

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ENARENAL 5 mg tabletes
ENARENAL 10 mg tabletes
ENARENAL 20 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 5 mg, 10 mg vai 20 mg enalapila maleāta (*Enalapili maleas*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts un nātrijs.

Katra 5 mg tablete satur 42,81 mg laktozes monohidrāta.

Katra 10 mg tablete satur 85,62 mg laktozes monohidrāta.

Katra 20 mg tablete satur 171,25 mg laktozes monohidrāta.

Katra 5 mg, 10 mg un 20 mg tablete satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija, t. i., tās praktiski “nesatur nātriju”.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

5 mg tabletes ir baltas, iegarenas un abpusēji izliektas ar dalījuma līnijām.

10 mg un 20 mg tabletes ir baltas, apaļas un ar plakanām virsmām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

- Arteriālas hipertensijas ārstēšana.
- Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšana.
- Simptomātiskas sirds mazspējas profilakse pacientiem ar asimptomātisku kreisā kambara disfunkciju (izsviedes frakcija <35 %).

(Skatīt 5.1. apakšpunktu)

4.2. Devas un lietošanas veids

Uzturs neietekmē enalapila uzsūkšanos.

Deva jāpielāgo individuāli atbilstoši pacienta stāvoklim (skatīt 4.4. apakšpunktu) un asinsspiediena atbildes reakcijai.

Hipertensija

Sākumdeva ir 5 mg, maksimāli līdz 20 mg atkarībā no hipertensijas pakāpes un pacienta stāvokļa (skatīt zemāk). Enarenal lieto vienu reizi dienā. Vieglas hipertensijas gadījumā ieteicamā sākumdeva ir 5–10 mg. Pacientiem ar spēcīgi aktivētu renīna–angiotenzīna–aldosterona sistēmu (piemēram, ar renovaskulāru hipertensiju, sāls un/vai intravaskulāra šķidruma tilpuma samazināšanos, sirds darbības dekompensāciju vai smagu hipertensiju) var pārmērīgi pazemināties asinsspiediens pēc sākuma devas lietošanas.

Šādiem pacientiem ieteicams lietot 5 mg vai mazāku sākumdevu, uzsākot ārstēšanu,

nepieciešama medicīniska novērošana.

Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisku līdzekļu devām var izraisīt hipovolēmiju un hipotensijas risku, uzsākot terapiju ar enalaprilu. Šādiem pacientiem ieteicamā sākumdeva ir 5 mg vai mazāka. Ja iespējams, diurētiska līdzekļa lietošana jāpārtrauc 2–3 dienas pirms Enarenal lietošanas sākšanas. Jākontrolē nieru funkcija un kālija līmenis serumā.

Parastā balstdeva ir 20 mg dienā. Maksimālā balstdeva ir 40 mg dienā.

Sirds mazspēja/asimptomātiska kreisā kambara disfunkcija

Ārstējot simptomātisku sirds mazspēju, enalaprilu lieto kā papildlīdzekli diurētisku līdzekļu terapijai un, kad tas ir piemēroti, sirds glikozīdu vai bēta blokatoru terapijai. Pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju vai asimptomātisku kreisā kambara disfunkciju Enarenal sākumdeva ir 2,5 mg, kas jālieto stingrā medicīniskā uzraudzībā, lai noteiktu sākotnējo zāļu ietekmi uz asinsspiedienu.

Ja sirds mazspējas gadījumā pēc terapijas uzsākšanas ar enalaprilu simptomātiska hipotensija nerodas vai tiek efektīvi ārstēta, devu var pakāpeniski palielināt līdz parastai balstdevai – 20 mg, lietojot kā vienreizēju devu vai sadalot 2 reizes devās atkarībā no tā, kā pacients panes terapiju. Ieteicams devas titrēšanu veikt 2–4 nedēļu laikā.

Maksimālā dienas deva ir 40 mg, lietojot divās dalītās devās.

Ieteicamā Enarenal devas titrēšana pacientiem ar sirds mazspēju/asimptomātisku kreisā kambara disfunkciju

Nedēļas	Deva, mg/dienā
1. nedēļa	1.–3. diena: 2,5 mg/dienā* vienā reizes devā; 4.–7. diena: 5 mg/dienā, divās dalītās devās.
2. nedēļa	10 mg/dienā vienā reizes devā vai divās dalītās devās.
3. un 4. nedēļa	20 mg/dienā vienā reizes devā vai divās dalītās devās.

* Jāievēro īpaša piesardzība pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju vai pacientiem, kuri lieto diurētiskus līdzekļus (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pirms un pēc Enarenal terapijas uzsākšanas stingri jākontrolē asinsspiediens un nieru darbība (skatīt 4.4 apakšpunktu), jo ir ziņots par hipotensiju un (daudz retāk) sekojošu nieru mazspēju. Pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar diurētiskiem līdzekļiem, jāsamazina to deva, ja iespējams, pirms Enarenal lietošanas sākšanas. Hipotensijas rašanās pēc Enarenal sākumdevas neliecina, ka hipotensija radīsies Enarenal ilgstošās lietošanas laikā un tas nav šķērslis zāļu lietošanas turpināšanai. Jākontrolē arī kālija līmenis serumā un nieru funkcija.

Devas pacientiem ar nieru mazspēju

Parasti jāpagarina enalapril lietošanas intervāli un/vai jāsamazina devas.

Kreatinīna klīrenss (CrCl), ml/min	Sākumdeva, mg/dienā
30<CrCl<80 ml/min	5–10 mg
10<CrCl<30 ml/min	2,5 mg
CrCl≤10 ml/min	2,5 mg dialīzes dienās*

* Skatīt 4.4 apakšpunktu.

Enalaprilāts ir dializējams. Dienās, kad dialīze netiek veikta, deva jāpielāgo atbilstoši asinsspiediena atbildes reakcijai.

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Devai jāatbilst gados vecāka pacienta nieru funkcijai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana pediatriiskajā populācijā

Nav pietiekamas klīniskās pieredzes par enalapila lietošanu bērniem ar hipertensiju (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kas var norīt tabletes, deva jāpielāgo individuāli atbilstoši pacienta stāvoklim un asinsspiediena atbildes reakcijai. Ieteicamā sākumdeva ir 2,5 mg pacientiem ar ķermeņa masu no 20 kg līdz < 50 kg un 5 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg. Enarenal lieto reizi dienā. Devas jāpielāgo pacienta vajadzībām maksimāli līdz 20 mg dienā pacientiem ar ķermeņa masu no 20 kg līdz < 50 kg un līdz 40 mg dienā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā nav pieejami dati, Enarenal nav ieteicams lietot zīdaiņiem un bērniem ar glomerulārās filtrācijas ātrumu < 30 ml/min/1,73 m².

