevno lahko zmanjša delovanje ledvic pri plodu in tako povzroči kontrakturo okončin, kraniofacialne deformacije in hipoplazijo pljuč. Pri izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja. Otroke mater, ki so jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati, saj se pri njih lahko pojavi hipotenzija (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Med vožnjo motornih vozil ali pri delu s stroji je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavita omočica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Enap, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine

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

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	neznan pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija (vključno z aplastično in s hemolitično)	nevtropenija, hipohemoglobinemija, zmanjšan hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija kostnega mozga, pancitopenija, limfadenopatija		

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

				avtoimunske bolezni		
Bolezni endokrinega sistema						sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
Presnovne in prehranske motnje			hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)			
Psihiatrične motnje		depresija	zmedenost, nespečnost, živčnost	nenavadne sanje, motnje spanja		
Bolezni živčevja	omotica	glavobol, sinkopa, sprememba okusa	dremavost, parestezija, vrtoglavica			
Očesne bolezni	nejasen (zamegljen) vid					
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus			
Srčne bolezni		bolečina v prsni, motnje ritma, angina pektoris, tahikardija	palpitacije, miokardni infarkt ali možganska kap*, verjetno zaradi čezmerne hipotenzije pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4),			
Žilne bolezni		hipotenzija (vključno z ortostatsko hipotenzijo)	zardevanje, ortostatska hipotenzija,	Raynaudov fenomen		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	dispneja	rinoreja, vneto grlo, hripavost, bronhospazem /astma	pljučni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozin -ofilna pljučnica		
Bolezni prebavil	slabost	driska, bolečine v	ileus, pankreatitis,	stomatitis/ aftozne	angioedem črevesja	

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

		trebuhu	bruhanje, dispepsija, zaprtje, anoreksija, razdražen želodec, suha usta, peptična razjeda	ulceracije, glositis		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				jetrno odpovedovanje, hepatitis – hepatocelični ali holestazni, hepatitis, vključno z nekrozo, holestaza, vključno z zlatenico		
Bolezni kože in podkožja**		izpuščaj, preobčutljivi- vost/ angioedem: poročali so o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla (glejte poglavje 4.4)	potenje, srbenje, koprivnica, plešavost	multiformni eritem, Stevens- Johnsonov sindrom, eksfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritrodermija		
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišični krči			
Bolezni sečil			okvarjeno ledvično delovanje, ledvično odpovedovanj e, proteinurija	oligurija		
Motnje reprodukcije in dojk			impotenca	ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	utrujenost	splošna telesna oslabelost, zvišana telesna			

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

			temperatura			
Preiskave		hiperkaliemija, povečana koncentracija kreatinina v serumu	povečana koncentracija sečnine v serumu, hiponatriemija	povečana aktivnost jetrnih encimov, povečan bilirubin v serumu		

* Stopnja pogostnosti je bila primerljiva s stopnjo v skupinah, ki so v kliničnih raziskava prejemale placebo, in v kontrolnih skupinah, ki so prejemale učinkovino.

**Poročali so o kompleksu simptomov: zvišana telesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgiya/artritis, povečanje titra protijedrnih protiteles (ANA), pospešena sedimentacija eritrocitov, eozinofilija in levkocitoza. Lahko se pojavijo izpuščaji, preobčutljivost za svetlobo ali drugi znaki na koži.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju pri ljudeh so omejeni.

Najpomembnejša znaka uporabe prevelikega odmerka sta izrazita hipotenzija, povezana z zaviranjem reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema, ki se pojavi šest ur po zaužitju tablet, in stupor.

Simptomi uporabe prevelikega odmerka vključujejo cirkulacijski šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvično odpovedovanje, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitanje, bradikardijo, omotičnost, razburjenost in kašelj. Po zaužitju 300 mg in 440 mg enalapрила so serumske vrednosti enalaprilata sto- do dvestokrat večje kot po zaužitju terapevtskih odmerkov.

Po prevelikem odmerjanju je priporočeno intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Če je na voljo, je koristno tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali kateholaminov. Če od zaužitja prevelike količine zdravila ni minilo preveč časa, izvajamo ukrepe za preprečevanje absorpcije, kot so bruhanje, izpiranje želodca ter dajanje adsorbentov in natrijevega sulfata. Enalaprilat se lahko iz sistemskega krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z rezistentno bradikardijo vstavimo srčni spodbujevalnik. Pri bolniku je treba redno spremljati življenjske znake ter serumske koncentracije elektrolitov in kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09AA02.

