

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Enalapril Krka 5 mg töflur.
Enalapril Krka 10 mg töflur.
Enalapril Krka 20 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

5 mg tafla:

Hver tafla inniheldur 5 mg af enalapril maleati.

10 mg tafla:

Hver tafla inniheldur 10 mg af enalapril maleati.

20 mg tafla:

Hver tafla inniheldur 20 mg af enalapril maleati.

Hjálparefni með þekkta verkun:

5 mg tafla:

Hver tafla inniheldur 129,8 mg af laktósaeinhýdrati.

10 mg tafla:

Hver tafla inniheldur 124,6 mg af laktósaeinhýdrati.

20 mg tafla:

Hver tafla inniheldur 117,8 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

5 mg tafla: Kringlóttar, hvítar töflur með skábrún og deiliskoru á annarri hliðinni. Töflunni má skipta í jafna skammta.

10 mg tafla: Kringlóttar, rauðbrúnar töflur með skábrún og deiliskoru á annarri hliðinni. Skoran í töflunni er ekki ætluð til þess að brjóta hana.

20 mg tafla: Kringlóttar, ljósappelsínugular töflur með skábrún og deiliskoru á annarri hliðinni. Skoran í töflunni er ekki ætluð til þess að brjóta hana.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Meðferð við háþrýstingi.
- Meðferð við hjartabilun með einkennum.
- Fyrirbyggjandi meðferð við hjartabilun með einkennum hjá sjúklingum með einkennalausá starfstruflun í vinstri slegli (útfall $\leq 35\%$). (Sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammt þarf að ákveða í samræmi við ástand sjúklings (sjá kafla 4.4) og svörun blóðþrýstings.

Háþrýstingur

Venjulegur upphafsskammtur er 5 mg til að hámarki 20 mg og fer eftir alvarleika háþrýstings og ástandi sjúklings (sjá aftar). Enalapril er gefið einu sinni á dag. Ráðlagður upphafsskammtur við vægum háþrýstingi er 5-10 mg. Sjúklingar sem hafa mikið virkjað renín-angiótensín-aldósterónkerfi (t.d. nýrnaæða háþrýsting, salt og/eða vökvaskort, vanstarfsemi hjarta (cardiac decompensation) eða verulegan háþrýsting) geta orðið fyrir mikilli lækkun blóðþrýstings eftir töku fyrsta skammtsins. Fyrir þá sjúklinga er mælt með upphafsskammti sem er 5 mg eða minni og meðferð á að hefja undir eftirliti læknis.

Ef sjúklingurinn er fyrir á háskammta þvagræsilyfjameðferð getur það valdið minnkun blóðrúmmáls og hættu á lágþrýstingi þegar meðferð með enalapriili er hafin. Fyrir þá sjúklinga er mælt með upphafsskammti sem er 5 mg eða minni. Ef mögulegt er á að hætta notkun þvagræsilyfsins 2-3 dögum áður en meðferð með enalapriili hefst. Fylgjast skal með nýrnastarfsemi og kalíumi í sermi.

Venjulegur viðhaldsskammtur er 20 mg á dag. Hámarks viðhaldsskammtur er 40 mg á dag.

Hjartabilun/einkennalaus starfstruflun vinstri slegils

Við meðhöndlun hjartabilunar með einkennum er enalapril notað ásamt þvagræsilyfjum og, þegar það á við, digitalis eða beta-blokkum. Upphafsskammtur af enalapriili fyrir sjúklinga með hjartabilun með einkennum eða einkennalaus starfstruflun vinstri slegils er 2,5 mg á dag, og á að gefa undir nákvæmu eftirliti læknis til að sjá fyrstu áhrif á blóðþrýstinginn. Ef ekki er um lágþrýsting með einkennum að ræða, eða eftir að stjórn hefur náðst á honum eftir að enalaprilmeðferð við hjartabilun hefur hafist, á að auka skammtinn smám saman upp í venjulegan viðhaldsskammt sem er 20 mg, gefinn í einum eða tveimur skömmtum, eins og sjúklingurinn þolir. Ráðlagt er að auka skammtinn smám saman á 2-4 vikum. Hámarksskammtur er 40 mg á dag í tveimur skömmtum.

Ráðlögð skammtaáðlögun enalapriils fyrir sjúklinga með hjartabilun/einkennalaus starfstruflun vinstri slegils

Vika	Skammtur mg/dag
Vika 1	Dagur 1-3: 2,5 mg/dag* í einum skammti Dagur 4-7: 5 mg/dag í tveimur aðskildum skömmtum
Vika 2	10 mg/dag í einum eða tveimur aðskildum skömmtum
Vika 3 og 4	20 mg/dag í einum eða tveimur aðskildum skömmtum

* Sérstakrar varúðar þarf að gæta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða á þvagræsilyfjameðferð (sjá kafla 4.4).

Fylgjast skal náið með blóðþrýstingi og nýrnastarfsemi fyrir og eftir að enalaprilmeðferð er hafin (sjá kafla 4.4) þar sem tilkynnt hefur verið um lágþrýsting og (enn sjaldnar) þar af leiðandi nýrnabilun. Ef mögulegt er á að minnka skammt þvagræsilyfja hjá þeim sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með slíkum lyfjum áður en meðferð með enalapriili hefst. Þó lágþrýstingur komi fram eftir upphafsskammt enalapriils þýðir það ekki að lágþrýstingur komi fram að nýju við langtímanotkun enalapriils og útilokar því ekki áframhaldandi notkun lyfsins. Fylgjast á með bæði kalíumi í sermi og nýrnastarfsemi.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Almennt á tími á milli enalapriilskammta að vera lengri og/eða skammtar minnkaðir.

Kreatínínúthreinsun ml/mín. (CrCl)	Upphafsskammtur mg/dag
30<CrCl<80 ml/mín.	5-10 mg
10<CrCl<30 ml/mín.	2,5 mg
CrCl≤10 ml/mín.	2,5 mg á blóðskilunardögum*

* Sjá kafla 4.4 - *Sjúklingar í blóðskilun*. Enalapriilat hreinsast út með blóðskilun. Skammt á öðrum dögum en blóðskilunardögum þarf að stilla eftir svörum blóðþrýstings.

Aldraðir

Skammtur á að vera í samræmi við nýrnastarfsemi sjúklingsins (sjá kafla 4.4, *Skert nýrnastarfsemi*).

Börn

Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun enalaprils fyrir börn með háþrýsting (sjá kafla 4.4, kafla 5.1 og kafla 5.2).