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, vai jebkuru citu AKE inhibitoru un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Vienlaicīga Enarenal un aliskirēnu saturošu zāļu lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min²; skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).
- Angioedēma anamnēzē saistībā ar iepriekšēju AKE inhibitoru lietošanu.
- Pārmantota vai idiopātiska angioedēma.
- Otrais vai trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu. Enalapila lietošanu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanāSimptomātiska hipotensija

Hipertensijas pacientiem bez komplikācijām simptomātisku hipotensiju novēro reti. Hipertensijas pacientiem, kas lieto Enarenal, simptomātiska hipotensija biežāk rodas, ja pacientam ir šķidruma deficīts, ko izraisījusi, piemēram, terapija ar diurētiskiem līdzekļiem, sāls ierobežojums uzturā, dialīze, caureja vai vemšana (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Simptomātiska hipotensija novērota pacientiem ar sirds mazspēju un pavadošu nieru mazspēju vai bez tās. Biežāk tā varētu rasties pacientiem ar smagu sirds mazspēju, par ko liecina lielu cīlpas diurētisku līdzekļu devu lietošana, hiponatriēmija vai funkcionāli nieru darbības traucējumi. Šiem pacientiem terapija jāuzsāk ārsta uzraudzībā un pacienti rūpīgi jāuzrauga, vienmēr kad tiek pielāgota Enarenal un/vai diurētiska līdzekļa deva.

Šādi apsvērumi attiecas arī uz pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai cerebrovaskulāru slimību, kam pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās varētu izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Rodoties hipotensijai, pacients jānogulda uz muguras un, ja nepieciešams, jāievada fizioloģiskais šķīdums intravenozas infūzijas veidā. Pārejoša hipotensijas rašanās nav kontrindikācija turpmākai zāļu lietošanai, kas parasti nerada grūtības, ja asinsspiediens pēc cirkulējošā šķidruma tilpuma palielināšanas ir paaugstinājies.

Dažiem pacientiem ar sirds mazspēju, kam ir normāls vai zems asinsspiediens, lietojot Enarenal, var papildus samazināties sistēmiskais asinsspiediens. Šī ietekme ir paredzama un parasti nav iemesls terapijas pārtraukšanai. Ja hipotensija kļūst simptomātiska, var būt nepieciešama diurētiska līdzekļa un/vai Enarenal devas samazināšana un/vai lietošanas pārtraukšana.

Divkārsa renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) blokāde

Ir pierādījumi tam, ka vienlaicīga AKE inhibitoru un angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un nieru darbības pasliktināšanās (arī akūtas nieru mazspējas) risku. Tādēļ dubulta RAAS blokāde, vienlaicīgi lietojot AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubulta blokāde tiek uzskatīta par absolūti nepieciešamu, tā jārada tikai ciešā speciālista uzraudzībā, turklāt bieži un rūpīgi jākontrolē pacienta nieru darbība, elektrolītu līmenis un asinsspiediens. Vienlaicīga AKE inhibitoru un angiotenzīna II receptoru blokatoru lietošana nav atļauta pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze/hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citi vazodilatatori, AKE inhibitori jālieto piesardzīgi pacientiem ar kreisā kambara vārstuļa un izsviedes traktu obstrukciju un jāizvairās no to lietošanas kardiogēna šoka un hemodinamiski nozīmīgas obstrukcijas gadījumā.

Nieru funkcijas traucējumi

Nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 80 ml/min) enalaprilu sākumdeva jāpielāgo atbilstoši pacienta kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2 apakšpunktu) un pēc tam atbilstoši novērotai terapeitiskai atbildreakcijai. Šo pacientu ikdienas uzraudzībai jāietver kālija un kreatinīna līmeņa kontrole serumā.

Saistībā ar enalaprilu terapiju ir ziņots par nieru mazspēju, galvenokārt pacientiem ar smagu sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi. Ja to konstatē nekavējoties un atbilstoši ārstē, ar enalaprilu terapiju saistītā nieru mazspēja parasti ir atgriezeniska.

Dažiem hipertensijas pacientiem bez iepriekš diagnosticētas nieru slimības ir paaugstinājies urīnvielas un kreatinīna līmenis asinīs, kad enalaprilu lietots vienlaicīgi ar diurētisku līdzekli. Var būt nepieciešams samazināt enalaprilu devu un/vai pārtraukt diurētiska līdzekļa lietošanu. Šī situācija palielina varbūtību, ka pacientam ir nieru artērijas stenoze (skatīt 4.4. apakšpunktu, "Renovaskulāra hipertensija").

Renovaskulāra hipertensija

Ārstējot ar AKE inhibitoriem pacientus ar bilaterālu nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi, ir palielināts hipotensijas un nieru mazspējas risks. Nieru darbība var pavājināties pat tikai nelielu seruma kreatinīna līmeņa pārmaiņu gadījumā. Šiem pacientiem ārstēšana jāsaņem rūpīgā medicīniskā uzraudzībā ar mazām devām, rūpīgi pielāgojot devu un kontrolējot nieru darbību.

Nieru transplantācija

Nav pieredzes par enalaprilu lietošanu pacientiem pēc nesekmīgas nieru transplantācijas, tādēļ ārstēšana ar Enarenalu nav ieteicama.

Aknu mazspēja

Reti AKE inhibitoru lietošana ir bijusi saistīta ar sindromu, kas sākas ar holestatisku dzelti vai hepatītu un progresē līdz zibensveida aknu nekrozei un (dažkārt) nāvei. Šī sindroma mehānisms nav izprasts. Pacientiem, kuriem AKE inhibitoru lietošanas laikā attīstās dzelte vai būtiski paaugstinās aknu enzīmu līmenis, jāpārtrauc AKE inhibitoru lietošana un jāsaņem atbilstoša medicīniska novērošana.

