

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EnaHEXAL 20 mg tabletes

2. KVANTITATĪVAIS UN KVALITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 20 mg enalaprila maleāta (*Enalaprili maleas*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Oranžas, iegarenas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs un iespaidumu EN 20 vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

- Hipertensijas ārstēšana
- Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšana
- Simptomātiskas sirds mazspējas profilakse pacientiem ar asimptomātisku kreisā kambara disfunkciju (izsviedes frakcija < 35%) (skatīt apakšpunktu 5.1)

4.2 Devas un lietošanas veids

Uzturs neietekmē enalaprila uzsūkšanos.

Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta stāvoklim (skatīt apakšpunktu 4. 4) un asinsspiediena atbildreakcijai.

Hipertensija

Sākusmdeva ir 5 - 20 mg (maksimāli) atkarībā no hipertensijas pakāpes un pacienta stāvokļa (skatīt zemāk). EnaHEXAL lieto reizi dienā. Vieglas hipertensijas gadījumā ieteicamā sākusmdeva ir 5 – 10 mg. Pacientiem ar spēcīgi aktivētu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu (piemēram, ar renovaskulāru hipertensiju, sāls un/vai šķidruma deficītu, sirdsdarbības dekompenāciju vai smagu hipertensiju) var rasties pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pēc sākusmdevas lietošanas. Šādiem pacientiem ieteicams lietot 5 mg vai mazāku sākusmdevu, un terapija jāuzsāk medicīniskā uzraudzībā.

Iepriekšēja terapija ar lielām diurētiku devām var izraisīt šķidruma deficītu un hipotensijas risku, sākot terapiju ar enalaprilu. Šādiem pacientiem ieteicams lietot 5 mg vai mazāku sākusmdevu. Ja iespējams, diurētiku terapija jāpārtrauc 2 – 3 dienas pirms ārstēšanas sākšanas ar EnaHEXAL. Jākontrolē nieru darbība un kālija koncentrācija serumā.

Parasti uzturošā deva ir 20 mg dienā. Maksimālā uzturošā deva ir 40 mg dienā.

Sirds mazspēja/asimptomātiska kreisā kambara disfunkcija

Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšanā EnaHEXAL lieto papildus diurētiķiem un, ja

nepieciešams, sirds glikozīdiem vai beta blokatoriem. EnaHEXAL sākumdeva pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju vai asimptomātisku kreisā kambara disfunkciju ir 2.5 mg, un tā jālieto stingrā medicīniskā uzraudzībā, lai noteiktu sākotnējo ietekmi uz asinsspiedienu. Ja pēc terapijas sākšanas ar EnaHEXAL sirds mazspējas gadījumā simptomātiskas hipertensijas nav vai tā ir efektīvi ārstēta, deva pakāpeniski jāpalielina līdz parastai uzturošai devai 20 mg, lietojot vienas vai divu dalītu devu veidā, ņemot vērā, kā pacients zāles panes. Devas titrēšanu ieteicams veikt 2 – 4 nedēļu laikā. Maksimālā deva ir 40 mg dienā, lietojot divās dalītās devās.

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

Nedēļa	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

*Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Asinsspiediens un nieru darbība stingri jākontrolē gan pirms, gan pēc ārstēšanas sākšanas ar EnaHEXAL (skatīt apakšpunktu 4.4), jo ziņots par hipotensiju un (retāk) sekojošu nieru mazspēju. Ar diurētiskiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem, ja iespējams, deva jāsamazina pirms ārstēšanas sākšanas ar EnaHEXAL. Hipotensijas rašanās pēc sākumdevas nenozīmē, ka hipotensija radīsies arī ilgstošas terapijas laikā ar EnaHEXAL, un tas nav šķērslis zāļu lietošanas turpināšanai. Jākontrolē arī kālija līmenis serumā un nieru darbība.

Devas nieru mazspējas gadījumā

Parasti jāpalielina starplaiks starp enalaprilu lietošanas reizēm un/vai jāsamazina deva.

Kreatinīna klīrens (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 apakšpunktu 4.4 - Pacienti, kam veic hemodialīzi, enalaprilāts ir dializējams. Deva dialīzes veikšanas dienās jāpielāgo atbilstoši asinsspiediena atbildreakcijai.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem

Devai jābūt atbilstošai gados vecāka pacienta nieru darbībai (skatīt apakšpunktu 4.4 - Nieru darbības traucējumi).

Lietošana bērniem

Klīnisko pētījumu pieredze par EnaHEXAL lietošanu bērniem ar hipertensiju ir ierobežota (skatīt apakšpunktus 4.4, 5.1 un 5.2).

Pacientiem, kuri var norīt tabletes, deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta stāvoklim un asinsspiediena atbildreakcijai. Ieteicamā sākumdeva ir 2.5 mg pacientiem ar ķermeņa masu 20 – 50 kg un 5 mg pacientiem ar ķermeņa masu \geq 50 kg. EnaHEXAL lieto reizi dienā. Deva jāpielāgo atbilstoši pacienta vajadzībām maksimāli līdz 20 mg dienā pacientiem ar ķermeņa masu 20 – 50 kg un līdz 40 mg pacientiem ar ķermeņa masu \geq 50 kg (skatīt apakšpunktu 4.4).

