

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Daren 2,5 mg töflur
Daren 5 mg töflur
Daren 10 mg töflur
Daren 20 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Daren 2,5 mg töflur: Hver tafla inniheldur 2,5 mg af enalapríl maleati.
Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 64 mg of laktósa einhýdrati.

Daren 5 mg töflur: Hver tafla inniheldur 5 mg af enalapríl maleati.
Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 129 mg of laktósa einhýdrati.

Daren 10 mg töflur: Hver tafla inniheldur 10 mg af enalapríl maleati.
Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 124 mg of laktósa einhýdrati.

Daren 20 mg töflur: Hver tafla inniheldur 20 mg af enalapríl maleati.
Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 117 mg of laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Daren 2,5 mg töflur:
Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur með skábrún.
Þvermál u.þ.b. 5,5 mm

Daren 5 mg töflur:
Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur með skábrún og deiliskoru á annarri hliðinni.
Þvermál u.þ.b. 7 mm
Töflunni má skipta í jafna skammta.

Daren 10 mg töflur:
Rauðbrúnar með einstaka blettum, kringlóttar, tvíkúptar töflur með skábrún og deiliskoru á annarri hliðinni.
Þvermál u.þ.b. 7 mm
Töflunni má skipta í jafna skammta.

Daren 20 mg töflur:
Fölappelsínugular með einstaka blettum, kringlóttar, tvíkúptar með skábrún og deiliskoru á annarri hliðinni.
Þvermál u.þ.b. 7 mm
Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Meðferð við háþrýstingi
- Meðferð við hjartabilun með einkennum
- Fyrirbyggjandi meðferð við hjartabilun með einkennum hjá sjúklingum með einkennalaus starfstruflun í vinstri slegli (útfall $\leq 35\%$)

(Sjá kafla 5.1)

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fæða hefur ekki áhrif á frásog Daren.

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

Börn

Takmörkuð reynsla úr klínískum rannsóknum er af notkun enalapríls fyrir börn með háþrýsting (sjá kafla 4.4, 5.1 og 5.2).

Háþrýstingur

Upphafsskammtur er 5 mg til að hámarki 20 mg og fer eftir alvarleika háþrýstings og ástandi sjúklings (sjá að neðan). Daren er gefið einu sinni á dag. Við vægum háþrýstingi er ráðlagður upphafsskammtur 5 til 10 mg. Sjúklingar sem hafa mikið virkjað renín-angiótensín-aldósterón kerfi (t.d. nýrnaæða háþrýsting, salt og/eða vökvaskort, vanstarfsemi hjarta (cardiac decompensation) eða alvarlegan háþrýsting) geta orðið fyrir mikilli lækkun blóðþrýstings eftir töku fyrsta skammtisins. Fyrir þá sjúklinga er mælt með 5 mg eða lægri upphafsskammti og meðferð ætti að hefja undir eftirliti læknis.

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

Venjulegur viðhaldsskammtur er 20 mg daglega. Hámarks viðhaldsskammtur er 40 mg daglega.

Hjartabilun/einkennalaus starfstruflun vinstri slegils

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

Tafla 1: Ráðlögð skammtahækkun Daren fyrir sjúklinga með hjartabilun/einkennalaus starfstruflun vinstri slegils

Vika	Skammtur (mg/dag)
Vika 1	Dagur 1 til 3: 2,5 mg/dag* í einum skammti Dagur 4 til 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 náð með blóðþrýstingi og nýrnastarfsemi fyrir og eftir að Daren meðferð er hafin (sjá kafla 4.4) þar sem tilkynnt hefur verið um lágþrýsting og (enn sjaldnar) nýrnabilun í kjölfarið. Ef mögulegt er á að minnka skammta þvagræsilyfja þeirra sjúklunga sem meðhöndlaðir eru með slíkum lyfjum áður en meðferð með Daren hefst. Þótt lágþrýstingur komi fram eftir upphafsskammt Daren þýðir það ekki að lágþrýstingur komi fram að nýju við langtímanotkun Daren og útilokar ekki áframhaldandi notkun lyfsins. Fylgjast á með bæði kalíumi í sermi og nýrnastarfsemi.