Hjá sjúklingum sem geta gleypst töflur á að aðlaga skammt eftir ástandi sjúklings og svörun blóðþrýstings. Ráðlagður upphafsskammtur er 2,5 mg fyrir sjúklinga sem eru 20 til <50 kg og 5 mg fyrir sjúklinga sem eru ≥ 50 kg. Enalapril er gefið einu sinni á dag. Skammt þarf að stilla eftir þörfum sjúklings upp að hámarki 20 mg á dag fyrir sjúklinga 20 til <50 kg og 40 mg fyrir sjúklinga ≥ 50 kg (sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með notkun enalaprils fyrir nýbura og börn með gauklasíunarhraða <30 ml/mín./1,73 m², þar sem engin gögn liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Fæða hefur ekki áhrif á frásog enalaprils.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða einhverjum öðrum ACE-hemli.
- Saga um ofnæmisþjúg (angioedema) í tengslum við fyrri meðferð með ACE-hemli.
- Ofnæmisþjúgur, hvort sem hann er arfgengur eða sjálfvakinn.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Samhliðanotkun Enalapril Krka með lyfi sem inniheldur aliskiren er frábending hjá sjúklingum með sykursýki og skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).
- Samhliðanotkun með sacubitrili/valsartani. Ekki má hefja meðferð með Enalapril Krka fyrr en minnst 36 klst. eftir síðasta skammt af sacubitrili/valsartani (sjá einnig kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lágþrýstingur með einkennum

Lágþrýstingur með einkennum kemur örsjaldan fram hjá sjúklingum sem eru með háþrýsting án fylgikvilla. Hjá sjúklingum með háþrýsting sem fá enalapril er lágþrýstingur með einkennum líklegri til að koma fram ef um vökvaskort er að ræða, t.d. vegna meðferðar með þvagræsilyfjum, takmörkunar á salti í fæðu, blóðskilunar, niðurgangs eða uppkasta (sjá kafla 4.5 og kafla 4.8). Hjá sjúklingum með hjartabilun, með eða án skertrar nýrnastarfsemi, hefur lágþrýstingur með einkennum komið fyrir. Mestar líkur eru á að þetta gerist hjá sjúklingum sem hafa verulega hjartabilun, sem endurspeglast í notkun stórra skammta af mikilvirkum þvagræsilyfjum (loop diuretics), lágrí natriumpéttni í blóði og minnkaðri starfsemi nýrna. Hjá þessum sjúklingum skal hefja meðferð undir eftirliti læknis og fylgjast náið með sjúklingunum þegar skammti af enalaprili og/eða þvagræsilyfjum er breytt. Það sama gæti átt við þegar um sjúklinga með blóðþurrð í hjarta eða æðasjúkdóm í heila er að ræða, þar sem verulegt blóðþrýstingsfall gæti leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

Ef blóðþrýstingur fellur verulega skal leggja sjúklinginn útaf og ef þarf skal gefa saltvatn með innrennsli í æð. Tímabundið blóðþrýstingsfall kemur ekki í veg fyrir að meðferð sé haldið áfram, en það má yfirleitt gera án vandkvæða þegar blóðþrýstingur hefur hækkað að nýju eftir vökvagjöf. Hjá sjúklingum með hjartabilun sem hafa eðlilegan eða lágan blóðþrýsting getur enalapril í sumum tilvikum lækkað blóðþrýsting enn meira. Þessi áhrif eru þekkt og eru yfirleitt ekki ástæða til að hætta meðferð. Ef lágþrýstingur veldur einkennum getur verið nauðsynlegt að minnka skammt af þvagræsilyfjum og/eða hætta meðferð þeirra og/eða enalaprils.

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterón kerfið

Rannsóknir gefa til kynna að samhliðanotkun ACE hemils, angiótensínviðtakablokka eða aliskerins auki hættu á háþrýstingi, blóðkalíumhækkun og skertri nýrnastarfsemi (þ. á m. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterón kerfið við samtímisnotkun ACE hemils, angiótensínviðtakablokka eða aliskerins er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð með tvöfaldri hömlun er talin nauðsynleg á hún aðeins að fara fram undir eftirliti sérfræðings og með nánu eftirliti með nýrnastarfsemi, saltþúskapi og blóðþrýstingi. ACE hemla og angítensínviðtakablokka skal ekki nota samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Ósæðar- eða míturlokupregngli/ofþykktarsjúkdómur hjartavöðva

Gefa skal ACE-hemla með varúð, eins og öll önnur æðavíkkandi lyf, hjá sjúklingum með þregngli sem hafa áhrif á útflæði vinstri slegils og forðast skal notkun ef um hjartalost og marktæka tregðu á blóðflæði er að ræða.

Skerðing á nýrnastarfsemi

Sé um skerðingu á nýrnastarfsemi að ræða (úthreinsun kreatíníns <80 ml/mín.) á að miða upphafsskammt enalapríls við kreatínínúthreinsun sjúklingsins (sjá kafla 4.2) og síðan eftir svörum sjúklings. Hjá þessum sjúklingum eru reglulegar mælingar á kalíumi og kreatíníni hluti af venjulegri lækni meðferð.

Tilkynnt hefur verið um nýrnabilun í tengslum við meðferð með enalapríli, aðallega hjá sjúklingum með verulega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.á m. þregngli í nýrnaslagæðum. Sé nýrnabilun í tengslum við meðferð með enalapríli greind fljótt og meðhöndluð á viðeigandi hátt gengur hún yfirleitt til baka.

Hjá sumum sjúklingum sem ekki hafa haft þekktan nýrnasjúkdóm fyrir hefur hækkun á þvagefni og kreatíníni í blóði átt sér stað þegar enalapríl er gefið samtímis þvagræsilyfi. Skammt af enalapríli gæti þurft að minnka og/eða hætta meðferð með þvagræsilyfinu. Þetta ástand gæti bent til undirliggjandi nýrnaslagæðaþregngla (sjá kafla 4.4, *Nýrnaæðaháþrýstingur*).

Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hætta er á lágþrýstingi og skerðingu á nýrnastarfsemi þegar ACE-hemlar eru gefnir sjúklingum með þregngli í báðum nýrnaslagæðum eða þregngli í að til staks nýra ef hitt er brottnumið. Skerðing á nýrnastarfsemi getur átt sér þó eingöngu sjáist lítil breyting á blóðþéttni kreatíníns. Hjá þessum sjúklingum skal hefja meðferð undir nánu eftirliti lækni, með litlum skömmtum sem auknir eru smám saman og fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi.