Mehanizem delovanja

Enalapriljev maleat je enalaprilova maleatna sol, derivat dveh aminokislin, in sicer L-alanina in L-prolina. Encim ACE) je peptidil dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, ta pa zvišuje krvni tlak. Enalapril se po absorpciji hidrolizira v enalaprilat, ki zavira ACE. Posledica zaviranja ACE je zmanjšanje plazemske koncentracije angiotenzina II, kar vpliva na povečanje plazemske reninske aktivnosti (zaradi odstranitve negativne povratne zveze pri sproščanju renina) in zmanjšanje izločanja aldosterona. Angiotenzinska konvertaza je istovetna z encimom kinaza II, zato lahko enalapril zavira tudi razgrajevanje bradikinina, ki je močan vazopresorni peptid. Terapevtska učinkovitost tega delovanja enalapрила še ni povsem jasna.

Farmakodinamični učinki

Čeprav je mehanizem delovanja, s pomočjo katerega enalapril znižuje krvni tlak, verjetno zaviranje reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema, ki ima najpomembnejšo vlogo pri uravnavanju krvnega tlaka, je enalapril učinkovit antihipertenziv tudi pri bolnikih z majhno vrednostjo renina. Pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom, ki jemljejo enalapril, se zniža krvni tlak, merjen sede in stoje, hitrost srčnega utripa pa se ne poveča.

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

V krajših kliničnih raziskavah so pri bolnikih z ledvično boleznijo in s sladkorno boleznijo ali bolnikih brez nje ugotovili, da se je po jemanju enalapрила zmanjšalo izločanje albumina, imunoglobulina G (IgG) in celotnih beljakovin v seč.

Med sočasnim zdravljenjem z enalaprilom in s tiazidnimi diuretiki se učinek na znižanje krvnega tlaka sešteva. Enalapril lahko zmanjša ali prepreči hipokaliemijo zaradi uporabe tiazidnih diuretikov.

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

Enalapril zmanjšuje nevarnost za razvoj večjega ishemičnega dogodka, incidenco miokardnega infarkta in število bolnišničnih zdravljenj zaradi nestabilne angine pectoris pri bolnikih z okvaro levega prekata.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

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

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

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

Pediatrična populacija

Izkušnje z zdravljenjem otrok s hipertenzijo, starejših od 6 let, so omejene. V klinični raziskavi je sodelovalo 110 otrok s hipertenzijo, starih od 6 do 16 let, težkih 20 kg ali več in z glomerulno filtracijo, večjo od 0,5 ml/s/1,73 m². Otroci, težki 50 kg ali manj, so jemali 0,625 mg, 2,5 mg ali 20 mg enalapriljevega maleata enkrat na dan, otroci, težki 50 kg ali več, pa 1,25 mg, 5 mg ali 40 mg enalapriljevega maleata enkrat na dan. Krvni tlak se je zmanjšal odvisno od odmerka, učinek je bil enakomeren v vseh podskupinah (starost, spolna razvitost, spol, rasa). Rezultati raziskave kažejo, da najmanjša odmerka, 0,625 mg in 1,25 mg, kar ustreza povprečnemu odmerku 0,02 mg/kg na dan, nista terapevtsko učinkovita. Največji odmerek je bil 0,58 mg/kg enkrat na dan (40 mg). Neželeni učinki pri otrocih se niso razlikovali od neželenih učinkov pri odraslih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Enalapril se iz prebavil hitro absorbira, največjo koncentracijo v serumu doseže v eni uri. Absorpcija je približno 60-odstotna in je hrana ne ovira. Enalapril se po absorpciji hitro in obsežno hidrolizira v enalaprilat, ki je močan zaviralec ACE. Serumske koncentracije enalaprilata so največje štiri ure po peroralnem zaužitju enalapрила. Razpolovna doba kopičenja enalaprilata po večkratnem odmerjanju enalapрила je 11 ur. Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic enalaprilat doseže ravnotežne koncentracije po štirih dneh zdravljenja.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Razen presnove v enalaprilat ni podatkov o pomembnejši presnovi enalapрила.