Skammtar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Almennt ætti bil á milli skammta að vera lengra og/eða skammtar minnkaðir.

Tafla 2: Skammtar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Kreatínín úthreinsun (CrCl) ml/mín.	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 Enalaprílat hreinsast út með blóðskilun. Skammta á öðrum dögum en blóðskilunardögum þarf að stilla eftir svörun blóðþrýstings.

Notkun fyrir aldraða

Skammtur á að vera í samræmi við nýrnastarfsemi aldraða sjúklingsins (sjá kafla 4.4).

Notkun hjá börnum

Hjá sjúklingum sem geta gleypst töflur á að aðlaga skammtinn 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. Daren er gefið einu sinni á dag. Skammtinn 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 Daren fyrir nýbura og börn með gauksúlunarhraða <30 ml/mín./1,73 m², þar sem engin gögn liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða einhverjum öðrum ACE-hemli.
- Saga um ofnæmisjúg (angioedema) í tengslum við fyrri meðferð með ACE-hemli.
- Ofnæmisjúgur, hvort sem hann er arfgengur eða sjálfvakinn.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Samhliðanotkun Daren 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 enalapríli 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 mjög sjaldan fram hjá sjúklingum sem eru með háþrýsting án fylgikvilla. Hjá sjúklingum með háþrýsting sem fá enalapríl 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 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 þvagræsilyfjum (loop diuretics), lágrí natríumþéttni í blóði og minnkaðri starfsemi nýrna. Hjá þessum sjúklingum skal hefja meðferð undir eftirliti læknis og fylgjast nákvæmlega með sjúklingunum þegar skömmtum af enalapríli 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 skal leggja sjúklinginn útaf og, ef nauðsyn þykir, gefa saltvatn með innrennsli í æð. Tímabundið blóðþrýstingsfall er ekki frábending fyrir áframhaldandi skammta, en þá má yfirleitt gefa án vandkvæða þegar blóðþrýstingurinn hefur hækkað að nýju eftir vökvagjöf.

Hjá sjúklingum með hjartabilun sem hafa eðlilegan eða lágan blóðþrýsting, getur enalapríl 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 skammta af þvagræsilyfjum og/eða hætta meðferð þeirra og/eða enalapríls.

Ósæðar- eða míturlokupregngli/ofþykktarsjúkdómur hjartavöðva

Eins og við á um öll æðavíkkandi lyf, skal gefa ACE-hemla með varúð hjá sjúklingum með þregngli sem hafa áhrif á útflæði vinstri slegils og forðast skal notkun ef um hjartalost og verulega hindrun á blóðflæði er að ræða.

Skerðing á nýrnastarfsemi

Sé um skerðingu á nýrnastarfsemi að ræða (úthreinsun kreatíníns <80 ml/mín.) ætti að miða upphafsskömmun við kreatínín úthreinsun sjúklingsins (sjá kafla 4.2) og síðan eftir svörum sjúklings. Reglulegar mælingar á kalíumi og kreatíníni eru hluti af venjulegri læknismeðferð hjá þessum sjúklingum.

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

Hjá sumum sjúklingum með háþrýsting, sem ekki hafa haft þekktan nýrnasjúkdóm fyrir, hafa hækkanir á þvagefni og kreatíníni í blóði átt sér stað þegar enalapríl var gefið samhliða þvagræsilyfi. Skammta af enalapríli gæti þurft að minnka og/eða hætta meðferð með þvagræsilyfinu. Þetta ástand gæti bent til undirliggjandi nýrnaslagæðapregngla (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 í æð til staks starfandi nýra. Skerðing á nýrnastarfsemi getur orðið þó eingöngu sjáist lítil breyting á sermisþéttni kreatíníns. Hjá þessum sjúklingum skal hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis, 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.

Lifrabílan

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa ACE-hemlar verið settir í samband við heilkenni sem hefst með gulu vegna gallrennslhindrunar eða lifrabólgu og þróast svo yfir í alvarlegt lifrardrep og (í einstaka tilvikum) 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 lifrarensum eiga sér stað, skal stöðva meðferð með ACE-hemli og gera viðeigandi rannsóknir á sjúklingnum.