Nýrnaígræðsla

Engin reynsla er af gjöf enalapríls hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu. Meðferð með enalapríli er því ekki ráðlögð.

Lifrabílin

Í sjaldgæfum tilvikum hafa ACE-hemlar verið settir í samband við heilkenni sem hefst með gulu vegna gallrennslishindrunar og þróast svo áfram yfir í alvarlegt lifrardrep og (í einstaka tilviki) dauða. Ekki er vitað hvernig þetta gerist. Ef gula kemur fram hjá sjúklingi sem er í meðferð með ACE-hemli, eða ef umtalsverðar hækkanir á lifrarensímum eiga sér stað, skal stöðva meðferð með ACE-hemli og gera viðeigandi rannsóknir á sjúklingnum.

Daufkyrningafæð (neutropenia)/kyrningaskortur (agranulocytosis)

Daufkyrningafæð/kyrningaskortur, blóðflagnafæð og blóðleysi hefur sést hjá sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og án annarra vandamála kemur daufkyrningafæð sjaldan fyrir. Enalapríl skal nota með mikilli varúð hjá sjúklingum sem hafa kollagen æðasjúkdóm (collagen vascular disease), hjá sjúklingum sem eru í ónæmisbælandi meðferð, í meðferð með allopurinoli eða procainamídi, eða samsetningu þessara þátta, sérstaklega ef um skerta nýrnastarfsemi er að ræða.

Sumir þessara sjúklinga fengu alvarlegar sýkingar, sem í einstaka tilviki svöruðu ekki sýklalyfjameðferð. Ef enalapríl er gefið þessum sjúklingum er reglulegt eftirlit með fjölda hvíttra blóðkorna ráðlagt og benda skal sjúklingum á að láta vita um minnstu sýkingar.

Ofnæmi/Ofnæmisbjúgur (Angioedema)

Ofnæmisbjúgur í andliti, útlimum, vörum, tungu, raddböndum og/eða barkakýli hefur í sjaldgæfum tilvikum sést hjá sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum, þ.á m. enalapríli. Þetta getur átt sér stað hvenær sem er á meðan á meðferð stendur. Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð með enalapríli samstundis og hafa eftirlit með sjúklingnum þar til fulljóst er að einkenni hafi að fullu gengið til baka áður en sjúklingur er útskrifaður. Jafnvel í þeim tilvikum þar sem þroti hefur eingöngu verið í tungu og ekki er um öndunarerfiðleika að ræða geta sjúklingarnir þarfnast langvarandi vöktunar, þar sem ekki er víst að meðferð með andhistamínnum og barksterum dugi.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um dauðsföll vegna ofnæmisbjúgs í tengslum við bjúg í barkakýli eða tungu. Ef ofnæmisbjúgurinn nær til tungu, raddbanda eða barkakýlis er líklegt að það leiði til lokunar öndunarvegjar, einkum hjá þeim sjúklingum sem hafa farið í skurðaðgerð á öndunarvegi.

Þegar ofnæmisbjúgur nær til tungu, raddbanda eða barkakýlis og líklegt er að um öndunarerfiðleika geti orðið að ræða skal strax veita viðeigandi meðferð, sem getur m.a. verið gjöf adrenalíns 1:1000 (0,3 ml til 0,5 ml) undir húð og/eða það að tryggja opinn öndunarveg.

Ofnæmisbjúgur í tengslum við meðferð með ACE-hemlum er algengari hjá blökkumönnum en öðrum kynþáttum.

Sjúklingar sem hafa sögu um ofnæmisbjúg án tengsla við notkun ACE-hemla geta verið í aukinni hættu á að fá ofnæmisbjúg við meðferð með ACE-hemli (sjá kafla 4.3).

Ekki má nota ACE-hemla samhliða sacubitrili/valsartani vegna aukinnar hættu á ofnæmisbjúgi. Ekki má hefja meðferð með sacubitrili/valsartani fyrr en minnst 36 klst. eftir síðasta skammt af enalapríli. Ekki má hefja meðferð með enalapríli fyrr en minnst 36 klst. eftir síðasta skammt af sacubitrili/valsartani (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Samhliðanotkun ACE-hemla og racecadotriils, mTOR-hemla (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptins getur leitt til aukinnar hættu á ofnæmisbjúg (t.d. bólgur í öndunarvegi eða tungu, með eða án skertrar öndunarstarfsemi) (sjá kafla 4.5). Gæta skal varúðar þegar notkun racecadotriils, mTOR-hemla (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptins er hafin hjá sjúklingum sem þegar nota ACE-hemil.

Bráðaofnæmi í tengslum við afnæmingu gegn æðvængjum (Hymenoptera desensitization)

Í sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar í meðferð með ACE-hemlum sem farið hafa í afnæmingu gegn eitri æðvængja sýnt lífshættuleg bráðaofnæmisviðbrögð. Komist var hjá þessum viðbrögðum með því að gera hlé á meðferð með ACE-hemlum í hvert sinn sem afnæming átti sér stað.

Bráðaofnæmi í tengslum við LDL-blóðhreinsun (LDL apheresis)

Í sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar sem fengið hafa ACE-hemla samtímis LDL blóðhreinsun (LDL apheresis) með dextransulfati fengið lífshættuleg bráðaofnæmisviðbrögð. Komist var hjá slíkum viðbrögðum með því að gera tímabundið hlé á meðferð ACE-hemla fyrir hverja blóðskilun (apheresis).

Sjúklingar í blóðskilun

Bráðaofnæmisviðbrögð hafa sést hjá sjúklingum í blóðskilun með háflæðihimnum (high-flux membranes) (t.d. AN 69®) sem voru samhliða í meðferð með ACE-hemli. Hjá þessum sjúklingum mætti íhuga að nota aðra gerð af blóðskilunarhimnu eða blóðþrýstingslækkandi lyf í öðrum flokki.

Blóðsykurslækkun

Hjá sjúklingum með sykursýki sem eru í meðferð með sykursýkislyfjum til inntöku eða insúlíni og byrja að nota ACE-hemil skal hafa nákvæmt eftirlit með blóðsykri, sérstaklega fyrsta mánuð samhliða-meðferðar (sjá kafla 4.5).

Hósti

Tilkynnt hefur verið um hósta í tengslum við notkun ACE-hemla. Einkennandi er að hóstinn er án uppgangs, viðvarandi og hverfur þegar meðferð er hætt. Við greiningu á hósta á að hafa hósta af völdum ACE-hemils í huga.