Neitropēnija/agranulocitoze

Ir ziņots par neitropēniju/agranulocitozi, trombocitopēniju un anēmiju pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus; pacientiem ar normālu nieru darbību un bez citām komplikācijām neitropēnija rodas reti. Pacientiem ar kolagenozi, imūnsupresantu terapijas laikā, ārstējot ar alopurinolu vai prokaīnamīdu, kā arī šo komplikāciju izraisošo faktoru kombinācijas gadījumā, īpaši, ja iepriekš bijuši nieru darbības traucējumi, enalaprilu jālieto īpaši piesardzīgi. Dažiem no šiem pacientiem attīstās smagas infekcijas, kas atsevišķos gadījumos nepakļaujas intensīvai antibiotiku terapijai. Lietojot enalaprilu šādiem pacientiem, ieteicama periodiska balto asins šūnu skaita kontrolēšana, un pacients jāinstruē ziņot ārstam par jebkuru infekcijas pazīmi.

Paaugstināta jutība/angioedēma

Ir ziņots, ka pacientiem, kas ārstēti ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, tostarp enalaprilu, novērota sejas, ekstremitāšu, lūpu, mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioedēma. Tā var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Šādos gadījumos Enarenal lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

un nepieciešama atbilstoša novērošana, lai nodrošinātu pilnīgu šo simptomu izzušanu pirms pacienta izrakstīšanas no slimnīcas.

Pat tādos gadījumos, kas saistīti tikai ar mēles tūsku bez elpošanas nomākuma, pacientiem var būt nepieciešama ilgstoša novērošana, jo ārstēšana ar antihistamīniem un kortikosteroīdiem var būt nepietiekama.

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par letālu iznākumu, ja bijusi angioedēma, kas saistīta ar balsenes tūsku vai mēles tūsku. Pacientiem, kam tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni, ir iespējama elpceļu obstrukcija, un jo īpaši pacientiem, kam anamnēzē ir elpceļu operācija, iznākums var būt letāls. Ja angioedēma skar mēli, rīkli vai balseni, iespējams elpceļu nosprostošanās un šajos gadījumos nekavējoties jāuzsāk atbilstoša terapija, kas ietver subkutānu epinefrīna šķīduma 1: 1000 (0,3–0,5 ml) injekciju un/vai pasākumus elpceļu caurlaidības uzturēšanai.

Ir ziņots, ka angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori melnādainiem pacientiem biežāk nekā pārējiem izraisa angioedēmu.

Pacientiem ar angioedēmu anamnēzē, kas nav bijusi saistīta ar AKE inhibitora lietošanu, var būt lielāks angioedēmas risks, lietojot AKE inhibitoru (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Anafilaktoīdas reakcijas, veicot desensibilizāciju pret plēvspārņu indi

Retos gadījumos pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, ir novērotas dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas, veicot desensibilizācijas terapiju pret plēvspārņu indi. No šādām reakcijām izdevies izvairīties, īslaicīgi pārtraucot AKE inhibitoru terapiju pirms katras desensibilizācijas.

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta palielināta angioedēmas riska dēļ. Ārstēšanu ar sakubitrilu/valsartānu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc enalapрила pēdējās devas lietošanas. Ārstēšanu ar enalaprilu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotrilu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas (piemēram, elpceļu vai mēles pietūkuma ar elpošanas traucējumiem vai bez tiem) risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Racekadotrila, mTOR inhibitoru (piemēram, sirolima, everolima, temsirolima) un vildagliptīna lietošana pacientam, kurš jau lieto AKE inhibitoru, jāsaņem uzmanīgi.

Anafilaktoīdas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā

Reti pacientiem, kas saņem AKE inhibitorus zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā ar dekstrāna sulfātu, ir bijušas dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. No šīm reakcijām var izvairīties, īslaicīgi pārtraucot terapiju ar AKE inhibitoru pirms katras aferēzes.

Hemodialīzes pacienti

Ir ziņots par anafilaktoīdām reakcijām pacientiem, kuriem veikta dialīze ar augstas caurlaidības membrānām (piemēram, AN 69®) un vienlaicīgi ārstēti ar AKE inhibitoru. Šiem pacientiem ieteicams izmantot citu membrānu dialīzei vai citas hipotensīvas zāles.

Hipoglikēmija

Cukura diabēta pacienti, kas tiek ārstēti ar perorāliem pret diabēta līdzekļiem vai insulīnu un kam tiek uzsākta AKE inhibitora lietošana, jāinformē, ka pirmajā kombinētas terapijas mēnesī rūpīgi jākontrolē, vai nerodas hipoglikēmija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Klepus

Ir bijuši ziņojumi par klepu saistībā ar AKE inhibitoru lietošanu. Raksturīgi, ka klepus ir neproduktīvs, pastāvīgs un pāriet pēc terapijas pārtraukšanas. AKE inhibitoru izraisīts klepus jāņem vērā klepus diferenciāldiagnozē.

Ķirurģiska iejaukšanās/anestēzija

Pacientiem, kam tiek veikta plaša ķirurģiska operācija vai narkoze ar līdzekļiem, kas izraisa hipotensiju, enalaprilis bloķē angiotenzīna II veidošanos sekundāri kompensatorai renīna atbrīvošanai.

Ja rodas hipotensija un tiek uzskatīts, ka tā radusies minētā mehānisma dēļ, to var novērst ar cirkulējošā šķidruma tilpuma palielināšanu.

Hiperkaliēmija

Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar AKE inhibitoriem, tostarp ar enalaprilu, novērota kālija līmeņa palielināšanās serumā. Hiperkaliēmijas riska faktori ietver nieru mazspēju, pavājinātu nieru darbību, vecumu (>70 gadi), cukura diabētu, vienlaicīgus notikumus, jo īpaši dehidratāciju, akūtu sirds darbības dekompensāciju, metabolo acidozi, kāliju aizturošu diurētisko līdzekļu (piem., spironolaktona, eplerenona, triamterēna vai amilorīda) vienlaicīgu lietošanu, kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai kāliju saturošu sāļu aizstājēju vienlaicīgu lietošanu; tās risks ir arī pacientiem, kas lieto citas kālija līmeni serumā paaugstinošas zāles (piemēram, heparīnu). Kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju aizturošu diurētisko līdzekļu vai kāliju saturošu sāls aizvietotāju lietošana, jo īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var novest pie būtiska kālija koncentrācijas serumā paaugstinājuma. Ja iepriekš minēto līdzekļu vienlaicīgu lietošanu uzskata par atbilstošu, ieteicams regulāri noteikt kālija koncentrāciju serumā.

Hiperkaliēmija var izraisīt būtisku aritmiju ar dažkārt letālu iznākumu. Ja enalapila un jebkura no iepriekš minētajiem līdzekļiem vienlaicīgu lietošanu uzskata par atbilstošu, tie jālieto piesardzīgi un bieži nosakot kālija koncentrāciju serumā. (Skatīt 4.5 apakšpunktu).