EnaHEXAL nav ieteicams lietot jaundzimušajiem un bērniem ar glomerulārās filtrācijas ātrumu $<$ 30 ml/min/1,73 m², jo nav pieejami dati.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret enalaprilu, jebkuru no šo zāļu palīgvielām vai citu AKE inhibitoru.
- Zināma angioneirotiskā tūska anamnēzē, ko izraisījusi iepriekšēja terapija ar AKE inhibitoru.
- Iedzimta vai idiopātiska angioneirotiska tūska.
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.6).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Simptomātiska hipotensija

Hipertensijas slimniekiem bez komplikācijām simptomātisku hipotensiju novēro reti. Hipertensijas slimniekiem, kuri saņem EnaHEXAL, simptomātiska hipotensija biežāk rodas, ja pacientam ir šķidruma deficīts, ko izraisījusi, piemēram, terapija ar diurētiskiem līdzekļiem, sāls ierobežojums uzturā, dialīze, caureja vai vemšana (skatīt apakšpunktus 4.5 un 4.8). Pacientiem ar sirds mazspēju un pavadošu nieru mazspēju vai bez tās novērota simptomātiska hipotensija. Tā vairāk raksturīga pacientiem, kuriem ir smagākas pakāpes sirds mazspēja, par ko liecina lielu cilpas diurētiķu devu lietošana, hiponatriēmija vai funkcionāli nieru darbības traucējumi. Šiem pacientiem terapija jāsāk medicīniskā uzraudzībā, un kad tiek mainīta EnaHEXAL un/vai diurētiķu deva, pacienti rūpīgi jānovēro. Līdzīgi apsvērumi var būt attiecināmi uz pacientiem ar išēmisku sirds vai cerebrovaskulāru slimību, kam pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās var izraisīt miokarda infarktu vai akūtus cerebrovaskulārus traucējumus.

Ja rodas hipotensija, pacients jānogulda, un, ja nepieciešams, intravenozi infūzijas veidā jāievada fizioloģiskais šķīdums. Īslaicīga hipotensīva reakcija nav kontrindikācija turpmāku devu lietošanai. Kad pēc tilpuma palielināšanas asinsspiediens ir paaugstinājies, tās parasti var lietot bez grūtībām.

Dažiem pacientiem ar sirds mazspēju, kuriem ir normāls vai zems asinsspiediens, lietojot EnaHEXAL, sistēmiskais asinsspiediens var pazemināties papildus. Šī ietekme ir paredzama un parasti nav iemesls terapijas pārtraukšanai. Ja hipotensija rada simptomus, var būt jāsamazina diurētiskā līdzekļa un/vai EnaHEXAL deva un/vai jāpārtrauc tā lietošana.

Aortālā vai mitrālā vārstuļa stenoze/hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citus vazodilatatorus, AKE inhibitori uzmanīgi jālieto pacientiem ar kreisā kambara vārstuļa vai izplūdes trakta obstrukciju un jāizvairās lietot kardiogēniska šoka un hemodinamiski nozīmīgas obstrukcijas gadījumā.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss $<$ 80 ml/min) enalapriļa sākumdeva jāpielāgo atbilstoši pacienta kreatinīna klīrensam (skatīt apakšpunktu 4.2), bet vēlāk – ņemot vērā pacienta atbildreakciju pret ārstēšanu. Šiem pacientiem rutīnas veida kālija un kreatinīna kontrole ir parastās medicīniskās prakses sastāvdaļa.

Saistībā ar enalaprila lietošanu ziņots par nieru mazspēju. Tā novērota galvenokārt pacientiem ar smagu sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artēriju stenozi. Ja tā tiek nekavējoties atpazīta un atbilstoši ārstēta, ar enalaprila terapiju saistītā nieru mazspēja parasti ir atgriezeniska.

Dažiem hipertensijas slimniekiem bez redzamas nieru slimības, lietojot enalaprilu vienlaikus ar diurētisku līdzekli, palielinājās urīnvielas un kreatinīna līmenis serumā. Var būt nepieciešama enalaprila devas samazināšana un/vai diurētiskā līdzekļa lietošanas pārtraukšana. Šī situācija liek domāt par nieru artērijas stenozes iespējamību (skatīt apakšpunktu 4.4 – Renovaskulāra hipertensija).

Renovaskulāra hipertensija

Ārstējot pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi ar AKE inhibitoriem, ir palielināts hipotensijas un nieru mazspējas risks. Nieru funkcijas zudums iespējams tikai ar nelielām kreatinīna līmeņa pārmaiņām serumā. Šiem pacientiem terapija jāsaņem stingrā medicīniskā uzraudzībā ar mazām devām, veicot uzmanīgu tītrēšanu un nieru darbības kontroli.

Nieru transplantācija

Nav pieredzes par EnaHEXAL lietošanu pacientiem, kuriem neseno veikta nieru transplantācija. Tādēļ ārstēšana ar EnaHEXAL nav ieteicama.

Aknu mazspēja

Reti AKE inhibitoru lietošana saistīta ar sindromu, kas sākas ar holestatisku dzelti vai hepatītu un progresē par zibensveida aknu nekrozi un (dažreiz) izraisa nāvi. Šī sindroma mehānisms nav zināms. Pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus un kuriem rodas dzelte vai nozīmīga aknu enzīmu līmeņa palielināšanās, jāpārtrauc AKE inhibitora lietošana un jāveic atbilstoša medicīniska novērošana.

Neitropēnija/agranulocitoze

Pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, ziņots par neitropēniju/agranulocitozi, trombocitopēniju un anēmiju. Pacientiem ar normālu nieru darbību un bez citiem komplikējošiem faktoriem neitropēnija rodas reti. Enalaprils ar īpašu piesardzību jālieto pacientiem ar kolagēna asinsvadu slimību, kuriem tiek veikta imunitāti nomācoša terapija, ārstēšana ar allopurinolu vai prokainamīdu, vai kam šie veicinošie faktori kombinējas, īpaši tad, ja pacientam jau ir nieru darbības traucējumi. Dažiem no šiem pacientiem radās nopietnas infekcijas, kas dažos gadījumos nepadevās intensīvai antibakteriālai terapijai. Ja šādiem pacientiem lieto enalaprilu, ieteicama periodiska leukocītu skaita kontrole, un pacientiem jānorāda ziņot par infekcijas pazīmēm.