Daufkyrningafæð (neutropenia)/kyrningaskortur (agranulocytosis)

Daufkyrningafæð/kyrningaskortur, blóðflagnafæð og blóðleysi hafa verið skráð hjá sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og án annarra vandamála, kemur daufkyrningafæð mjög sjaldan fyrir. Enalapríl skal nota með einstakri varúð hjá sjúklingum sem hafa kollagen æðasjúkdóm (collagen vascular disease), hjá sjúklingum sem eru í ónæmisbælandi meðferð, í meðferð með allópúrínóli eða prókaínamíði, eða samsetningu þessara þátta, sérstaklega ef um skerta nýrnastarfsemi hefur einnig verið að ræða. Sumir þessara sjúklinga fengu alvarlegar sýkingar sem í einstaka tilvikum 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 einkenni sýkingar.

Ofnæmi/ofnæmisbjúgur

Ofnæmisbjúgur í andliti, útlimum, vörum, tungu, raddböndum og/eða barkakýli hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum, þ.á m. enalapríli. Þetta getur átt sér stað hvenær sem er 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. Líklegt er að ef ofnæmisbjúgurinn nær til tungu, raddbanda eða barkakýlis leiði það 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 1:1.000 (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 ofnæmisbjúgi (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.

Bráðaofnæmisviðbrögð í tengslum við afnæmingu gegn æðavængjum (Hymenoptera desensitization)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar sem hafa verið í meðferð með ACE-hemlum og hafa gengist undir afnæmingu fyrir eitri æðvængja, sýnt lífshættuleg bráðaofnæmisviðbrögð. Komist var hjá þessum viðbrögðum með því að gera tímabundið hlé á meðferð með ACE-hemli fyrir hverja afnæmingu.

Bráðaofnæmisviðbrögð í tengslum við LDL blóðfrumuskiljun (LDL apheresis)

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

Sjúklingar í blóðskilun

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

Blóðsykursfall

Ráðleggja á sjúklingum með sykursýki sem eru á meðferð með sykursýkislyfjum til inntöku eða insúlíni og byrja að nota ACE-hemil, að hafa nákvæmt eftirlit með blóðsykri, einkum fyrsta mánuð samhliðameðferðar (sjá kafla 4.5).

Hósti

Tilkynnt hefur verið um hósta við notkun ACE-hemla. Einkennandi er að hóstinn er án uppgangs, viðvarandi og hverfur þegar meðferð er hætt. Við greiningu á hósta ætti 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 enalapríl 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/sermisþéttni kalíums

ACE-hemlar geta valdið blóðkalíumhækkun, þar sem þeir hamla losun aldósteróns. Verkunin hefur venjulega ekki þýðingu hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Hins vegar getur blóðkalíumhækkun komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og/eða hjá sjúklingum sem taka kalíumuppbót (þar á meðal saltauppbót), kalíumsparandi þvagræsilyf, trímétóprím eða co-trímoxazól, einnig þekkt sem trímétóprím/ súlfametoxazól, og sérstaklega aldósterónblokka eða angíótensínviðtakablokka. Gæta skal varúðar við notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja og angíótensínviðtakablokka hjá sjúklingum sem fá ACE-hemla og fylgjast skal með kalíumþéttni í blóði og nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Lítíum

Samhliðameðferð með lítíumi og enalapríli er almennt ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterón kerfið

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterón kerfið með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

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, 5.1 og 5.2). Notkun enalapríls við öðrum ábendingum en háþrýstingi hjá börnum er ekki ráðlögð.

Ekki er mælt með notkun enalapríls fyrir nýbura og börn með gaulksíunarhraða <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 blóðþrýstinglækkandi 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 við á um aðra ACE-hemla er enalapríl ekki jafn virkt við að lækka blóðþrýsting hjá blökkumönnum eins og hjá öðrum kynstofnum, sennilega vegna þess að lág reníngildi eru algengari hjá blökkumönnum með háþrýsting en öðrum.

Hjálparefni

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem auka hættu á ofnæmisþjúgi

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

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

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterón kerfið

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterón kerfið með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og lágþrýstingi, blóðkalíumhækkun og minnkaðri nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterón kerfið (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur 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. spírónólaktón, tríamteren eða amiloríð), kalíumuppbót eða saltauppbót sem inniheldur kalíum geta valdið marktækri hækkun á kalíumi í sermi.