AKE inhibitori var izraisīt hiperkaliēmiju, jo tie nomāc aldosterona izdalīšanos. Ietekme pacientiem ar normālu nieru darbību parasti nav nozīmīga. Taču pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un/vai pacientiem, kuri lieto kāliju saturošus uztura bagātinātājus (tai skaitā sāls aizvietotājus), kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, trimetoprimu vai kotrimoksazolu, kas pazīstams arī kā trimetoprimis/sulfametoksazols, un īpaši aldosterona antagonistus vai angiotensīna receptoru blokatorus, var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi un angiotensīna receptoru blokatori pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, jālieto piesardzīgi un jākontrolē arī kālija līmenis serumā un nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Litījs

Litija un enalapila kombinācijas lietošana parasti nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laktoze

Tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Viena Enarenal deva satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija, t. i., tā “praktiski nesatur nātriju”.

Bērni

Ir ierobežota klīniskā pieredze par efektivitāti un lietošanas drošību par 6 gadiem vecākiem bērniem ar hipertensiju, bet nav pieredzes par lietošanu citu indikāciju gadījumā. Nav pietiekamu datu par farmakokinētiku par 2 mēnešiem vecākiem bērniem (skatīt arī 4.2., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Enarenal nerekomendē lietošanai bērniem citu indikāciju gadījumā kā tikai hipertensijā.

Tā kā nav pieejami dati, nav ieteicams lietot Enarenal zīdaiņiem un bērniem ar glomerulārās filtrācijas ātrumu < 30 ml/min/1,73 m² (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Grūtniecība un zīdīšanas periods

AKE inhibitorus nevajadzētu sākt lietot grūtniecības laikā. Ja terapijas turpināšana ar AKE inhibitoriem tiek uzskatīta par būtisku, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, jāpāriet uz citu alternatīvu antihipertensīvu terapiju, kas atzīta par drošu grūtniecības laikā.

Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, AKE inhibitoru lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Enalaprilu nav ieteicams lietot zīdīšanas periodā (skatīt 4.6. un 5.2. apakšpunktu).

Etniskās atšķirības

Tāpat kā citi angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori, enalapila asinsspiedienu pazeminošā iedarbība ir acīmredzami mazāk efektīva melnādainiem cilvēkiem nekā citu rasu pārstāvjiem,

iespējams, tas ir tādēļ, ka melnādainiem hipertensīviem cilvēkiem biežāk pārsvarā ir zems renīna līmenis.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskie dati ir parādījuši, ka divkārsa renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) blokāde, vienlaikus lietojot AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, salīdzinājumā ar viena RAAS ietekmējoša līdzekļa lietošanu ir saistīta ar biežākām blakusparādībām, piemēram, hipotensiju, hiperkaliēmiju un nieru darbības pasliktināšanos (arī akūtu nieru mazspēju; skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Zāles, kas pastiprina angioedēmas risku

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta, jo tā palielina angioedēmas risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotrilu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji

Lai gan kālija līmenis serumā parasti saglabājas normas robežās, dažiem ar enalaprilu ārstētiem pacientiem var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (piemēram, spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji var būtiski paaugstināt kālija līmeni serumā. Piesardzība jāievēro arī tad, ja enalaprilu lieto vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem, kas paaugstina kālija līmeni serumā, piemēram, trimetoprimu un kotrimoksazolu (trimetoprimu/sulfametoksazolu), jo zināms, ka trimetoprimis darbojas līdzīgi kā kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, amilorīds. Tādēļ enalapрила kombinēšana ar iepriekš minētajām zālēm nav ieteicama. Ja indicēta vienlaicīga lietošana, šīs zāles jālieto piesardzīgi un bieži jākontrolē kālija līmenis serumā.

Diurētiski līdzekļi (tiazīdi vai cilpas diurētiski līdzekļi)

Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisku līdzekļu devām var izraisīt hipovolēmiju un hipotensijas risku, uzsākot terapiju ar enalaprilu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipotensīvo efektu var mazināt, pārtraucot diurētiskā līdzekļa lietošanu, palielinot cirkulējošā šķidruma tilpumu vai sāls uzņemšanu, vai arī lietojot mazu enalapрила devu, uzsākot ārstēšanu.

Citi antihipertensīvi līdzekļi

Vienlaicīga šo līdzekļu lietošana var palielināt enalapрила hipotensīvo efektu.

Vienlaicīga lietošana ar gliceriltrinitrātu un citiem nitrātiem vai citiem vazodilatatoriem var vēl vairāk samazināt asinsspiedienu.

Litijs

Zināts par atgriezenisku litija koncentrācijas serumā palielināšanos un toksicitāti, vienlaicīgi lietojot litiju un AKE inhibitorus. Vienlaicīga tiazīdu grupas diurētisku līdzekļu lietošana var vēl vairāk palielināt litija koncentrāciju un pastiprināt AKE inhibitoru izraisīto litija toksicitātes risku. Enalapрила un litija vienlaicīga lietošana nav ieteicama, bet ja tomēr kombinēta lietošana nepieciešama, rūpīgi jākontrolē litija līmenis serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tricikliski antidepresanti/antipsihotiski līdzekļi/anestēzijas un narkotiskie līdzekļi

Dažu anestēzijas līdzekļu, triciklisko antidepresantu un antipsihotisku līdzekļu vienlaicīga lietošana ar AKE inhibitoriem var vēl vairāk samazināt asinsspiedienu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nesteroīdi pretiekaisuma līdzekļi (NPL)

Nesteroīdu pretiekaisuma līdzekļu ilgstoša lietošana var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo efektu.

NPL (tostarp COX-2 inhibitori) un AKE inhibitori papildus palielina kālija koncentrāciju serumā un var izraisīt nieru darbības traucējumus. Šī iedarbība parasti ir atgriezeniska. Reti var rasties akūta nieru mazspēja, galvenokārt pacientiem ar traucētu nieru funkciju (piemēram, gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar šķidruma zudumu, tostarp pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus). Pacientiem jānodrošina atbilstoša hidratācija, un jāapsver iespēja pēc vienlaicīgas terapijas sākuma un periodiski pēc tam pārbaudīt nieru darbību.

Simptomimētiski līdzekļi

Simptomimētiski līdzekļi var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo darbību.