Paaugstināta jutība/angioneirotiska tūska

Ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, tai skaitā ar EnaHEXAL ārstētiem pacientiem ziņots par angioneirotisku sejas, ekstremitāšu, lūpu, mēles, uzbalseņa un/vai balsenes tūsku. Tā var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Šādos gadījumos EnaHEXAL lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsaņem atbilstoša novērošana, lai nodrošinātu pilnīgu simptomu izzušanu pirms pacienta izrakstīšanas no slimnīcas. Pat gadījumos, kad pietūkums skāris tikai mēli un nav traucēta elpošana, pacientu nepieciešams ilgstoši novērot, jo ārstēšana ar prehistamīna līdzekļiem un kortikosteroīdiem var būt nepietiekama.

Ļoti retos gadījumos ir aprakstīti ar balsenes vai mēles tūsku saistītas angioneirotiskas tūskas izraisītas nāves gadījumi. Pacientiem, kuriem tūska ir skārusi mēli, uzbalseni vai balseni, ir iespējams elpceļu nosprostošanās, īpaši pacientiem, kuru anamnēzē ir ķirurģiskas elpceļu operācijas. Gadījumos, kad tūska ir skārusi mēli, uzbalseni vai balseni un var izraisīt elpceļu nosprostošumu, nekavējoties ir jāordinē piemērota terapija, kurai var izmantot subkutānu

epinefrīna šķīduma ievadi 1:1000 (0.3 – 0.5 ml) un/vai pasākumus elpceļu caurlaidības nodrošināšanai.

Ziņots, ka melnādainiem pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, ir lielāka angioneirotiskas tūsкас sastopamība salīdzinājumā ar citas rases pārstāvjiem.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir ar AKE inhibitoru terapiju nesaistīta angioneirotiska tūska, var būt palielināts angioneirotiskas tūsкас risks AKE inhibitora lietošanas laikā.

Anafilaktoīdas reakcijas desensitizācijas laikā ar plēvspārņu indi

Pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus desensitizācijas terapijas laikā ar plēvspārņu indi, reti radās dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. No šīm reakcijām varēja izvairīties, uz laiku pārtraucot AKE inhibitora lietošanu pirms katras desensitizācijas.

Anafilaktoīdas reakcijas ZBL aferēzes laikā

Pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus zema blīvuma lipoproteīnu ZBL aferēzes laikā ar dekstrāna sulfātu, reti radās dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. No šīm reakcijām varēja izvairīties, uz laiku pārtraucot AKE inhibitora lietošanu pirms katras aferēzes.

Pacienti, kuriem veic hemodialīzi

Pacientiem, kuriem veikta dialīze ar augsti caurlaidīgām membrānām (piemēram, AN69®) un kuri vienlaikus ārstēti ar AKE inhibitoru, ziņots par anafilaktoīdām reakcijām. Šiem pacientiem jāapsver cita veida dialīzes membrānu vai citas grupas antihipertensīvo līdzekļu lietošana.

Hipoglikēmija

Diabēta slimniekiem, kurus ārstē ar perorālajiem pret diabēta līdzekļiem vai insulīnu un kuri sāk terapiju ar AKE inhibitoriem, ir jāiesaka rūpīgi kontrolēt hipoglikēmiju. Minētais īpaši attiecas uz pirmo kombinētās lietošanas mēnesi (skatīt apakšpunktu 4.5).

Klepus

Lietojot AKE inhibitorus, ziņots par klepu. Parasti klepus ir sauss, ilgstošs un izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. Veicot klepus diferenciāldiagnostiku, jāapsver AKE inhibitoru izraisīts klepus.

Operācija/anestēzija

Pacientiem, kuriem veic lielu operāciju, vai narkozes laikā izmanto līdzekļus, kas izraisa hipotensiju, enalaprils bloķē angiotenzīna II veidošanos sekundāri kompensatoriskai renīna atbrīvošanai. Ja rodas hipotensija un to uzskata par šī mehānisma izraisītu, to var novērst ar šķidrums ievadīšanu.

Hiperkaliēmija

Dažiem ar AKE inhibitoriem, tostarp ar enalaprilu, ārstētiem pacientiem novērota kālija līmeņa palielināšanās serumā. Hiperkaliēmijas attīstības riska faktori ir pacienta nieru nepietiekamība, nieru darbības pasliktināšanās, vecums (> 70 gadiem), cukura diabēts, vienlaicīgas patoloģijas, jo īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metabola acidoze, vienlaicīga kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu (piemēram, spironolaktona, eplerenona, triamtarēna vai amilorīda), kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai kāliju saturošu sāls aizstājēju lietošana, kā arī citu zāļu (piemēram, heparīna) lietošana, kuras ir saistītas ar kālija jonu koncentrācijas palielināšanos serumā. Kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu vai kāliju saturošu sāls aizstājēju lietošana, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var izraisīt ievērojamu kālija jonu koncentrācijas palielināšanos serumā. Hiperkaliēmija var izraisīt nopietnas, dažkārt arī letālas sirds aritmijas. Ja vienlaicīgu

enalaprila un kādu iepriekš minēto preparātu lietošanu uzskata par piemērotu, tie ir jālieto piesardzīgi, bieži kontrolējot kālija jonu koncentrāciju serumā (skatīt apakšpunktu 4.5).