Gæta skal varúðar þegar enalapríl er gefið samhliða öðrum lyfjum sem auka kalíum í sermi, s.s. trímétóprím eða co-trímoxazól (trímétóprím /súlfametoxazól), þar sem þekkt er að trímétóprím verkar, eins og amiloríð, sem kalíumsparandi þvagræsilyf. Því er ekki ráðlagt að nota enalapríl ásamt framangreindum lyfjum. Ef samhliðanotkun er ráðlögð skal gæta varúðar og gera tíðar mælingar á sermisþéttni kalíums.

Cíklósporín

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

Heparín

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

Þvagræsilyf (tíazíð eða hávirkni þvagræsilyf)

Fyrri meðferð með háskammta 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 enalapríl meðferðina með lágum skömmtum.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Samhliða meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif enalapríls. Samhliða meðferð með nítróglýseríni og öðrum nítrötum, eða öðrum æðavíkkandi lyfjum, getur lækkað blóðþrýstinginn enn meira.

Lítíum

Þegar lítíum hefur verið gefið samhliða ACE-hemlum hafa bæði afturkræfar hækkanir á sermispéttni lítíums og eiturverkanir átt sér stað. Samhliða notkun tíazíð þvagræsilyfja getur aukið lítíumpéttni í blóði enn meira og aukið hættuna á eiturverkunum þegar um samhliðameðferð með ACE-hemlum er að ræða. Notkun enalapríls samhliða lítíum er ekki ráðlögð, en ef hún reynist nauðsynleg, skal hafa nákvæmt eftirlit með sermispéttni lítíums (sjá kafla 4.4).

Þríhringlaga þunglyndislyf/geðrofslyf/svæfingalyf/ávana- og fíknilyf (narcotics)

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

Bólgyeyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID) þ.m.t. sértækir cyclooxygenasa-2 (COX-2) hemlar
Bólgyeyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID) þ.m.t. sértækir cyclooxygenasa-2 (COX-2) hemlar geta dregið úr áhrifum þvagræsilyfja og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja. Því geta bólgyeyðandi lyf, þ.m.t. COX-2 hemlar, dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum angíótensín II viðtakablokka eða ACE-hemla.

Samhliðagjöf bólgyeyðandi lyfja (þ.m.t. COX-2 hemlar) og angíótensín II viðtakablokka eða ACE-hemla hefur samlegðaráhrif á aukningu kalíums í sermi og getur leitt til versnandi nýrnastarfsemi. Þessi áhrif ganga yfirleitt til baka. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur orðið bráð nýrnabilun, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi (s.s. öldruðum eða sjúklingum með vessaþurrð, þ.m.t. þeim sem eru á þvagræsandi meðferð). Því skal gæta varúðar þegar þessi samsetning er gefin sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingum þarf að gefa nægan vökva og íhuga skal eftirlit með nýrnastarfsemi eftir að samhliðameðferð er hafin og reglulega eftir það.

Gull

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

Adrenvirk lyf (sympathomimetics)

Adrenvirk lyf 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 samhliða meðferðar og hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Áfengi

Áfengi eykur blóðþrýstinglækkandi áhrif ACE-hemla.

Asetýlsalisýlsýra, segavarnalyf og beta-blokkar

Öruggt er að nota acetylsalisylsýru (í skömmtum við hjartasjúkdómum), segavarnarlyf og beta-blokka samhliða enalapríli.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

Faraldsfræðileg gögn um hættu á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi; 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 blóðþrýstingsslækkandi meðferð sem hefur staðfest öryggi á meðgöngu. Þegar þungun er staðfest á að stöðva strax meðferð með ACE-hemlum og, ef við á, hefja aðra meðferð.

Þekkt er að notkun ACE-hemla á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu getur aukið hættu á fóstureitrun (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsbrestur (oligohydramnios), vansköpun á höfuðkúpu) og nýburaeitrun (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3). Legvatnsbrestur hjá móður, sem líklega bendir til skertrar nýrnastarfsemi hjá fóstri, hefur komið fram og getur valdið herpingu útlíma, aflögun höðukúpu- og andlitsbeina og vefjavanþroska 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).