Skurðaðgerð/svæfing

Hjá sjúklingum sem gangast undir stórar skurðaðgerðir eða svæfingu, með lyfjum sem valda lágþrýstingi, hamlar enalapril myndun angíótensíns II af völdum reníns sem losnar til að bæta upp lágþrýstinginn. Ef blóðþrýstingur fellur, og það er talið vera af þessum orsökum, má hækka blóðþrýstinginn með vökvagjöf.

Blóðkalíumhækkun

ACE-hemlar geta valdið blóðkalíumhækkun, þar sem þeir hamla losun aldósteróns. Verkunin hefur venjulega ekki þýðingu hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Sjúklingar sem eiga á hættu að fá blóðkalíumhækkun eru m.a. þeir sem hafa skerta nýrnastarfsemi, versnandi nýrnastarfsemi, eru eldri en 70 ára, eru með sykursýki, tilfallandi atvik - einkum ofþornun, bráða skerðingu á hjartastarfsemi, efnaskiptablóðsýringu eða þeir sem nota kalíumsparandi þvagræsilyf (t.d. spironolacton, eplerenon, triamteren eða amilorid), kalíumuppbót eða saltlíki sem innihalda kalíum eða þeir sjúklingar sem nota önnur lyf sem geta valdið kalíumhækkun (t.d. heparin, trimethoprim eða co-trimoxazol, einnig þekkt sem trimethoprim/sulfamethoxazol, og sérstaklega aldósterónblokkar eða angíótensínviðtakablokkar). Notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja eða saltlíkja sem innihalda kalíum, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, getur valdið marktækri aukningu á kalíumi í sermi. Blóðkalíumhækkun getur valdið alvarlegum og stundum lífshættulegum hjartsláttartruflunum. Gæta skal varúðar við notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja og angíótensínviðtakablokka hjá sjúklingum sem fá ACE-hemla og viðhafa eftirlit með kalíumi í sermi og nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Lithium

Samhliðameðferð með lithíumi og enalapriili er almennt ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Laktósi

Lyfið inniheldur mjólkursýkur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósafrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er sem næst natríumlaust.

Börn

Takmörkuð reynsla er varðandi öryggi og virkni hjá börnum >6 ára með háþrýsting en engin reynsla af notkun við öðrum ábendingum. Takmörkuð gögn eru til um lyfjahvörf hjá börnum eldri en 2 mánaða. (sjá kafla 4.2, kafla 5.1 og kafla 5.2). Notkun enalapriils við öðrum ábendingum en háþrýstingi hjá börnum er ekki ráðlögð.

Ekki er mælt með notkun enalapriils fyrir nýbura og börn með gauklasíunarhraða <30 ml/mín./1,73 m², þar sem engin gögn liggja fyrir (sjá kafla 4.2).

Meðganga

Ekki á að hefja notkun ACE-hemla á meðgöngu. Meðferð með ACE-hemli á eingöngu að halda áfram hjá konum sem ráðgera að verða barnshafandi, sé það talið nauðsynlegt, annars á að skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð sem hefur staðfest öryggi á meðgöngu. Þegar þungun hefur verið staðfest á strax að stöðva meðferð með ACE-hemlum og ef við á skal hefja aðra meðferð (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Munur á milli kynþátta

Eins og gildir um aðra ACE-hemla er enalapril ekki jafn virkt við að lækka blóðþrýsting hjá blökkumönnum eins og hjá öðrum einstaklingum, sennilega vegna þess að lág renínildi eru algengari hjá blökkumönnum með háþrýsting en öðrum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót eða saltlíki sem innihalda kalíum

Þó kalíum í sermi haldist venjulega innan eðlilegra marka getur blóðkalíumhækkun komið fram hjá sumum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með enalapríli. Kalíumsparandi þvagræsilyf (t.d. spironolacton, eplerenon, triamteren eða amilorid), kalíumuppbót eða saltlíki sem innihalda kalíum geta valdið marktækri hækkun á kalíumi í sermi.

Gæta skal varúðar þegar enalapril er gefið samhliða öðrum lyfjum sem auka kalíum í sermi, s.s. trimethoprim eða co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), þar sem þekkt er að trimethoprim verkar, eins og amilorid, sem kalíumsparandi þvagræsilyf. Því er ekki ráðlagt að nota enalapril ásamt framangreindum lyfjum. Ef samhliðanotkun er ráðlögð vegna þekktrar blóðkalíumlækkunar skal gæta varúðar og gera tíðar mælingar á sermispéttni kalíums (sjá kafla 4.4).

Þvagræsilyf (tíazíð eða mikilvirk þvagræsilyf)

Fyrri meðferð með stórum skömmtum af þvagræsilyfjum getur valdið vökvaskorti og hættu á lágþrýstingi þegar meðferð með enalapríli er hafin (sjá kafla 4.4). Draga má úr blóðþrýstingslækkandi áhrifunum með því að hætta gjöf þvagræsilyfsins, með því að auka inntöku vökva eða salta eða með því að hefja meðferðina með litlum skömmtum af enalapríli.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Samhliðameðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif enalapríls. Samhliðameðferð með nitroglycerini og öðrum nítrötum, eða öðrum æðavíkkandi lyfjum, getur lækkað blóðþrýsting enn meira.

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á tvöfaldri hömlun á renín-angíótensín-aldósterón kerfið hafa sýnt að samtímisnotkun ACE hemla, angíótensínviðtakablokka eða aliskiren er tengd hærri tíðni aukaverkana eins og háþrýsting, blóðkalíumhækkun og skerta nýrnastarfsemi (þ. á m. bráð nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hefur áhrif á renín-angíótensín-aldósterón kerfið (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lithium

Þegar lithium hefur verið gefið samhliða ACE-hemlum hefur bæði afturkræf aukning á sermispéttni lithíums og eiturverkun átt sér stað. Samhliðanotkun tíazíðþvagræsilyfja getur hækkað lithíumgildi í blóði enn meira og aukið hættu á eiturverkun þegar um samhliðameðferð með ACE-hemlum er að ræða. Notkun enalapríls samhliða lithium er ekki ráðlögð, en ef hún reynist nauðsynleg skal hafa nákvæmt eftirlit með sermisgildum lithíums (sjá kafla 4.4).

Þríhringlaga þunglyndislyf/geðrofslyf (antipsychotics)/svæfingalyf/deyfilyf (narcotics)

Notkun ákveðinna svæfingalyfja, þríhringlaga þunglyndislyfja og geðrofslyfja samhliða ACE-hemlum getur leitt til enn frekari lækkunar á blóðþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID's)

Langvarandi notkun bólgueyðandi lyfja getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum ACE-hemla.