Litijs

Litijs preparātu un enalaprilu kombinācijas lietošana parasti nav ieteicama (skatīt apakšpunktā 4.5).

Laktoze

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

Lietošana bērniem

Pieredze par EnaHEXAL efektivitāti un lietošanas drošību bērniem ar hipertensiju > 6 gadu vecuma ir ierobežota, bet attiecībā uz citām indikācijām pieredzes nav. Par bērniem, kuri vecāki par 2 mēnešiem, pieejamo farmakokinētisko datu apjoms ir ierobežots (skatīt apakšpunktus 4.2, 5.1 un 5.2). Bērniem EnaHEXAL nav ieteicams citu indikāciju, izņemot hipertensiju, gadījumā.

Sakarā ar to, ka nav pieejami atbilstoši dati, EnaHEXAL nav ieteicams jaundzimušajiem un bērniem, kuriem glomerulārās filtrācijas ātrums ir < 30 ml/min./1.73 m² (skatīt apakšpunktu 4.2).

Etniskās atšķirības

Tāpat kā citi angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitori, enalaprils melnādainiem cilvēkiem ir acīmredzami mazāk efektīvs asinsspiediena pazemināšanas līdzeklis nekā citu rasu pārstāvjiem, iespējams tādēļ, ka melnādainajiem pacientiem ar hipertensiju biežāk novēro zema renīna prevalēšanu organismā.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā sākt ACE inhibitoru terapiju nav atļauts. Ja vien turpmāku ACE inhibitoru lietošanu neuzskata par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, ir jāpāriet uz alternatīviem līdzekļiem pret hipertensiju, kuru lietošanas drošība grūtniecības laikā ir pierādīta. Konstatējot grūtniecības iestāšanos, terapija ar ACE inhibitoriem ir nekavējoties jāpārtrauc un, ja tas ir piemēroti, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.6).

Zīdīšanas perioda laikā lietot enalaprilu nav ieteicams (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.2).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi vai kāliju saturošie uztura bagātinātāji

Kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi (piemēram, spironolaktons, eplerenons, triamtarēns vai amilorīds), kāliju saturošie uztura bagātinātāji vai sāls aizvietotāji var izraisīt nozīmīgu kālija līmeņa palielināšanos serumā. Ja indicēta vienlaikus lietošana diagnosticētas hipokaliēmijas dēļ, tie jālieto uzmanīgi un bieži kontrolējot kālija jonu koncentrāciju serumā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Diurētiskie līdzekļi (tiazīdi vai cilpas diurētiķi)

Iepriekšēja terapija ar lielām diurētiķu devām var izraisīt šķidruma deficītu un hipotensijas risku, sākot terapiju ar enalaprilu (skatīt apakšpunktu 4.4). Hipotensīvo ietekmi var samazināt, pārtraucot diurētiskā līdzekļa lietošanu, palielinot šķidruma vai sāls uzņemšanu vai sākot terapiju ar mazu enalaprilu devu.

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Lietošana vienlaikus ar šiem līdzekļiem var pastiprināt enalaprila hipotensīvo ietekmi. Vienlaikus lietošana ar nitroglicerīnu un citiem nitrātiem vai citiem vazodilatatoriem var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu.

Litijs

Lietojot vienlaikus litiju un AKE inhibitorus, ziņots par pārejošu litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Tiazīdu diurētiku vienlaikus lietošana var vēl vairāk palielināt litija līmeni un litija toksicitātes risku, lietojot kopā ar AKE inhibitoriem. Enalaprila lietošana vienlaikus ar litiju nav ieteicama, bet, ja šāda kombinācija ir nepieciešama, rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā.

Tricikliskie antidepresanti/antipsihotiskie līdzekļi/anestēzijas līdzekļi/narkotiskie līdzekļi
AKE inhibitoru vienlaikus lietošana ar noteiktiem anestēzijas līdzekļiem, tricikliskiem antidepresantiem un antipsihotiskiem līdzekļiem var izraisīt izteiktāku asinsspiediena pazemināšanos (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)

Ilgstoša NPL lietošana var mazināt AKE inhibitora antihipertensīvo ietekmi. NPL (tostarp arī COX-2 inhibitoriem) un AKE inhibitoriem piemīt papildinoša ietekme uz kālija līmeņa palielināšanos serumā un tie var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos. Šī ietekme parasti ir atgriezeniska. Reti var rasties akūta nieru mazspēja (īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, piemēram, gados vecākiem vai pacientiem ar cirkulējošā tilpuma deficītu, tostarp arī pacientiem, kurus ārstē ar diurētiskajiem līdzekļiem). Pacientiem jānodrošina pietiekama organisma hidratācija, kā arī jāapsver nepieciešamība pēc vienlaicīgas terapijas sākuma un periodiski arī vēlāk kontrolēt nieru darbību.

Zelta preparāti

Pacientiem, kuri saņem vienlaicīgu terapiju ar injicējamajiem zelta preparātiem (nātrija aurotiomalātu) un AKE inhibitoriem, tostarp arī enalaprilu, retos gadījumos ir aprakstītas reakcijas, kuras ir līdzīgas nitrītu izraisītajām reakcijām (to simptomu izpausmes ir sejas pietūkums, slikta dūša, vemšana un hipotensija).

Simpatomimētiskie līdzekļi

Simpatomimētiskie līdzekļi var vājināt AKE inhibitoru antihipertensīvo ietekmi.

Pretdiabēta līdzekļi

Epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka vienlaikus AKE inhibitoru un pretdiabēta līdzekļu (insulīnu, perorālo hipoglikēmisko līdzekļu) lietošana var pastiprināti ietekmēt glikozes līmeņa samazināšanos asinīs un radīt hipoglikēmijas risku. Šis fenomens vairāk raksturīgs pirmajās kombinētas terapijas nedēļās un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Alkohols

Alkohols pastiprina AKE inhibitoru hipotensīvo ietekmi.