Brjóstgjöf

Takmörkuð gögn um lyfjahvörf staðfesta mjög lága þéttni í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Þó þessi þéttni virðist ekki hafa klíníská þýðingu, er notkun enalapríls ekki ráðlögð samhliða brjóstgjöf fyrirbura og á fyrstu vikunum 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 enalapríls 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 sundl eða þreyta átt sér stað.

4.8 Aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir vegna enalapríls í klínískum rannsóknum og eftir markaðsetningu:

Tafla 3: Aukaverkanir enalapríls

<i>Flokkun eftir líffærum</i>	<i>Mjög algengar (≥1/10)</i>	<i>Algengar (≥1/100 til <1/10)</i>	<i>Sjaldgæfar (≥1/1.000 to <1/100)</i>	<i>Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 to <1/1.000)</i>	<i>Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000)</i>	<i>Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)</i>
<i>Blóð og eitlar</i>			Blóðleysi (þ.m.t.	Daufkyrninga-fæð, lækkun		

			vanmyndunar- blóðleysi og blóðlýsu- blóðleysi)	hemóglóbíns, lækkun blóðkornaskila, blóðflagnafæð, kyrningaskortur, beinmergs- bæling, blóðkornafæð, eitlastækkannir, sjálfsnæmis- sjúkdómar		
Innkirtlar						Heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemu- hormóns (SIADH)
Efnaskipti og næring			Blóðsykurs- fall (sjá kafla 4.4)			
Geðræn vandamál		Þunglyndi	Ringlun, taugaóstyrkur, svefnleysi	Óeðlilegir draumar, svefnvandamál		
Taugakerfi	Sundl	Höfuð- verkur, yfirlið, breyting á bragðskyni	Svefnhöfgi, náladofi, svimi			
Augu	Þokusýn					
Eyru og völundarhús			Eynasuð			
Hjarta		Brjóst- verkur, takttruflanir, hjartaöng, hraðtaktur	Hjartsláttaróno t, hjartadrep eða heilaáfall*, hugsanlega afleiðing mikillar lækkunar blóðþrýstings hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).			
Æðar		Lág- þrýstingur (þ.m.t. réttstöðu- lág- þrýstingur)	Andlitsroði, réttstöðu- lágþrýstingur	Raynaud's heilkenni		
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	Hósti	Mæði	Nefrennsli, hálssærindi og hæsi, berkjukrampi/ astmi	Íferð í lungum, nefslímubólga, lungnabólga (allergic alveolitis/ eosinophilic pneumonia)		
Meltingarferi	Ógleði	Niðurgangur , kviðverkur	Garnarstífla, brísbólga, uppköst, meltingar- óþægindi, hægðatregða,	Munnbólga/sár í munnslímhúð, tungubólga	Ofnæmis- bjúgur í þörmum	

			lystarleysi, erting í maga, munnþurrkur, sár í meltingarvegi			
<i>Lifur og gall</i>				Lifrabíln, lifrabólga, annaðhvort í lifrarfrumum eða vegna gallstíflu, lifrabólga með lifrardrepi, gallteppa (þ.m.t. gula) (sjá kafla 4.4)		
<i>Húð og undirhúð</i>		Útbrot, ofnæmi/ ofnæmis- bjúgur: ofnæmis- bjúgur í andliti, útlimum, vörum, tungu, radd- böndum og/eða barkakýli hefur verið tilkynnt um (sjá 4.4)	Aukin svitamyndun, kláði, ofsakláði, hármisssir	Regnbogaroði, Stevens- Johnson heilkenni, flagningshúð- 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- prótínum (antinuclear antibody (ANA)), hækkað sökk, fjölgun rauðkyrninga og fjölgun hvíttra blóðkorna. Útbrot, ljósnæmi og önnur einkenni frá húð geta einnig komið fram
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>			Vöðvakrampar			
<i>Nýru og þvagfæri</i>			Truflun á nýrnastarfsemi , nýrnabilun, prótein í þvagi	Minnkað þvagrengisli		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			Getuleysi	Brjóstastækkun hjá karlmönnum		
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir</i>	Þróttleysi	Þreyta	Lasleiki, hiti			