Pretdiabēta līdzekļi

Epidemioloģisku pētījumu pieredze liecina, ka vienlaicīga AKE inhibitoru un pretdiabēta līdzekļu (insulīna, perorālu hipoglikēmisku līdzekļu) lietošana var veicināt glikozes līmeņa asinīs samazināšanu, radot hipoglikēmijas risku. Šķiet, ka šis fenomens biežāk rodas kombinētas terapijas pirmajās nedēļās un pacientiem ar nieru bojājumu. (Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)

Alkohols

Alkohola lietošana pastiprina AKE inhibitoru hipotensīvo efektu.

Acetilsalicilskābe, trombolītiski līdzekļi un bēta blokatori

Enalaprilu var droši lietot kopā ar acetilsalicilskābi (kardioloģiskās devās), trombolītiskiem līdzekļiem un bēta blokatoriem.

Ciklosporīns

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar ciklosporīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Heparīns

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar heparīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

AKE inhibitoru lietošana grūtniecības pirmā trimestra laikā netiek rekomendēta (skatīt apakšpunktā 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā). AKE inhibitori ir kontrindicēti otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Epidemioloģisku pētījumu pierādījumi attiecībā uz teratogenitātes risku pēc AKE ekspozīcijas grūtniecības pirmā trimestrī nebija pārliecinoši, tomēr neliels riska pieaugums netika izslēgts. Ja terapijas turpināšana ar AKE inhibitoriem tiek uzskatīta par būtisku, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, jāpāriet uz citu alternatīvu antihipertensīvu terapiju, kas atzīta par drošu grūtniecības laikā.

Ja tiek diagnosticēta grūtniecība, AKE inhibitoru lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša alternatīva terapija. Zināms, ka AKE inhibitoru lietošana otrā un trešā trimestra laikā cilvēkam izraisa fetotoksicitāti (pavājinātu nieru darbību, oligohidramniju, kavētu galvaskausa pārkaulošanos) un neonatālo toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju un hiperkaliēmiju). (Skatīt 5.3. apakšpunktu). Novērots oligohidramnijs mātei, kas var liecināt par pavājinātu augļa nieru darbību un izraisīt ekstremitāšu kontraktūras, kraniofaciālas deformācijas un hipoplastisku plaušu attīstību. Ja, sākot no otrā grūtniecības trimestra, bijusi AKE inhibitoru ietekme, ieteicama ultrasonogrāfiska augļa nieru darbības un galvaskausa pārbaude. Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jānovēro, vai viņiem nerodas hipotensija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ierobežoti farmakokinētiskie dati liecina par ļoti zemu koncentrāciju mātes pienā (skatīt 5.2 apakšpunktu). Lai gan domājams, ka šāda koncentrācija ir klīniski nenozīmīga, nav ieteicama

enalaprila lietošana zīdīšanas periodā priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem un pirmajās nedēļās pēc dzemdībām, jo hipotētiski pastāv risks, ka varētu rasties ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu un nierēm, un nav pietiekamas klīniskās pieredzes. Ja zīdāinis ir vecāks, enalapрила lietošanu mātei, kura baro bērnu ar krūti, var apsvērt, ja šāda ārstēšana mātei ir nepieciešama un bērnam nenovēro nekādas blakusparādības.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt var būt reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ziņots par šādām enalapрила blakusparādībām:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nav datu par sasatopamības biežumu).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:

retāk: anēmija (arī aplastiskā un hemolītiskā);

reti: neitropēnija, hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, hematokrīta līmeņa samazināšanās, trombocitopēnija, agranulocitose, kaulu smadzeņu darbības nomākums, pancitopēnija, limfadenopātija, autoimūnās slimības.

Endokrīnās sistēmas traucējumi:

nav zināmi: neatbilstošas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)*).

Vielmaiņas un uztures traucējumi:

retāk: hipoglikēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nervu sistēmas un psihiskie traucējumi:

bieži: galvassāpes, depresija;

retāk: apjukums, miegainība, bezmiegs, nervozitāte, parestēzijas, vertigo;

reti: nakts murgi, miega traucējumi.

Acu bojājumi:

ļoti bieži: neskaidra redze.

Sirds funkcijas un asinsvadu sistēmas traucējumi:

ļoti bieži: reibonis;

bieži: hipotensija (arī ortostatiskā hipotensija), sinkope, sāpes krūtīs, sirds ritma traucējumi, stenokardija, tahikardija;

retāk: ortostatiska hipotensija, sirdsklauves, miokarda infarkts vai cerebrovaskulārs notikums*, iespējams, sekundārs izteiktas hipotensijas dēļ augsta riska pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu);

nav zināmi: Reino sindroms.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

ļoti bieži: klepus;

bieži: elpas trūkums;

retāk: rinoreja, kakla sāpes un balss aizsmakums, bronhu spazmas/ astma;

reti: plaušu infiltrāti, rinīts, alerģisks alveolīts/eozinofilā pneimonija.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

ļoti bieži: slikta dūša;

bieži: caureja, sāpes vēderā, garšas sajūtas pārmaiņas;

retāk: ileuss, pankreatīts, vemšana, dispepsija, aizcietējums, anoreksija, kuņģa kairinājums, sausums mutē, peptiska čūla;
 reti: stomatīts/aftozs stomatīts, glosīts;
 ļoti reti: zarnu angioedēma.

Aknu un/vai žultsizvades sistēmas traucējumi:

reti: aknu mazspēja, hepatīts – hepatocelulārs vai holestatisks, hepatīts ar nekrozi,olestāze (arī dzelte).

Ādas un zemādas audu bojājumi:

bieži: izsitumi, paaugstinātas jutības reakcijas/angioedēma: aprakstīta sejas, ekstremitāšu, lūpu, mēles, balsenes un/vai rīkles angioedēma (skatīt 4.4. apakšpunktu);
 retāk: pastiprināta svīšana, nieze, nātrene, alopēcija;
 reti: multiformā eritēma, Stīvensa–Džonsona sindroms, eksfoliatīvais dermatīts, toksiskā epidermālā nekrolīze, pemfigus, eritrodermija.
 Aprakstīts simptomu komplekss, kas var ietvert dažus vai visus šos simptomus: drudzis, serozīts, vaskulīts, muskuļu sāpes/miozīts, locītavu sāpes/artrīts, pozitīvi antinukleāro antivielu titri, palielināts EĢĀ, eozinofilija un leukocitoze. Var rasties izsitumi, paaugstināta jutība pret gaismu vai citi dermatoloģiski simptomi.

Urīnizvades sistēmas traucējumi:

retāk: nieru darbības traucējumi, nieru mazspēja, proteinūrija;
 reti: oligūrija.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:

retāk: impotence;
 reti: ginekomastija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:

ļoti bieži: astēnija;
 bieži: noguruma sajūta;
 retāk: muskuļu krampji, pietvīkums, troksnis ausīs, savārgums, drudzis.