Acetilsalicilskābe, trombolītiskie līdzekļi un beta blokatori

Enalaprilu var droši lietot vienlaikus ar acetilsalicilskābi (kardiovaskulārai profilaksei piemērotās devās), trombolītiskiem līdzekļiem un beta blokatoriem.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Pirmajā grūtniecības trimestrī ACE inhibitoru lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4). ACE inhibitoru lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Epidemioloģisko pētījumu laikā iegūtā pieredze attiecībā uz teratogenitātes risku pēc ACE inhibitoru iedarbības pirmā grūtniecības trimestra laikā nav pārliecinoša, tomēr nelielu riska palielināšanos izslēgt nav iespējams. Ja vien turpmāku ACE inhibitoru lietošanu neuzskata par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, ir jāpāriet uz alternatīviem līdzekļiem pret hipertensiju, kuru lietošanas drošība grūtniecības laikā ir pierādīta. Konstatējot grūtniecības iestāšanos, terapija ar ACE inhibitoriem ir nekavējoties jāpārtrauc un, ja tas ir piemēroti, ir jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ACE inhibitoru iedarbība grūtniecības otrā un trešā trimestra laikā ir toksiska cilvēka auglim (pavājinās nieru darbība, attīstās oligohidramnijs un tiek kavēta galvaskausa pārkaulošanās) un jaundzimušajam (attīstās nieru mazspēja, hipotensija un hiperkaliēmija) (skatīt apakšpunktu 5.3). Ja auglis grūtniecības otrā trimestra laikā ir bijis pakļauts ACE inhibitoru iedarbībai, ieteicams ultrasonogrāfiski pārbaudīt nieru darbību un galvaskausa stāvokli. Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas ACE inhibitorus, ir rūpīgi jānovēro sakarā ar hipotensijas risku (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Zīdīšanas periods

Nedaudzie farmakokinētiskie dati liecina par nelielu koncentrāciju mātes pienā (sk. 5.2. apakšpunktu). Lai gan šāda koncentrācija nešķiet klīniski nozīmīga, EnaHEXAL nav ieteicams lietot, barojot ar krūti priekšlaicīgi dzimušus zīdaiņus un visus zīdaiņus dažu pirmo nedēļu laikā pēc dzemdībām, jo pastāv hipotētisks risks, ka zāles var ietekmēt sirds un asinsvadu sistēmu un nieru darbību, kā arī tāpēc, ka nav pietiekamas pieredzes par zāļu lietošanu klīniskajā praksē. Barojot ar krūti vecākus zīdaiņus, EnaHEXAL lietošana var tika apsvērta, ja šāds terapijas veids ir nepieciešams mātei un ja bērnu rūpīgi novēro, sekojot, vai nerodas blakusparādības.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enalaprilam ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādības sakārtotas sekojošās sastopamības biežuma grupās:

ļoti bieži: ($\geq 1/10$);

bieži: ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

retāk: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

reti: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

ļoti reti: ($< 1/10\ 000$);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: anēmija (tostarp aplastiska un hemolītiska)

Reti: neitropēnija, hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās, hematokrīta samazināšanās, trombocitopēnija, agranulocitose, kaulu smadzeņu nomākums, pancitopēnija, limfadenopātija, autoimūnas slimības

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: nepietiekamas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk: hipoglikēmija (skatīt apakšpunktu 4.4)

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, depresija

Retāk: apjukums, miegainība, bezmiegs, nervozitāte, parestēzija, vertigo

Reti: patoloģiski sapņi, miega traucējumi

Acu bojājumi

Ļoti bieži: neskaidra redze

Sirds funkcijas un asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: reibonis

Bieži: hipotensija (tostarp ortostatiska hipotensija), sinkope, sāpes krūtīs, ritma traucējumi, stenokardija, tahikardija

Retāk: ortostatiska hipotensija, sirdsklauves, miokarda infarkts vai akūts cerebrovaskulārs traucējums *, iespējams pēc pārliedas hipotensijas augstam riskam pakļautiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4)

Reti: Reino fenomēns

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti bieži: klepus

Bieži: elpas trūkums

Retāk: rinoreja, rīkles iekaisums un balss aizsmakums, bronhu spazmas/astma

Reti: infiltrāti plaušās, rinīts, alerģisks alveolīts/eozinofīliska 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, sausa mute, peptiska čūla

Reti: stomatīts/aftozas čūlas, glosīts

Ļoti reti: zarnu angioneirotiska tūska

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti: aknu mazspēja, hepatīts – hepatocelulārs vai holestatisks, hepatīts ar nekrozi, holestāze (ar dzelti)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi, paaugstināta jutība/angioneirotiska tūska: ziņots par sejas, ekstremitāšu, lūpu, mēles, uzbalseņa un/vai balseņu angioneirotisku tūska (skatīt apakšpunktu 4.4)

Retāk: pastiprināta svīšana, nieze, nātrene, alopecija

Reti: Erythema multiforme, Stīvensa-Džonsona sindroms, ekfoliatīvs dermatīts, toksiska epidermas nekrolīze, pemfigus, eritrodermija

Ziņots par simptomu kompleksu, kas var ietvert dažas vai visas no šādām blakusparādībām: drudzis, serozīts, vaskulīts, mialģija/miozīts, artralģija/artrīts, pozitīvs ANA titrs, palielināts EGĀ, eozinofīlija un leikocitoze. Var rasties izsitumi, fotosensitivitāte vai citas dermatoloģiskas izpausmes.