Bólgueyðandi lyf (þ.m.t. COX-2 hemlar) og ACE-hemlar valda samleggjandi áhrifum á aukningu á sermispéttni kalíums og geta leitt til skerðingar á nýrnastarfsemi. Þessi áhrif ganga yfirleitt til baka. Í sjaldgæfum tilvikum getur bráð nýrnabilun átt sér stað, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa skerta nýrnastarfsemi (s.s. hjá öldruðum eða sjúklingum með vökvaskort, þ.m.t. þeim sem eru í meðferð með þvagræsilyfjum). Sjúklingar eiga að drekka nægan vökva og íhuga skal reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samhliðameðferð er hafin og reglulega eftir það.

Gull

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um nítrítíðviðbrögð (einkenni eru m.a. roði í andliti, ógleði, uppköst og lágþrýstingur) hjá sjúklingum í meðferð með gulli til innspýtingar (natríum-aurothiomaleati) og samhliðameðferð með ACE-hemli, þ.á m. enalapríli.

Lyf sem auka hættu á ofnæmisbjúg

Sacubitril/valsartan

Ekki má nota ACE-hemla samhliða savubitrili/valsartani vegna aukinnar hættu á ofnæmisbjúg (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Racecadotril, (mammalian Target of Rapamycin (mTOR) hemlar)(t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin

Samhliðanotkun ACE-hemla og racecadotriils, mTOR-hemla (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptins getur leitt til aukinnar hættu á ofnæmisbjúgi (sjá kafla 4.4).

Adrenvirk lyf (Sympathomimetics)

Geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum ACE-hemla.

Sykursýkislyf

Faraldsfræðilegar rannsóknir benda til þess að samhliðagjöf ACE-hemla og sykursýkislyfja (insúlíns, blóðsykurslækkandi lyfja til inntöku) geti valdið auknum blóðsykurslækkandi áhrifum með hættu á of lágum blóðsykri. Svo virðist sem líklegra sé að þetta gerist á fyrstu vikum samhliðameðferðar og hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Áfengi

Áfengi eykur blóðþrýstinglækkandi áhrif ACE-hemla.

Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

Sjúklingar sem nota co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) samhliða geta verið í aukinni hættu á að fá blóðkalúmhækkun (sjá kafla 4.4).

Acetylsalicylsýra, segavarnalyf og beta-blokkar

Acetylsalisylsýru (í skömmtum notuðum við hjartasjúkdómum), segavarnarlyf og beta-blokka er öruggt að nota samhliða enalapríli.

Ciclosporin

Blóðkalúmhækkun getur komið fram við samhliðanotkun ACE-hemla og ciclosporins. Ráðlagt er að viðhafa eftirlit með þéttni kalíums í sermi.

Heparin

Blóðkalúmhækkun getur komið fram við samhliðanotkun ACE-hemla og heparins. Ráðlagt er að viðhafa eftirlit með þéttni kalíums í sermi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Notkun ACE-hemla er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota ACE-hemla á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
--

Faraldsfræðileg gögn um hættu á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki verið afdráttarlaus, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna hættu. Ef áframhaldandi meðferð með ACE-hemlum er ekki talin nauðsynleg hjá konum sem ráðgera að verða barnahafandi á að skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð sem hefur staðfest öryggi á meðgöngu. Þegar þungun er staðfest á strax að stöðva meðferð með ACE-hemlum og, ef við á, hefja aðra meðferð. Þekkt er að notkun ACE-hemla á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu getur aukið hættu á fóstureitrun (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsbrestur (oligohydrannios), vansköpun á höfuðkúpu) og nýburaeitrun (nýrnabilun, lágþrýstingur, hækkun kalíumþéttni í blóði) (sjá kafla 5.3). Komið hafa fram tilvik af legvatnsþurrð hjá móður, líklega vegna skerðingar á nýrnastarfsemi hjá fóstri, sem getur valdið styttingu á útlimum, aflögun höfuðkúpu og vanþroska í lungum. Hafi ACE-hemill verið notaður frá öðrum þriðjungi meðgöngu, er ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu ráðlögð.

Fylgjast skal náið með ungbörnum mæðra sem tekið hafa ACE-hemla, m.t.t. lágþrýstings (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Takmörkuð gögn um lyfjahvörf sýna fram á mjög lága þéttni í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Þó þessi þéttni virðist ekki hafa klíniska þýðingu, er notkun Enalapril Krka ekki ráðlögð samhliða brjóstagjöf fyrirbura og á fyrstu vikum eftir fæðingu, vegna fræðilegrar hættu á áhrifum á hjarta, æðar og nýru og vegna skorts á klínískri reynslu. Ef um eldra ungbarn er að ræða má íhuga notkun Enalapril Krka hjá konu með barn á brjósti ef meðferðin er nauðsynleg fyrir móðurina og fylgst er með aukaverkunum hjá barninu.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Við akstur eða notkun véla skal hafa í huga að í einstaka tilfellum geta svimi eða þreyta átt sér stað.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um vegna enalaprils eru m.a:

- Mjög algengar ($\geq 1/10$)
- Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Blóð og eitlar</i>			blóðleysi (þ.m.t. vanmyndunar-blóðleysi og blóðlýsu-blóðleysi)	daufkyrningafæð, lækkun hemóglóbíns, lækkun á hematókrít, blóðflagnafæð, kyrningaskortur, beinmergsbæling, blóðkornafæð, eitlastækkanir, sjálfsnæmis-sjúkdómar		
<i>Innkirtlar</i>						heilenni óeðlilegrar seytingar þvagstammuvaka (SIADH)
<i>Efnaskipti og næring</i>			blóðsykurslækkun (sjá 4.4)			
<i>Geðræn vandamál</i>		þunglyndi	ringlun, svefnleysi, taugaóstyrkur	óeðlilegir draumar, svefnvandamál		
<i>Taugakerfi</i>		höfuðverkur, yfirlið, breyting á bragðskyn	svefnhöfgi, náladofi, svimi			