<i>á íkomustað</i>						
Rannsóknarn iðurstöður		Blóðkalíum-hækkun, aukning á kreatíníni 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 Ofskömmtnun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun hjá mönnum. Þekktustu einkenni ofskömmtnunar sem skráð hafa verið fram að þessu eru veruleg blóðþrýstingslækkun sem hefst u.þ.b. sex klst. eftir inntöku lyfsins samhliða hömlun á renín-angiótensín kerfinu, og hálfðvali (stupor). Einkenni í tengslum við ofskömmtnun ACE-hemla geta m.a. verið lost, truflanir á saltajafnvægi, nýrnabilun, oföndun, hraðtaktur, hjartsláttarónot, hægtaktur, sundl, kvíði og hósti. Eftir inntöku 300 mg af enalapríli hefur sermisþéttni enalaprílats verið hundraföld og eftir inntöku 440 mg af enalapríli hefur sermisþéttni enalaprílats verið tvöhundruðföld samanborið við venjulega skammta.

Ráðlögð meðferð við ofskömmtnun er innrennsli saltvatns í æð. Ef blóðþrýstingsfall á sér stað skal leggja sjúklinginn í viðeigandi stellingar eins og þegar um lost er að ræða. Ef angiótensín II og/eða katekolamín 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, magaskolon, gjöf lyfjakola og natríum sulfats). Enalaprílat má fjarlægja úr blóðinu með blóðskilun (sjá kafla 4.4). Gangráður getur verið nauðsynlegur ef um er að ræða hægtaktur sem ekki svarar meðferð. Lífsmörk, sermisþéttni salta og kreatíníns skal mæla stöðugt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ACE-hemlar, ATC-flokkur: C09AA02.

Enalapríl maleat er maleat salt af enalapríli, sem er afleiða tveggja ammínósýra, L-alaníns og L-prólíns. Angiótensín breytiensím (ACE) er peptídýl dípeptíðasi sem hvetur breytingu á angiótensín I í æðaprengjandi angiótensín II. Eftir frásog er enalapríl vatnsrofið í enalaprílat sem hamlar ACE. Hömlun á ACE leiðir til minnkunar á angiótensíni 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.

Verkunarháttur

Enalapríl er talið lækka blóðþrýsting aðallega með bælingu á renín-angiótensín-aldósterón kerfinu en verkar einnig blóðþrýstingslækkandi hjá sjúklingum með lág-renín háþrýsting.

Lyfhrif

Enalapríl 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 enalapríli hefur ekki verið tengd hraðri blóðþrýstingshækkun.

Virk hindrun á ACE næst venjulega 2 til 4 klst. eftir inntöku á stökum skammti af enalapríli. Blóðþrýstingslækkandi áhrif sáust yfirleitt eftir 1 klst. og mesta lækkun blóðþrýstings kom fram 4 til 6 klst. eftir inntöku. Ending verkunar fer eftir skammtastærð en sýnt hefur verið að við ráðlagða skammtastærð vara blóðþrýstingslækkandi áhrif og áhrif á blóðflæði í a.m.k. 24 klst.

Í rannsóknum á blóðflæði hjá sjúklingum með eðlislægan háþrýsting fylgdi lækkun á blóðþrýstingi minnkað viðnám í útslagæðum með auknum afköstum hjarta en litlum eða engum breytingum á hjartslætti. Eftir gjöf enalapríls jókst blóðflæði um nýru en gaukulsíunarhraði var óbreyttur. Ekki kom fram minnkaður útskilnaður natríums eða vatns. Hjá sjúklingum með lítinn gaukulsíunarhraða fyrir meðferð jókst hraðinn hins vegar venjulega.

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 enalapríls.

Þegar Enalapríl er gefið með þvagræsilyfjum af tíazíð gerð eru blóðþrýstingslækkandi áhrif þess a.m.k. samleggjandi. Enalapríl er líklegt til að draga úr eða hindra þróun tíazíð vakinnar lækkunar á kalíum í blóði.