Izmeklējumi:

bieži: hiperkaliēmija, kreatinīna koncentrācijas palielināšanās serumā;
 retāk: urīnvielas koncentrācijas palielināšanās serumā, hiponatriēmija;
 reti: aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās, bilirubīna koncentrācijas palielināšanās serumā.

* Klīniskajos pētījumos sastopamība placebo un aktīvās kontroles grupās bija līdzīga.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Zāļu valsts aģentūrai,

Jersikas ielā 15,

Rīgā, LV 1003

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Pieejami ierobežoti dati par pārdozēšanu cilvēkiem.

Dominējošais pārdozēšanas simptoms, par ko ziņots līdz šim, ir izteikta hipotensija, kas sākas 6 stundas pēc tablešu lietošanas līdztekus renīna–angiotenzīna sistēmas blokādei, un stupors. AKE

inhibitoru pārdozēšanas simptomi var ietvert asinsrites šoku, elektrolītu līdzsvara traucējumus, nieru mazspēju, hiperventilāciju, tahikardiju, sirdsklauves, bradikardiju, reiboni, trauksmi un klepu.

Ir ziņojumi, ka pēc enalapila 300 mg un 440 mg lietošanas enalapila līmenis serumā atbilstoši ir bijis 100 līdz 200 reižu augstāks kā parasti, lietojot terapeitiskas devas. Ieteicamā pārdozēšanas ārstēšana ir fizioloģiskā šķīduma intravenoza infūzija. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto šoka pozīcijā. Ja tas ir realizējams, var apsvērt ārstēšanu ar angiotenzīnu II infūzijas veidā un/vai kateholamīniem intravenozi. Ja pārdozēšana notikusi nesen, veic pasākumus enalapila maleāta eliminācijas veicināšanai (piemēram, izraisa vemšanu, veic kuņģa skalošanu, ievada adsorbentus un nātrija sulfātu). Enalaprilātu no sistēmiskās asinsrites var izvadīt ar hemodialīzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšana ar kardiostimulatoru ir indicēta rezistentas bradikardijas gadījumā. Bieži jākontrolē dzīvībai svarīgo orgānu darbība, seruma elektrolītu un kreatinīna koncentrācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori, ATĶ kods: C09A A02.

Enarenal aktīvā viela – enalapils (maleāta veidā) ir divu aminoskābju – L-alanīna un L-prolīna – atvasinājums. Angiotenzīnu konvertējošais enzīms (AKE) ir peptidildipeptidāze, kas katalizē angiotenzīna I pārvēršanos par presoru vielu – angiotenzīnu II. Enalapils pēc absorbcijas tiek hidrolizēts enalaprilātā, kas inhibē AKE. AKE inhibīcijas dēļ pazeminās angiotenzīna II līmenis plazmā, kas izraisa renīna aktivitātes palielināšanos plazmā (negatīvās renīna atbrīvošanās atgriezeniskās saites trūkuma dēļ) un mazina aldosterona sekrēciju.

AKE ir identisks kinināzei II. Tādējādi tas var arī bloķēt bradikinīna – spēcīga vazopresora peptīda – sadalīšanos. Tomēr šā mehānisma nozīme enalapila terapeitiskajā iedarbībā vēl jānoskaidro.

Lai gan mehānisms, ar kura palīdzību enalapils pazemina asinsspiedienu, domājams, galvenokārt ir renīna–angiotenzīna–aldosterona sistēmas supresija, enalapils izraisa hipotensīvu efektu pat pacientiem ar zema renīna līmeņa hipertensiju.

Enalapila lietošana pacientiem ar hipertensiju izraisa asinsspiediena pazemināšanos gan guļus, gan stāvus stāvoklī, būtiski nepalielinot sirds kontrakciju biežumu.

Simptomātisko ortostatisko hipotensiju novēro reti. Dažiem pacientiem optimāla asinsspiediena pazeminājuma sasniegšanai var būt nepieciešamas vairākas terapijas nedēļas. Pēkšņa enalapila lietošanas pārtraukšana nav bijusi saistīta ar strauju asinsspiediena paaugstināšanos.

Efektīva AKE aktivitātes inhibēšana parasti notiek 2–4 stundās pēc iekšķīgas individuālas enalapila devas lietošanas. Antihipertensīvās aktivitātes sākumu parasti varēja novērot vienas stundas laikā, maksimālo asinsspiediena pazemināšanos – pēc 4–6 stundām pēc zāļu lietošanas. Efekta ilgums ir atkarīgs no devas. Tomēr, lietojot ieteiktās devas, antihipertensīvais un hemodinamiskais efekts saglabājās vismaz 24 stundas.

Hemodinamikas pētījumos pacientiem ar esenciālu hipertensiju asinsspiediena samazinājumam pievienojās arī perifēro artēriju pretestības samazināšanās, kā arī palielinājās sirds izsviede, bet sirdsdarbības ātruma pārmaiņas bija vai nu nelielas, vai izpalika. Pēc enalapila lietošanas nierēs pastiprinājās asins plūsma, bet glomerulārās filtrācijas ātrums nemainījās. Pierādījumi par nātrija jonu vai ūdens aizturi nav iegūti.

Tomēr pacientiem ar lēnu glomerulāro filtrāciju pirms terapijas sākuma, tās ātrums parasti pieauga. Īslaicīgos klīniskos pētījumos ar diabētiskiem un ne-diabētiskiem pacientiem ar nieru slimībām pēc enalapila lietošanas ir novērota samazināta albuminūrija un IgG izvade ar urīnu, kā arī samazināts kopējais proteīnu daudzums urīnā.

Ja enalapilu lieto kopā ar tiazīdu tipa diurētiskiem līdzekļiem, tā asinsspiedienu samazinošā iedarbība ir vismaz papildinoša. Enalapila lietošana var mazināt vai novērst tiazīdu tipa diurētisko līdzekļu izraisītu hipokaliēmiju.

Pacientiem ar sirds mazspēju, kas saņem terapiju ar uzpirkstītes preparātiem un diurētiskiem līdzekļiem, enalapila perorālo vai injekciju formu lietošana bija saistīta ar perifērās pretestības un

asinsspiediena samazināšanos. Pieauga sirds izsviede, kamēr sirdsdarbības ātrums, kas pacientiem ar sirds mazspēju parasti ir palielināts, samazinājās. Asinsspiediens samazinājās arī plaušu kapilāros. Uzlabojās arī slodzes tolerance un samazinājās sirds mazspējas smaguma pakāpe (noteikta ar Ņujorkas Sirds Asociācijas metodi). Šāda iedarbība saglabājas arī ilgstošas terapijas gadījumā.