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
		i				
<i>Augu</i>	þokusýn					
<i>Eyru og völundarhús</i>			eynasuð			
<i>Hjarta</i>		brjóst- verkur, takttruflanir, hjartaöng, hraðtaktur	hjartsláttarónot, hjartadrep eða heilaáfall*, hugsanlega afleiðing mikillar lækkunar blóðþrýstings há sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).			
<i>Æðar</i>	sundl	lág- þrýstingur (þ.m.t. réttstöðu- lág- þrýstingur)	hitakóf, réttstöðu- lágþrýstingur	Raynauds heilkenni		
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	hósti	mæði	nefrennsli, hálssærindi og hæsi, berkjukrampi/ astmi	íferð í lungum, nefslímubólga, lungnabólga (allergic alveolitis/ eosinophilic pneumonia)		
<i>Meltingarfæri</i>	ógleði	niður- gangur, kviðverkur	garnarstífla, brísbólga, uppköst, meltingar- óþægindi, hægðatregða, lystarleysi, erting í maga, munnþurrkur, sár í meltingarvegi	munnbólga/sár í munnslímhúð, tungubólga	ofnæmis- bjúgur í þörmum	
<i>Lifur og gall</i>				lifrabilun, lifrabólga, annaðhvort í lifrarfrumum eða vegna gallstíflu, lifrabólga með lifrardrepi, gallteppa (þ.m.t. gula)		

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Húð og undurhúð</i>		útbrot, ofnæmi/ ofnæmis- bjúgur: ofnæmis- bjúgur í andliti, útlimum, vörum, tungu, radd- böndum og/eða barkakýli (sjá 4.4)	aukin svitamyndun, kláði, ofsakláði, hármisur	regnbogaroði, Stevens- Johnson heilkenni, skinnflagnings- bólga, eitrunardreplos húðþekju, blöðrusótt (pemphigus), hörundsroði		tilkynnt hefur verið um samsafn einkenna sem getur falið í sér sum eða öll eftirfarandi einkenni: hita, hálhjúps- bólgu (serositis), æðabólgu, vöðvaverki/ vöðvabólgu, liðverki/ liðbólgu, jákvætt mótefni gegn kjarna- prótínnum (antinuclear antibody (ANA)), hækkað sökk, fjölgun rauðkyrninga og fjölgun hvítra blóðkorna. Útbrot, ljósnæmi og önnur einkenni frá húð geta einnig komið fram
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>			vöðvakrampar			
<i>Nýru og þvaggfæri</i>			truflun á nýrnastarfsemi, nýrnabilun, prótein í þvagi	minnkað þvaggrennsli		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			getuleysi	brjóstastækkun hjá karlmönnum		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	þróttleysi	þreyta	lasleiki, hiti			

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>		blóðkalíum-hækkun, aukning á kreatíní í sermi	aukning á blóðþéttni þvagefnis, blóðnatríum-lækkun	aukning lifrarensíma, aukning á bilirúbíni í sermi		

* Nýgengihlutfall var sambærilegt hjá lyfleysuhópnum og hópnum sem fékk virkt efni.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun hjá mönnum. Mest áberandi einkenni ofskömmunar sem skráð hafa verið fram að þessu eru veruleg blóðþrýstingslækkun, sem hefst u.þ.b. sex klukkustundum eftir inntöku lyfsins samfara hömlun á renín-angíótensín kerfinu, og hugstol. Einkenni í tengslum við ofskömmun ACE-hemla geta m.a. verið lost, truflun á blóðsaltajafnvægi, nýrnabilun, oföndun, hraðtaktur, hjartsláttarónot, hægtaktur, svimi, kvíði og hósti. Eftir inntöku 300 mg af enalapríli hafa sermisgildi enalaprílats verið hundraðföld og eftir inntöku 440 mg af enalapríli hafa sermisgildi enalaprílats verið tvö hundruðföld samanborið við venjulega skammta.

Meðferð

Ráðlögð meðferð við ofskömmun er saltvatnsinnrennsli í æð. Ef blóðþrýstingsfall á sér stað skal leggja sjúklinginn í viðeigandi stellingar eins og þegar um lost er að ræða. Ef angíótensín II og/eða katekólámín eru aðgengileg má einnig athuga gjöf þeirra í æð. Ef skammur tími er liðinn frá inntöku skal leitast við að fjarlægja enalapríl maleat (t.d. framkalla uppköst, magaskolun, gjöf lyfjakola og natríumsúlfats). Enalaprílat má fjarlægja úr blóðinu með blóðskilun (sjá kafla 4.4). Gangráður getur verið nauðsynlegur ef um hægtakt sem ekki svarar meðferð er að ræða. Lífsmörk, sermisþéttni blóðsalta og kreatíníns skal mæla stöðugt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ACE-hemlar, óblandaðir.

ATC flokkur: C09AA02

Verkunarháttur

Enalapríl (enalapríl maleat) er maleatsalt af enalapríli, sem er afleiða tveggja amínósýra, L-alaníns og L-prólíns. Angíótensín breytiensím (ACE) er peptídýl dípeptíðasi sem hvetur breytingu á angíótensín I í æðapregjandi angíótensín II. Eftir frásog er enalapríl vatnsrofið í enalaprílat sem hamlar ACE. Hömlun á ACE leiðir til minnkunar á angíótensíní II í plasma, sem aftur leiðir til aukinnar renínvirkni í plasma (vegna stöðvunar neikvæðrar afturvirkni á renínseytingu) og minnkaðrar seytingar á aldósteróni.

ACE er samsvarandi kínasa II þannig að enalapríl getur einnig hindrað niðurbrot bradykíníns, sem er virkt æðavíkkandi peptíð. Enn er þó eftir að skýra hvaða þátt þetta á í meðferðaráhrifum enalapríls.

Enalapril er talið lækka blóðþrýsting aðallega með bælingu á renín-angiótensín-aldósterón kerfinu, sem gegnir mikilvægu hlutverki í stjórnun blóðþrýstings, en verkar einnig blóðþrýstingslækkandi hjá sjúklingum með lág-renín háþrýsting.

Lyfhrif

Enalapril, sem gefið er sjúklingum með háþrýsting, lækkar bæði liggjandi og standandi blóðþrýsting en eykur hjartslátt ekki marktækt.

Réttstöðuprýstingsfall með einkennum kemur sjaldan fyrir. Sumir sjúklingar þurfa meðferð í nokkrar vikur áður en réttum blóðþrýstingi er náð. Skyndileg stöðvun meðferðar með enalapriili hefur ekki verið tengd hraðri blóðþrýstingshækkun.

Virg hindrun á ACE næst venjulega 2 til 4 klst. eftir inntöku á stökum skammti af enalapriili.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif sáust yfirleitt eftir 1 klst. og mesta lækkun blóðþrýstings kom fram 4 til 6 klst. eftir inntöku. Lengd verkunar fer eftir skammtastærð en sýnt hefur verið að við ráðlagða skammta vara blóðþrýstingslækkandi áhrif og áhrif á blóðflæði í a.m.k. 24 klst.