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

Hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla hjartabilun seinkaði enalapríl áframhaldandi vikkun/stækkun og bilun hjartavöðvans, sem sjá mátti af minnkuðu enda-þanbils og slagbils rúmmáli vinstri slegils og bættu tæmingarhlutfalli.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterón kerfið

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklífæri. VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um

aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Verkun og öryggi

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (SOLVD Prevention trial) var rannsakaður sjúklingahópur með einkennalaus bilun í vinstri slegli (LVEF<35%).

4.228 sjúklingar fengu annaðhvort lyfleysu (n=2.117) eða enalapríl (n=2.111) eftir slembiröðun. Af lyfleysuhópnum urðu 818 sjúklingar fyrir hjartabilun eða dóu (38,6%), samanborið við 630 af enalapríl hópnum (29,8%) (minnkuð áhætta 29%; 95% CI; 21-36%; p<0,001). 518 sjúklingar úr lyfleysuhópnum (24,5%) og 434 úr enalapríl hópnum (20,6%) dóu eða komu á spítala með nýja eða versnandi hjartabilun (minnkuð áhætta 20%; 95% CI; 9-30%; p<0,001).

Í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (SOLVD Treatment trial) var rannsakaður sjúklingahópur með einkenni um hjartabilun (congestive heart failure) vegna samdráttartruflana (tæmingarhlutfall <35%). 2.569 sjúklingar í hefðbundinni meðferð við hjartabilun fengu annað hvort lyfleysu (n=1.284) eða enalapríl (n=1.285) eftir slembiröðun. Dauðsföll í lyfleysuhópnum voru 510 (39,7%), samanborið við 452 í enalapríl hópnum (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 enalapríl (minnkuð áhætta 18%; 95% CI; 6-28%; p<0,002), aðallega fyrir fækkun dauðsfalla vegna versnandi hjartabilunar (251 í lyfleysuhópnum m.v. 209 í enalapríl hópnum; minnkuð áhætta 22%; 95% CI; 6-35%). Færri sjúklingar dóu eða komu á spítala vegna versnandi hjartabilunar (736 úr lyfleysuhópnum og 613 úr enalapríl hópnum; minnkuð áhætta 26%; 95% CI; 18-34%; p<0,0001). Í heildina sýndi SOLVD rannsókn á sjúklingum með bilun í vinstri hjartaslegli að enalapríl minnkaði hættu á fleygdrepi í hjartavöðva um 23% (95% CI; 11-34%; p<0,001) og dró úr hættu á innlögn á sjúkrahús vegna óstöðugar hjartakveisu um 20% (95% CI; 9-29%; p<0,001).

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 að þyngd og gaukulsíunarhraða >30 ml/mín./1,73 m², fengu sjúklingar <50 kg að þyngd ýmist 0,625, 2,5 eða 20 mg af enalapríli daglega. Sjúklingar ≥ 50 kg fengu 1,25, 5, eða 40 mg af enalapríli daglega. Lækkun á lággildi blóðþrýstings (trough blood pressure) við inngjöf enalapríls einu sinni á dag var háð skammtastærð. Skammtaháð blóðþrýstingslækkandi áhrif enalapríls voru samsvarandi í öllum undirhópum (aldur, Tanner stig, kyn, kynþáttur). Hins vegar virtust minnstu skammtar sem gefnir voru, 0,625 mg og 1,25 mg, sem svarar til 0,02 mg/kg einu sinni á dag, ekki hafa jöfn blóðþrýstingslækkandi áhrif. Stærstu skammtarnir í rannsókninni voru 0,58 mg/kg (allt að 40 mg) einu sinni á dag. Aukaverkanamyndur er hið sama hjá börnum og fullorðnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku frásogast enalapríl hratt og nær hámarksblóðþéttni eftir eina klst. Reiknað út frá því sem skilst út með þvagi frásogast u.þ.b. 60% af enalapríli sem tekið er inn. Fæða hefur ekki áhrif á frásog enalapríls.

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

Dreifing

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

Umbrot

Fyrir utan breytinguna í enalaprílat eru engin merki um önnur umbrot enalapríls sem skipta máli.