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu sirds mazspēju enalaprilis aizkavēja progresējošo sirds paplašināšanos/palielināšanos un mazspēju, par ko liecina sirds kreisā kambara diastoliskā un sistoliskā beigu tilpuma samazināšanās un izsviedes frakcijas palielināšanās.

Randomizēta, dubultakla un ar placebo kontrolēta daudzcentru pētījuma (SOLVD profilakses pētījums) laikā tika pētīta populācija ar asimptomātiskiem sirds kreisā kambara funkcijas traucējumiem (KKIF < 35 %). 4228 pacienti randomizēti saņēma placebo (n = 2117) vai enalaprilu (n = 2111). Placebo grupā sirds mazspēja vai nāve iestājās 818 (38,6 %) pacientiem, salīdzinot ar 630 (29,8 %) pacientiem enalaprilu grupā (riska samazinājums ir 29 %; 95 % TI, 21–26 %, p < 0,001). Placebo un enalaprilu grupās attiecīgi 518 (24,5 %) un 434 (20,6 %) pacientiem sakarā ar no jauna parādījušos vai pasliktinājušos sirds mazspēju iestājās nāve vai arī tie tika hospitalizēti (riska samazinājums ir 20 %; 95 % TI, 9 – 30 %, p < 0,001).

Randomizēta, dubultakla, placebo kontrolēta, daudzcentru pētījuma (SOLVD terapijas pētījums) laikā tika pētīta populācija ar sistoliskās disfunkcijas izraisītu sirds sastrēguma mazspēju (izsviedes frakcija < 35 %). 2569 pacienti, kas saņēma konvencionālu sirds mazspējas terapiju, randomizēti saņēma placebo (n = 1284) vai enalaprilu (n = 1285). Placebo grupā bija 510 (39,7 %) nāves gadījumi, salīdzinot ar 452 (35,2 %) gadījumiem enalaprilu grupā (riska samazinājums ir 16 %; 95 % TI, 5–26 %, p = 0,0036). Placebo grupā bija 461 sirds–asinsvadu sistēmas patoloģiju izraisīts nāves gadījums, salīdzinot ar 399 gadījumiem enalaprilu grupā (riska samazinājums ir 18 %, 95 % TI, 6–28 %, p < 0,002). Tas galvenokārt ir saistīts ar samazinātu progresējošas sirds mazspējas izraisītu nāves gadījumu biežumu (251 gadījums placebo grupā pret 209 gadījumiem enalaprilu grupā (riska samazinājums ir 22 %, 95 % TI, 6 – 35 %). Mazāk pacientu nomira vai tika hospitalizēti sakarā ar sirds mazspējas pasliktināšanos (736 gadījumi placebo grupā un 613 gadījumi enalaprilu grupā; riska samazinājums ir 26 %; 95 % TI, 18–34 %; p < 0,0001). Kopumā SOLVD pētījuma laikā pacientiem ar sirds kreisā kambara disfunkciju Enarenal lietošana miokarda infarkta risku samazināja par 23 % (95 % TI, 11 – 34 %, p < 0,001), bet hospitalizācijas risku sakarā ar nestabilu stenokardiju – par 20 % (95 % TI, 9 – 9 %, p < 0,001).

Pieredze par šo zāļu lietošanu par 6 gadiem vecākiem bērniem ar hipertensiju ir ierobežota. Klīniskā pētījumā tika iesaistīti 110 hipertensīvi bērni vecumā no 6 līdz 16 gadiem, ar ķermeņa masu > 20 kg un glomerulārās filtrācijas ātrumu, kas pārsniedz 30 ml/min/1,73 m². Pacienti, kuru ķermeņa masa bija < 50 kg, saņēma pa 0,625 mg, 2,5 mg vai 20 mg enalaprilu dienā, bet pacientiem, kuru ķermeņa masa bija > 50 kg, deva bija 1,25 mg, 5 mg vai 40 mg enalaprilu dienā. Vienu reizi dienā lietots enalaprilis samazināja minimālo asinsspiedienu no devas atkarīgā veidā. No devas lieluma atkarīgā enalaprilu antihipertensīvā efektivitātē visās pacientu apakšgrupās (iedalot pēc vecuma, slimības stadijas pēc Tannera klasifikācijas, dzimuma un rases piederības) bija saskaņīga. Tomēr mazākās pētītās devas – 0,625 mg un 1,25 mg, kas atbilst vidēji 0,02 mg/kg vienu reizi dienā, konsekvēntu antihipertensīvu efektivitāti nenodrošināja. Vislielākā pētītā deva bija 0,58 mg/kg (līdz 40 mg) vienu reizi dienā.

Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums bērniem neatšķiras no tā, kas novērots pieaugušajiem.

Divos lielos randomizētos, kontrolētos pētījumos (*ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)* un *VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)*) tika pētīta AKE inhibitora lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoru.

ONTARGET bija pētījums, kas tika veikts pacientiem ar kardiovaskulāru vai cerebrovaskulāru slimību, vai 2. tipa cukura diabētu anamnēzē, ko pavadīja pierādīts mērķa orgāna bojājums. *VA NEPHRON-D* bija pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisko nefropātiju.

Šie pētījumi ir parādījuši, ka netika novērota nozīmīga labvēlīga ietekme uz nieru un/vai kardiovaskulāru traucējumu iznākumu un mirstību, taču tika novērots paaugstināts hiperkaliēmijas, akūta nieru bojājuma un/vai hipotensijas attīstības risks, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo līdzekļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti ir attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst lietot vienlaicīgi pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bija pētījums, kura dizains paredzēja ieguvuma pārbaudi, pievienojot aliskirēnu AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru standarterapijai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, kardiovaskulāru slimību vai abām slimībām. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts nelabvēlīga iznākuma palielinātā riska dēļ. Kardiovaskulārās nāves un insulta sastopamība skaitliski biežāk tika novērota aliskirēna grupā nekā placebo grupā, un ziņojumi par interesējošiem nevēlamiem notikumiem un nopietniem nevēlamiem notikumiem (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem) biežāk tika saņemti aliskirēna grupā nekā placebo grupā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Iekšķīgi lietots enalaprilis strauji uzsūcas un vielas maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta pēc vienas stundas. Ievērojot datus, kas attiecas uz urīnā izdalīto vielas daudzumu, no iekšķīgi lietotām enalaprilā tabletēm uzsūcas aptuveni 60 % enalaprilā. Barības klātbūtne kuņģa–zarnu traktā enalaprilā uzsūkšanu neietekmē.