Nieru un 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 vietās

Ļoti bieži: astēnija

Bieži: nespēks

Retāk: muskuļu krampji, pietvīkums, troksnis ausīs, slikta pašsajūta, drudzis

Izmeklējumi

Bieži: hiperkaliēmija, palielināts kreatinīna līmenis serumā

Retāk: urīnvielas līmeņa palielināšanās asinīs, hiponatriēmija

Reti: aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās, bilirubīna koncentrācijas palielināšanās serumā.

* Klīnisko pētījumu laikā placebo un aktīvās kontroles grupās biežums bija līdzīgs.

4.9 Pārdozēšana

Datu apjoms par enalaprilā pārdozēšanu cilvēkam apjoms ir ierobežots. Visnozīmīgākās pārdozēšanas izpausmes ir izteikta hipotensija, kas sākas aptuveni 6 stundas pēc tablešu ieņemšanas, vienlaicīga renīna-angiotenzīna sistēmas blokāde un stupors. Ar pārdozēšanu saistīti simptomi ir cirkulators šoks, elektrolītu līdzsvara traucējumi, nieru mazspēja, hiperventilācija, tahikardija, sirdsklauves, bradikardija, reiboņi, nemiers un klepus.

Pēc 300 un 440 mg enalaprilāta ieņemšanas enalaprilāta koncentrācija attiecīgi 100 un 200 reizes pārsniedz koncentrāciju, kas ir novērojama pēc terapeitisko preparāta devu ieņemšanas.

Ieteicamais pārdozēšanas terapijas veids ir intravenoza fizioloģiskā šķīduma infūzija. Ja ir pieejamība, var apsvērt arī iespēju veikt terapiju, infūzijas veidā ievadot angiotenzīnu II un/vai intravenozi injicējot kateholamīnus. Ja preparāts ir ieņemts nesen, ir jāveic pasākumi, kuru mērķis ir enalaprilā maleāta eliminācija (piemēram, var izraisīt vemšanu un skalot kuņģi, kā arī ievadīt absorbentus un nātrija sulfātu). Enalaprilātu no asinsrites ir iespējams izvadīt ar hemodialīzes palīdzību (skatīt apakšpunktā 4.4). Pret terapiju rezistentas bradikardijas gadījumā ir indicēta terapija ar elektrokardiostimulatoru. Ir nepārtraukti jākontrolē organisma stāvokļa galvenie parametri, kā arī elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori,
ATĶ kods: C09A A02

Enalaprilā maleāts ir enalaprilā maleāta sāls, divu aminoskābju – L-alanīna un L-prolīna atvasinājums. Angiotenzīnu konvertējošais enzīms (AKE) ir peptidildipeptidāze, kas katalizē angiotenzīna I pārvēršanos par presorisku vielu angiotenzīnu II. Pēc uzsūkšanās enalaprilā tiek hidrolizēts par enalaprilātu, kas nomāc AKE. AKE inhibīcijas dēļ samazinās angiotenzīna II līmenis plazmā, kas izraisa plazmas renīna aktivitātes palielināšanos (renīna atbrīvošanās negatīvās atpakaļsaistes likvidēšanas dēļ) un samazina aldosterona sekrēciju.

AKE ir identisks kinināzei II. Tādējādi enalaprilātu var bloķēt arī bradikinīna, spēcīga vazodepresoriska peptīda, sadalīšanos. Tomēr nozīme, kāda tam ir enalaprilā maleāta terapeitisko ietekmi, vēl jānoskaidro.

Lai gan uzskata, ka mehānisms, ar kādu enalaprils pazemina asinsspiedienu, ir galvenokārt renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas nomākums, enalaprils ir antihipertensīvs līdzeklis pat pacientiem ar zema renīna līmeņa hipertensiju.

Enalaprila lietošana pacientiem ar hipertensiju izraisa asinsspiediena pazemināšanos gan guļus, gan stāvus, būtiski nepalielinot sirdsdarbības ātrumu.

Simptomātiska ortostatiska hipotensija rodas reti. Dažiem pacientiem optimālas asinsspiediena pazemināšanās sasniegšanai var būt nepieciešamas vairākas terapijas nedēļas. Pēkšņa enalaprila lietošanas pārtraukšana nav saistīta ar ātru asinsspiediena palielināšanos.

Efektīva AKE aktivitātes inhibīcija parasti tiek sasniegta 2 – 4 stundu laikā pēc enalaprila devas perorālas lietošanas. Antihipertensīvās darbības sākšanos parasti novēroja pēc vienas stundas, maksimālais asinsspiediena pazeminājums tika sasniegts 4 – 6 stundas pēc lietošanas. Iedarbības ilgums ir atkarīgs no devas. Tomēr pierādīts, ka lietojot ieteiktās devas, antihipertensīvā un hemodinamiskā ietekme saglabājas vismaz 24 stundas.

Hemodinamikas pētījumos pacientiem ar esenciālu hipertensiju asinsspiediena pazemināšanos novēroja vienlaikus ar perifēriskās arteriālās pretestības samazināšanos un sirds izsviedes palielināšanos ar nelielām sirdsdarbības ātruma pārmaiņām vai bez tām. Pēc EnaHEXAL lietošanas palielinājās asins plūsma nierēs, bet glomerulārās filtrācijas ātrums nemainījās. Nebija pierādījumu par nātrija vai ūdens uzkrāšanos. Tomēr pacientiem ar mazu glomerulārās filtrācijas ātrumu pirms ārstēšanas šis ātrums parasti palielinājās.