Brotthvarf

Útskilnaður enalaprílats er fyrst og fremst með þvagi. Meginþættirnir í þvagini eru enalaprílat, sem er u.þ.b. 40% af skammtinum, og óumbrotið enalapríl (um 20%).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er útsetning fyrir enalapríli og enalaprílati aukin. Hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns 40-60 ml/mín.) var flatarmál enalaprílats undir ferli (AUC) við jafnvægi (steady state) u.þ.b. helmingi hærra (tvöfalt) heldur en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eftir gjöf 5 mg einu sinni daglega. Við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns ≤ 30 ml/mín.) var AUC u.þ.b. áttfalt. Virkur helmingunartími enalaprílats eftir marga skammta af enalapríl maleati er lengri við svo mikla skerðingu á nýrnastarfsemi og lengri tíma tekur að ná jafnvægi (sjá kafla 4.2). Hægt er að fjarlægja enalaprílat úr blóðrásinni með blóðskilun. Úthreinsun við skilun er 62 ml/mín.

Börn og unglingar

Fjölskammta rannsókn á lyfjahvörfum hjá 40 stúlkum og drengjum á aldrinum 2 mánaða til 16 ára sem voru með háþrýsting, var framkvæmd þar sem daglega voru gefin 0,07 til 0,14 mg/kg af enalapríl maleati. Enginn stór munur sást á lyfjahvörfum enalaprílats barna borið saman við lyfjahvörf fullorðinna. Niðurstöðurnar benda til aukins flatarmáls undir ferli (staðlað sem skammtur á líkamsþunga) með hækkuðum aldri: hins vegar sést ekki aukið flatarmál undir ferli þegar niðurstöðurnar voru staðlaðar miðað við líkamsyfirborð. Við jafnvægi var meðal virkur helmingunartími uppsöfnunar enalaprílats 14 klst.

Brjóstgjöf

Eftir að stakir 20 mg skammtar voru teknir inn af fimm konum eftir barnsburð var hámarksgildi enalapríls í mjólk að meðaltali 1,7 $\mu\text{g/l}$ (á bilinu 0,54 til 5,9 $\mu\text{g/l}$) 4 til 6 klst eftir inntöku. Hámarksgildi enalaprílats var að meðaltali 1,7 $\mu\text{g/l}$ (á bilinu 1,2 til 2,3 $\mu\text{g/l}$); hámarkið kom fram á breytilegum tíma yfir sólarhringinn. Sé stuðst við upplýsingarnar 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 enalapríli daglega í 11 mánuði var hámarksgildi enalapríls í mjólk 2 $\mu\text{g/l}$ fjórum klst. eftir inntöku og hámarksgildi enalaprílats 0,75 $\mu\text{g/l}$ um 9 klst. eftir inntöku. Heildarmagn enalapríls og enalaprílats sem mældist í mjólk á þessum 24 klst. var annars vegar 1,44 $\mu\text{g/l}$ og hins vegar 0,63 $\mu\text{g/l}$. Fjórum klst. eftir stakan enalapríl skammt; 5 mg hjá einni móður og 10 mg hjá tveimur mæðrum, var enalaprílat ekki mælanlegt ($< 0,2 \mu\text{g/l}$), enalapríl var ekki mælt.

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 erfðaeftni og möguleikum á krabbameinsvaldandi áhrifum. Rannsóknir á eiturverkun á æxlun benda til þess að enalapríl 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 fósturið) þegar það er gefið á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumhýdrógenkarbónat
Laktósaeinhýdrat
Maíssterkja
Hýdroxýprópýlsellulósi

Talkúm
Magnesíumsterat
Rautt járnnoxíð (E172) - 10 mg og 20 mg töflur eingöngu
Gult járnnoxíð (E172) - 20 mg töflur eingöngu

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál þynnupakkingar

Daren 2.5 mg töflur:

20, 28, 30, 50, 56, 100 og 250 töflur

Daren 5 mg töflur:

20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100, 250 og 500 töflur

Daren 10 mg töflur:

20, 28, 30, 50, 50 x 1, 100 og 250 töflur

Daren 20 mg töflur:

14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 100 og 250 töflur

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

2,5 mg	IS/1/19/085/01
5 mg	IS/1/19/085/02
10 mg	IS/1/19/085/03
20 mg töflur	IS/1/19/085/04

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2019.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

31. janúar 2022.