Verkun og öryggi

Í rannsóknum á blóðflæði hjá sjúklingum með háþrýsting (essential hypertension) fylgdi lækkun á blóðþrýstingi minnkað viðnám í útslagæðum með auknum afköstum hjarta en litlum eða engum breytingum á hjartslætti. Eftir gjöf enalapriils jókst blóðflæði um nýru en gauklasíunarhraði var óbreyttur. Ekki kom fram minnkaður útskilnaður natríums eða vatns. Hjá sjúklingum með lítinn gauklasíunarhraða fyrir meðferð kom hins vegar venjulega fram aukinn hraði.

Í klínískum skammtímarannsóknum á sjúklingum með nýrnasjúkdóm, og með eða án sykursýki, sást minnkun á albumínmigu, IgG í þvagi og heildar próteinmagni í þvagi eftir gjöf enalapriils.

Þegar enalapril er gefið með þvagræsilyfjum af tíazíðgerð eru blóðþrýstingslækkandi áhrif þess a.m.k. samleggjandi. Enalapril er líklegt til að draga úr eða hindra þróun tíazíðvakinnar blóðkalíumlækkunar.

Hjá sjúklingum með hjartabilun, í meðferð með digitalis og þvagræsilyfjum, var enalapril inntaka tengd minnkuðu útlægu viðnámi og lækkuðum blóðþrýstingi. Hjartaútfall jókst en hjartsláttur (venjulega aukinn hjá sjúklingum með hjartabilun) minnkaði. Fleygþrýstingur í lungnaháræðum (pulmonary capillary wedge pressure) lækkaði einnig. Fram kom bætt þol og minnkun alvarleika hjartabilunar (mæld skv. kvarða New York Heart Association). Þessir þættir héldust á meðan á langtímameðferð stóð.

Hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla hjartabilun tafði enalapril áframhaldandi víkkun/stækkun og bilun hjartavöðvans (þetta var mælt sem minnkað enda-þanbils og slagbils rúmmál vinstri slegils og bætt tæmingarhlutfall).

Með margmiðja, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðartilraun með lyfleysu (SOLVD Prevention trial) var rannsakaður hópur með einkennalaus bilun í vinstri slegli (LVEF<35%). 4228 sjúklingar fengu annað hvort lyfleysu (n=2117) eða enalapril (n=2111) eftir slembiröðun. Af lyfleysuhópnum fengu 818 sjúklingar hjartabilun eða dóu (38,6%), samanborið við 630 af enalapriilhópnum (29,8%) (minnkuð áhætta 29%; 95% CI; 21-36%; p<0,001). 518 sjúklingar úr lyfleysuhópnum (24,5%) og 434 úr enalapriilhópnum (20,6%) dóu eða komu á spítala með nýja eða versnandi hjartabilun (minnkuð áhætta 20%; 95% CI; 9-30%; p<0,001).

Með margmiðja, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðartilraun með lyfleysu (SOLVD Treatment trial) var rannsakaður hópur með einkenni um hjartabilun (congestive heart failure) vegna samdráttartruflana (tæmingarhlutfall <35%). 2569 sjúklingar í hefðbundinni meðferð við hjartabilun fengu annaðhvort lyfleysu (n=1284) eða enalapril (n=1285) eftir slembiröðun. Dauðsföll í lyfleysuhópnum voru 510 (39,7%), samanborið við 452 í enalaprilhópnum (35,2%) (minnkuð áhætta 16%; 95% CI; 5-26%; p=0,0036). Í lyfleysuhópnum var 461 dauðsfall vegna hjartaáfalls samanborið við 399 í hópnum sem fékk enalapril (minnkuð áhætta 18%; 95% CI; 6-28%; p<0,002), aðallega fyrir fækkun dauðsfalla vegna versnandi hjartabilunar (251 í lyfleysuhópnum m.v. 209 í enalaprilhópnum; minnkuð áhætta 22%; 95% CI; 6-35%). Færri sjúklingar dóu eða komu á spítala vegna versnandi hjartabilunar (736 úr lyfleysuhópnum og 613 úr enalaprilhópnum; minnkuð áhætta 26%; 95% CI; 18-34%; p<0,0001). Í heildina sýndi SOLVD rannsókn á sjúklingum með bilun í vinstri hjartaslegli að enalapril minnkaði hættu á fleygdrepi í hjartavöðva um 23% (95% CI; 11-34%; p<0,001) og dró úr hættu á innlögnum á sjúkrahús vegna óstöðugar hjartaangar um 20% (95% CI; 9-29%; p<0,001).

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) var rannsökuð samtímis notkun ACE hemils og angíótensínviðtakablokka.

ONTARGET var rannsókn gerð á sjúklingum með sögu um hjarta- eða heilaeðasjúkdóm eða sykursýki af tegund 2 með líffæraskemmdum. VA NEPHRON-D var rannsókn á sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engin marktæk jákvæð áhrif á útkomu á nýru og/eða hjarta- eða æðakerfi né dánartíðni en tíðni blóðkalíumhækkunar, bráða nýrnaskaða og/eða lágþrýstings var aukin í samanburði við meðferð með einu lyfi. Þessar niðurstöður eiga einnig við um aðra ACE hemla og angíótensínviðtakablokka, þar sem þeir hafa svipuð lyfhrif. ACE hemla og angíótensínviðtakablokka á því ekki að nota samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var rannsókn hönnuð til að kanna ávinning þess að bæta aliskireni við venjulega meðferð með ACE hemli eða angíótensín blokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða bæði. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum.

Tíðni dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma og heilablóðfalls var hærri í aliskiren hópnum en í lyfleysu hópnum og það var oftast tilkynnt um aukaverkanir og alvarlegar aukaverkanir sem fylgst var sérstaklega með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og truflun á nýrnastarfsemi) heldur en í lyfleysu hópnum.