Izločanje

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

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Okvarjeno ledvično delovanje

Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem je izpostavljenost enalaprilu in enalaprilatu povečana. Po jemanju 5 mg enalapрила enkrat na dan je bil pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim ledvičnim delovanjem (kreatininski očistek od 0,6 do 1 ml/s) ravnotežni AUC enalaprilata dvakrat večji kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem. Pri zelo okvarjenem ledvičnem delovanju ledvic (kreatininski očistek 0,5 ml/s ali manj) je bil AUC povečan za približno osemkrat. Pri bolnikih s tako okvarjenim ledvičnim delovanjem se podaljšata efektivna razpolovna doba in čas za doseganje ravnotežnih koncentracij (glejte poglavje 4.2).

Enalaprilat lahko odstranimo iz sistemskega obtoka s hemodializo. Hemodializni očistek enalaprilata je 1,03 ml/s.

Pediatrična populacija

V farmakokinetično raziskavo z večkratnim odmerjanjem enalapрила so vključili 40 otrok moškega in ženskega spola s hipertenzijo, starih od 2 mesecev do 16 let. Peroralno so jemali od 0,07 do 0,14 mg/kg enalaprilijevega maleata na dan. Farmakokinetični podatki pri otrocih se niso pomembneje razlikovali od podatkov za odrasle bolnike. Rezultati so pokazali, da se AUC (normaliziran na odmerek na telesno maso) povečuje, medtem ko povečanja ni bilo, ko so AUC normalizirali na telesno površino. V ravnotežnem stanju je bila povprečna razpolovna doba kopičenja enalaprilata 14 ur.

Dojenje

Po enkratnem 20 mg peroralnem odmerku pri petih porodnicah je bila povprečna največja koncentracija enalapрила v mleku 1,7 µg/l (od 0,54 do 5,9 µg/l) in je nastopila 4 do 6 ur po zaužitju. Povprečna največja koncentracija enalaprilata je bila 1,7 µg/l (od 1,2 do 2,3 µg/l); v 24-urnem obdobju so največje koncentracije nastopile ob različnem času. Na podlagi podatkov o največji koncentraciji v mleku lahko ocenimo, da bi bila največja količina, ki bi jo zaužil dojenček, ki se hrani samo z materinim mlekom, približno 0,16 % materinega odmerka, ki je prilagojen glede na njeno težo. Pri ženski, ki je 11 mesecev jemala enalapril v peroralnem odmerku po 10 mg dnevno, je največja koncentracija enalapрила v mleku nastopila 4 ure po zaužitju in je znašala 2 µg/l, največja koncentracija enalaprilata pa je znašala 0,75 µg/l in je nastopila približno 9 ur po zaužitju. Skupna količina enalapрила in enalaprilata v mleku, ki so jo izmerili v 24-urnem obdobju je bila 1,44 µg/l oz. 0,63 µg/l mleka. Pri materi, ki je vzela enkratni 5 mg odmerek enalapрила, in pri dveh materah, ki sta vzeli 10 mg odmerek, 4 ure po zaužitju koncentracije enalaprilata v mleku niso zaznali (< 0,2 µg/l); koncentracije enalapрила niso določili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije na različnih laboratorijskih živalih kažejo nizko toksičnost enalapril maleata in enalaprilata po enkratnem in večkratnem dajanju po oralni, intraperitonealni, subkutani in intravenozni aplikaciji. Ponavljajoče dajanje enalapril maleata kaže na nizko toksičnost, čeprav visoki odmerki v dolgotrajnem poskusih lahko povzročijo spremembe v funkciji in morfologiji ledvic.

Raziskave toksičnosti reprodukcije so pokazale, da enalapril ne povzroča teratogenega učinka.

Fetotoksični učinek učinkovine so opazili pri več vrstah laboratorijskih živali.

Enalapril maleat in enalaprilat ne povzročata mutagenega učinka v *in vivo* in *in vitro* testih.

Karcinogenega delovanja učinkovine niso ugotovili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tablete po 2,5 mg in 5 mg:

laktoza monohidrat

hidroksipropilceluloza (E463)

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

koruzni škrob
natrijev hidrogenkarbonat
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E470b)

Tablete po 10 mg in 20 mg:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
natrijev hidrogenkarbonat
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E470b)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172) – samo v tabletah po 20 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 90 tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/92/00546/002-013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 7. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 5. 2019