Pēc iekšķīgi lietota enalaprilā uzsūkšanās tas strauji un plaši hidrolizējas par enalaprilātu, kas ir spēcīgs angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitors. Pēc iekšķīgi lietotas enalaprilā tablešu devas augstākā enalaprilāta koncentrācija serumā tiek sasniegta pēc aptuveni 4 stundām. Efektīvais enalaprilāta uzkrāšanās efektīvais pusperiods pēc atkārtotām iekšķīgi lietotām enalaprilā devām ir 11 stundas. Pacientiem ar normālu nieru darbību stabila enalaprilāta koncentrācija serumā tiek sasniegta pēc 4 dienu terapijas.

Terapeitiski nozīmīgo vielas koncentrāciju robežās enalaprilāta saistība ar cilvēka plazmas proteīniem nepārsniedz 60 %.

Izņemot vielas pāreju enalaprilāta formā, pierādījumi par nozīmīgiem enalaprilā metabolisma procesiem nav iegūti.

Enalaprilāta izvadīšana galvenokārt notiek caur nierēm. Urīnā galvenās izvadītās vielas ir enalaprilāts, kas veido aptuveni 40 % devas, un nemainīts enalaprilis (aptuveni 20 %).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru mazspēju enalaprilā un enalaprilāta iedarbības intensitāte pieaug.

Pēc 5 mg lielu dienas devu lietošanas pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss no 40 līdz 60 ml/min) stabilas koncentrācijas apstākļos enalaprilāta AUC ir aptuveni divas reizes lielāks nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min)

AUC pieaug aptuveni 8 reizes. Šādas pakāpes nieru mazspējas gadījumā pēc atkārtotām enalaprilā maleāta devām pieaug enalaprilāta efektīvais pusperiods un laiks līdz vielas koncentrācijas stabilizācijai (skatīt 4.2 apakšpunktu). No sistēmiskās cirkulācijas enalaprilātu var izvadīt ar hemodialīzi. Dialīzes nodrošinātais vielas klīrenss ir 62 ml/min.

Bērni un pusaudži

Atkārtotu devu farmakokinētikas pētījumi tika veikti ar 40 hipertensīviem zēniem un meitenēm vecumā no 2 mēnešiem līdz ≤ 16 gadiem, iekšķīgi lietojot no 0,07 līdz 0,14 mg/kg enalaprilā maleāta dienā. Salīdzinot ar vēsturiskajiem datiem par pieaugušajiem, bērniem nozīmīgas vielas farmakokinētikas atšķirības nav konstatētas.

Iegūtie dati liecina, ka pieaugot pacienta vecumam, pieaug AUC (devu normalizējot pēc ķermeņa masas). Tomēr AUC pieauguma nav, ja datus normalizē pēc ķermeņa virsmas laukuma. Līdzsvara stāvoklī vidējais efektīvais enalaprilāta uzkrāšanās pusperiods bija 14 stundas.

Zīdīšanas periods

Pēc vienreizējas 20 mg lielas perorālas devas lietošanas piecām sievietēm pēcdzemdību periodā enalaprilā vidējā maksimālā koncentrācija pienā bija 1,7 $\mu\text{g/l}$ (diapazons no 0,54 līdz 5,9 $\mu\text{g/l}$) 4–6 stundas pēc zāļu devas lietošanas. Vidējā maksimālā enalaprilāta koncentrācija bija 1,7 $\mu\text{g/l}$

(diapazons no 1,2 līdz 2,3 µg/l); maksimālā koncentrācija bija konstatēta dažādos laika brīžos 24 stundu periodā. Ņemot vērā datus par maksimālo koncentrāciju pienā, var lēst, ka maksimālais daudzums, kādu varētu uzņemt tikai ar mātes pienu barots zīdains, ir 0,16 % no mātei lietotās devas, koriģējot pēc ķermeņa masas.

Sievietēm, kuras bija lietojušas enalaprilu perorāli devā 10 mg dienā 11 mēnešu garumā, maksimālā enalaprilā koncentrācija pienā 4 stundas pēc zāļu devas lietošanas bija 2 µg/l, bet maksimālā enalaprilāta koncentrācija 9 stundas pēc zāļu devas lietošanas — 0,75 µg/l. Kopējais pienā noteiktais enalaprilā un enalaprilāta daudzums 24 stundu periodā bija attiecīgi 1,44 µg/l un 0,63 µg/l piena. Vienai mātei četras stundas pēc vienreizējas enalaprilā lietošanas 5 mg devā un divām mātēm pēc vienreizējas enalaprilā lietošanas 10 mg devā enalaprilāta koncentrācija pienā nebija nosakāma (<0,2 µg/l); enalaprilā koncentrācija netika noteikta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Reproductīvās toksicitātes pētījumu rezultāti liecina, ka enalaprilā žurku fertilitāti vai reprodukcijas spēju neietekmē un tas nav arī teratogēns. Pētījumā, kura laikā žurku mātītēm, sākot ar laiku pirms pārošanās līdz grūsnības beigām, deva enalaprilu, ir konstatēts žurku mazuļu bojāejas gadījumu biežuma pieaugums laktācijas periodā. Pierādīts, ka viela šķērso placentu un izdalās mātes pienā. Pierādīts, ka angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem gadījumos, kad tos lieto grūtniecības otrā un trešā trimestra laikā, ir fetotoksiska iedarbība (tie izraisa augļa anomālijas un/vai nāvi).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Preželatinizēta ciete
Kroskarmelozes nātrija sāls
Nātrija hidroģēnkarbonāts
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Al/OPA/Al/PVH folijas blisteri pa 20 vai 30 tabletēm (2 vai 3 blisteri; katrs satur 10 tabletes) kopā ar lietošanas instrukciju ievietoti kartona kastītē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

Enarenal tabletes 5 mg: 99-0079
Enarenal tabletes 10 mg: 96-0580
Enarenal tabletes 20 mg: 99-0080

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Enarenal tabletes 5 mg: 20.01.1999/ 13.02.2004
Enarenal tabletes 10 mg: 05.12.1996/ 04.10.2002/05.12.2007
Enarenal tabletes 20 mg: 20.01.1999/ 13.02.2004

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2021