Börn

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá börnum >6 ára með háþrýsting. Í klínískri rannsókn á 110 sjúklingum 6 til 16 ára með háþrýsting, ≥ 20 kg á þyngd og gauklasínarhraða >30 ml/mín./ $1,73$ m², fengu sjúklingar <50 kg á þyngd ýmist 0,625, 2,5 eða 20 mg af enalapril daglega. Sjúklingar ≥ 50 kg fengu 1,25, 5, eða 40 mg af enapril daglega. Lækkun á lággildi blóðþrýstings (trough blood pressure) við inngjöf enapril einu sinni á dag var skammtaháð. Skammtaháð blóðþrýstingslækkandi áhrif enapril voru samsvarandi í öllum undirhópum (aldur, Tanner stig, kyn, kynþáttur). Minnstu skammtar sem gefnir voru, 0,625 mg og 1,25 mg, sem svara til 0,02 mg/kg einu sinni á dag, virtust ekki hafa stöðug blóðþrýstingslækkandi áhrif. Stærsti skammtur í rannsókninni var 0,58 mg/kg (allt að 40 mg) einu sinni á dag. Aukaverkanamynstur er hið sama hjá börnum og fullorðnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku frásogast enalapril hratt og nær hámarkssermispéttni eftir eina klst. Reiknað út frá því sem skilst út með þvagi frásogast u.þ.b. 60% af enapril eftir inntöku. Fæða hefur ekki áhrif á frásög enapril.

Eftir að enalapril sem tekið er inn frásogast, er það hratt og að miklu leyti vatnsrofið í enalaprilat sem er öflugur ACE-hemill. Hámarksþéttni enalaprilats næst u.þ.b. 4 klst. eftir inntöku enalapriils. Virkur helmingunartími uppsöfnunar enalaprilats eftir marga enalapril skammta er 11 klst. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi næst jafnvægi á sermisstyrk enalaprilats eftir 4 daga meðferð.

Dreifing

Binding enalapriils við plasmaprótein í mönnum er ekki yfir 60% á því bili sem styrkurinn er lækningalega mikilvægur.

Umbrot

Fyrir utan breytinguna í enalaprilat eru engin merki um önnur umbrot enalapriils sem skipta máli.

Brotthvarf

Útskilnaður enalaprilats er fyrst og fremst með þvagi. Meginþættirnir í þvagi eru enalaprilat sem er u.þ.b. 40% af skammtinum og óumbrotið enalapril (um 20%).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er útsetning fyrir enalapriili og enalaprilati aukin. Hjá sjúklingum með vægt til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns 40-60 ml/mín.) var flatarmál enalaprilats undir ferli (AUC) við jafnvægi (steady state) u.þ.b. helmingi stærra (tvöfalt) heldur en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eftir gjöf 5 mg einu sinni á dag. Við verulega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns ≤ 30 ml/mín.) var AUC u.þ.b. áttfalt. Virkur helmingunartími enalaprilats eftir marga skammta af enalapril maleati er lengri við svo mikla skerðingu á nýrnastarfsemi og jafnvægi næst síðar (sjá kafla 4.2). Hægt er að fjarlægja enalaprilat úr blóðrásinni með blóðskilun. Úthreinsun við skilun er 62 ml/mín.

Börn

Fjölskammtarannsókn á lyfjahvörfum hjá 40 stúlkum og drengjum, á aldrinum 2 mánaða til 16 ára sem voru með háþrýsting, var gerð þar sem daglega voru gefin 0,07 til 0,14 mg/kg af enalapril maleati. Enginn mikilvægur munur sást á lyfjahvörfum enalaprilats hjá börnum borið saman við lyfjahvörf hjá fullorðnum. Niðurstöðurnar benda til stækkaðs flatarmáls undir ferli (staðlað sem skammtur á líkamsþunga) með hækkuðum aldri, hins vegar sést ekki stækkað flatarmál undir ferli þegar niðurstöðurnar voru staðlaðar miðað við líkamsyfirborð. Við jafnvægi var meðaltals virkur helmingunartími uppsöfnunar enalaprilats 14 klst.

Brjóstgjöf

Eftir að stakir 20 mg skammtar voru teknir inn af fimm konum eftir barnsburð var hámarksgildi enalapriils í mjólk að meðaltali 1,7 míkróg/l (á bilinu 0,54 til 5,9 míkróg/l) 4-6 tímum eftir inntöku. Hámarksgildi enalaprilats var að meðaltali 1,7 míkróg/l (á bilinu 1,2 til 2,3 míkróg/l), hámarkið kom fram á breytilegum tíma yfir sólarhringinn. Sé stuðst við upplýsingar um hámarksgildi í mjólk er áætlað að brjóstmylkingur, sem eingöngu nærast á móðurmjólk, fái að hámarki 0,16% af skammti móður, leiðrétt fyrir líkamsþyngd. Hjá konu sem tekið hafði inn 10 mg af enalapriili daglega í 11 mánuði var hámarksgildi enalapriils í mjólk 2 míkróg/l fjórum tímum eftir inntöku og hámarksgildi enalaprilats 0,75 míkróg/l um níu tímum eftir inntöku. Heildarmagn enalapriils og enalaprilats sem mældist í mjólk á sólarhring var annars vegar 1,44 míkróg/l og hins vegar 0,63 míkróg/l. Fjórum klst eftir stakan enalapril skammt, 5 mg hjá einni móður og 10 mg hjá tveimur mæðrum, var enalaprilat ekki mælanlegt í brjóstamjólk ($< 0,2$ míkróg/l), enalapril var ekki mælt í blóði.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gögn úr forklínískum rannsóknum benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkun við endurtekna skammta, eiturverkun á erfðaeefni og möguleikum á krabbameinsvaldandi áhrifum. Rannsóknir á eiturverkun á æxlun benda til þess að enalapril hafi engin áhrif á frjósemi og æxlun hjá rottum, og sé ekki fósturskemmandi.

Í rannsókn þar sem kvenkyns rottur fengu lyfið fyrir mökun og á meðgöngu átti sér stað aukin tíðni

dauðsfalla hjá ungum á meðan á spenagjöf stóð. Sýnt hefur verið fram á að efnið berst yfir fylgju og í mjólk. ACE-hemlar hafa reynst vera fósturskemmandi (valda skaða og/eða dauða fyrir fósttrið) þegar það er gefið á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumhýdrógenkarbónat

Laktósaeinhýdrat

Maíssterkja

Talkúm

Magnesíumsterat

5 mg töflur: að auki hýdroxýprópýlsellulósi

10 mg töflur: að auki rautt járnnoxíð (E172)

20 mg töflur: að auki gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum.

6.5 Gerð íláts og innihald

10, 14 (20 mg töflur), 20 (5 mg og 20 mg töflur), 28, 30, 60, 98, 100, 100 x 1, 110 og 120 töflur í Pólýamíð/Ál/PVC-Ál þynnum.

250 töflur í pólýetýlen (HDPE) plastílát með pólýprópýlen tappa. Glasið inniheldur þurrkhyliki:

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slóvenía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/13/085/01-03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. október 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

16. maí 2025.