Īslaicīgos klīniskos pētījumos cukura diabēta slimniekiem un pacientiem bez cukura diabēta ar nieru slimību pēc enalaprila lietošanas novēroja albuminūrijas, IgG un kopējo olbaltuma izdalīšanās ar urīnu samazināšanos.

Lietojot kopā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem, enalaprila asinsspiedienu pazeminošā ietekme ir vismaz papildinoša. Enalaprils var samazināt vai novērst tiazīdu izraisītas hipokaliēmijas rašanos.

Pacientiem ar sirds mazspēju, kuri saņem ārstēšanu ar sirds glikozīdiem un diurētiskiem līdzekļiem, ārstēšana ar enalaprilu perorāli vai injekciju veidā bija saistīta ar perifēriskās pretestības un asinsspiediena pazemināšanos. Sirds izsviede palielinājās, bet sirdsdarbības ātrums (pacientiem ar sirds mazspēju parasti ir palielināts) samazinājās. Plaušu kapilārās gultnes spiediens arī samazinājās. Slodzes panesamība un sirds mazspējas smaguma pakāpe, vērtējot pēc Ņujorkas sirds slimību asociācijas kritērijiem, uzlabojās. Šī ietekme saglabājās arī ilgstošas terapijas laikā.

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu sirds mazspēju enalaprils aizkavēja progresīvu sirds paplašināšanos/palielināšanos un mazspēju, par ko liecina samazināts kreisā kambara beigu diastoliskais un sistoliskais tilpums un palielināta izsviedes frakcija.

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (SOLVD profilakses pētījumā) pētīja populāciju ar asimptomātisku kreisā kambara disfunkciju (KKIF < 35%). 4228 pacientus randomizēja ārstēšanai ar placebo (n = 2117) vai enalaprilu (n = 2111). Placebo grupā 818 pacientiem bija sirds mazspēja vai iestājās nāve (38,6%), salīdzinot ar 630 pacientiem enalaprila grupā (29,8%) (risks samazināšanās: 29%; 95% TI: 21 - 36%; p < 0,001). 518 pacienti placebo grupā (24,5%) un 434 enalaprila grupā (20,6%) nomira vai tika hospitalizēti pirmreizējas sirds mazspējas vai tās pasliktināšanās dēļ (risks samazināšanās: 20%; 95% TI: 9 - 30%; p < 0,001).

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (SOLVD terapijas

pētījumā) pētīja populāciju ar simptomātisku sastrēguma sirds mazspēju sistoliskas disfunkcijas dēļ (izsviedies frakcija < 35%). 2569 pacienti, kas saņēma standarta terapiju sirds mazspējas ārstēšanai, tika randomizēti placebo (n = 1284) vai enalapriļa (n = 1285) lietošanai. Placebo grupā konstatēja 510 nāves gadījumus (39,7%), salīdzinot ar 452 nāves gadījumiem enalapriļa grupā (35,2%) (riska samazināšanās: 16%; 95% TI: 5 - 26%; p = 0,0036). Konstatēja 461 kardiovaskulāras nāves gadījumu placebo grupā, salīdzinot ar 399 gadījumiem enalapriļa grupā (riska samazināšanās: 18%; 95% TI: 6 - 28%; p < 0,002), galvenokārt nāves samazināšanās dēļ sakarā ar progresējošu sirds mazspēju (251 gadījums placebo grupā pret 209 gadījumiem enalapriļa grupā, riska samazināšanās: 22%; 95% TI: 6 - 35%). Mazāk pacientu nomira vai tika hospitalizēti sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ (736 placebo grupā un 613 enalapriļa grupā (riska samazināšanās: 26%; 95% TI: 18 - 34%; p < 0,0001). Kopumā SOLVD pētījumā pacientiem ar kreisā kambara disfunkciju enalapriļš samazināja miokarda infarkta risku par 23% (95% TI: 11 - 34%; p < 0,001) un hospitalizācijas risku nestabilas stenokardijas dēļ par 20% (95% TI: 9 - 29%; p < 0,001).

Lietošanas pieredze > 6 g.v. bērniem ar hipertensiju ir ierobežota. Klīniskā pētījumā ar 110 hipertensijas slimniekiem vecumā no 6 līdz 16 gadiem ar ķermeņa masu ≥ 20 kg un glomerulārās filtrācijas ātrumu > 30 ml/min/1,73 m², pacienti, kas svēra < 50 kg, saņēma 0,625, 2,5 vai 20 mg enalapriļa dienā, un pacienti, kas svēra ≥ 50 kg, saņēma 1,25, 5 vai 40 mg enalapriļa dienā. Enalapriļa lietošana reizi dienā samazināja minimālo asinsspiedienu no devas atkarīgā veidā. No devas atkarīga enalapriļa antihipertensīvā efektivitāte bija vienāda visās apakšgrupās (piemēram, vecums, Tannera skala, dzimums, rase). Taču mazākās pētītās devas – 0,625 mg un 1,25 mg -, kas atbilst vidēji 0,02 mg/kg reizi dienā, nesniedza nozīmīgu antihipertensīvu efektivitāti. Maksimālā pētītā deva bija 0,58 mg/kg (līdz 40 mg) reizi dienā. Blakusparādību spektrs bērniem neatšķiras no pieaugušajiem novērotā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Perorāli lietots enalapriļš ātri uzsūcas, enalapriļa maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta stundas laikā. Ņemot vērā izdalīšanos ar urīnu, enalapriļa uzsūkšanās apjoms no perorāli lietotas enalapriļa tabletes ir aptuveni 60%. Perorāli lietota enalapriļa uzsūkšanās pārtika neietekmē.

Pēc uzsūkšanās perorāli lietots enalapriļš ātri un plaši hidrolizējas par enalaprilātu – spēcīgu angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru. Enalaprilāta maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta aptuveni 4 stundas pēc enalapriļa tablešu perorālas lietošanas. Enalaprilāta uzkrāšanās efektīvais pusperiods pēc vairāku enalapriļa devu perorālas lietošanas ir 11 stundas. Pacientiem ar normālu nieru darbību enalaprilāta līdzsvara koncentrācija serumā tika sasniegta pēc 4 ārstēšanas dienām.

Izplatīšanās

Terapeitiski nozīmīgu koncentrāciju diapazonā enalaprilāta saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumiem nepārsniedz 60%.

Biotransformācija

Izņemot pārvēršanos par enalaprilātu, nav norādījumu par nozīmīgu enalapriļa metabolismu.

Eliminācija

Enalaprilāta izvadīšana notiek galvenokārt caur nierēm. Galvenie savienojumi urīnā ir enalaprilāts, kas veido aptuveni 40% devas, un neskarts enalapriļš (aptuveni 20%).

Nieru darbības traucējumi

Enalapriļa un enalaprilāta iedarbība pacientiem ar nieru mazspēju ir palielināta. Pacientiem ar

vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 40 – 60 ml/min) enalaprilāta līdzsvara AUC (apvidus zem izliekuma) bija aptuveni divas reizes lielāks nekā pacientiem ar normālu nieru darbību pēc 5 mg lietošanas reizi dienā. Smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) AUC palielinājās aptuveni 8 reizes. Enalaprilāta efektīvais pusperiods pēc vairāku enalaprilāta devu lietošanas šai nieru mazspējas stadijā palielinās un laiks līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai paildzinās (skatīt apakšpunktu 4.2).

Enalaprilātu var izvadīt no vispārējās asinsrites ar hemodialīzes palīdzību. Dialīzes klīrenss ir 62 ml/min.

Bērni un pusaudži

Vairāku devu farmakokinētikas pētījumu veica 40 zēniem un meitenēm ar hipertensiju vecumā no 2 mēnešiem līdz 16 gadiem pēc enalaprilāta perorālas lietošanas katru dienu pa 0,07 – 0,14 mg/kg. Enalaprilāta farmakokinētika bērniem, salīdzinot ar anamnētiskiem datiem pieaugušajiem, būtiski neatšķīrās. Dati liecina par AUC (normalizēts devai uz ķermeņa masu) palielināšanos līdz ar vecumu; taču AUC palielināšanos nenovēro, ja dati tiek normalizēti pēc ķermeņa virsmas laukuma. Līdzsvara stāvoklī enalaprilāta vidējais efektīvais uzkrāšanās pusperiods bija 14 stundas.

Zīdīšanas periods

Dati par piecām tikko dzemdējušām sievietēm, kas iekšķīgi bija saņēmušas vienreizēju enalaprilāta devu 20 mg, liecina, ka pēc 4 – 6 stundām vidējā maksimālā enalaprilāta koncentrācija krūts pienā bija 1,7 µg/l (no 0,54 līdz 5,9 µg/l). Vidējā maksimālā enalaprilāta koncentrācija bija 1,7 µg/l (no 1,2 līdz 2,3 µg/l), un tā tika konstatēta dažādos periodos 24 stundu laikā. Pamatojoties uz šiem datiem, aprēķināts, ka maksimālā deva, ko saņemtu tikai ar krūti barots zīdāinis, būtu aptuveni 0,16% no mātes svara atkarīgas enalaprilāta devas. Dati liecina, ka sievietei, kas 11 mēnešus iekšķīgi lietoja enalaprilātu pa 10 mg dienā, 4 stundas pēc kārtējās zāļu devas ieņemšanas maksimālā enalaprilāta koncentrācija krūts pienā bija 2 µg/l, bet apmēram pēc 9 stundām maksimālā enalaprilāta koncentrācija bija 0,75 µg/l. Kopējais enalaprilāta un enalaprilāta daudzums, kas noteikts pienā 24 stundu ilgā laika periodā, bija attiecīgi 1,44 µg/l un 0,63 µg/l. Vienai mātei 4 stundas pēc 5 mg enalaprilāta vienreizējas devas ieņemšanas, kā arī divām citām mātēm pēc 10 mg enalaprilāta vienreizējas devas ieņemšanas, enalaprilāta koncentrācija pienā nebija nosakāma (<0,2 µg/l); enalaprilāta koncentrācija netika noteikta.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Reproductīvās toksicitātes pētījumi liecina, ka enalaprilam nepiemīt ietekme uz auglību un tas nav teratogēnisks. Pētījumā, kurā žurku mātītēm deva enalaprilātu pirms pārošanās un visu grūsnības laiku, zīdīšanas laikā konstatēja palielinātu žurku mazuļu mirstību. Pierādīts, ka savienojums šķērso placentu un izdalās pienā. Pierādīts, ka angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori kā grupa ir fetotoksiski līdzekļi (izraisa kaitējumu un/vai nāvi auglim), lietojot otrajā vai trešajā trimestrī..

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Kukurūzas ciete

Nātrija hidroģēnkarbonāts
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds
Dzeltenais dzelzs oksīds

Padoms cukura diabēta slimniekiem
Tabletē ir 0,01 ogļhidrātu apmaiņas vienība

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30° C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alimīnija/alumīnija blisteri oriģinālos iepakojumos pa 30, 60, 100 vai 120 tabletēm.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Hexal AG
Industrienstraße 25
D-83607 Holzkirchen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

00-0452

9. REĢISTRĀCIJAS DATUMS

2005.gada 13.maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2010