

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MJEKËSOR

Enap[®] 5 mg tableta
 Enap[®] 10 mg tableta
 Enap[®] 20 mg tableta

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

1 tabletë përmban 5 mg, 10 mg ose 20 mg enalapril maleat, që është ekuivalent me 3,8 mg, 7,6 mg ose 15,3 mg enalapril.

Substancat ndihmëse me efekt të njohur:

	5 mg tabletat	10 mg tabletat	20 mg tabletat
laktoza	123,3 mg	118,4 mg	111,9 mg

Për listën complete të substancave ndihmëse, shih seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Tabletat

5 mg: të bardha, të rrumbullakëta, të drejta, të shtypura në njërën anë. Tableta mund të ndahet në dy doza të barabarta.

10 mg: të kuqe-të kafta, të rrumbullakëta, të drejta, të shtypura në njërën anë. Vija e shtypur nuk është e dedikuar për ndarjen e tabletës.

20 mg: e portokalltë e ndritshme, të rrumbullakëta, të drejta, të shtypura në njërën anë. Vija e shtypur nuk është e dedikuar për ndarjen e tabletës.

4. TË DHËNAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Trajtimi

- hipertension,
- pamjaftueshmëri e zemrës.

Preventiva

- pamjaftueshmëri simptomatike e zemrës,
- gjendjet iskemike koronare.

4.2 Dozimi dhe mënyra e përdorimit

Dozimi

Hipertension

Doza fillestare është 5 mg deri në 20 mg, në varësi të shkallës së hipertensionit dhe gjendjes së pacientit. Medikamenti përdoret një herë në ditë. Në hipertensionet e buta, doza e rekomanduar fillestare është 5 mg deri në 10 mg në ditë. Tek pacientët tek të cilët ka sistem shumë aktiv renin-angiotensin -aldosterone (p.sh. hipertensioni renovaskular, humbja e kripërave dhe/ose vëllimi i ulur,

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

dekompensim kardiak ose hipertensioni i rëndë) mund të përjetojnë rënie të tepërt të presionit të gjakut edhe pas dozës fillestare. Në pacientë të tillë doza e rekomanduar fillestare është 5 mg ndërsa trajtimi duhet filluar nën mbikëqyrjen mjeksore. Trajtimi paraprak me diuretikë të dozave të larta mund të ketë si pasojë rënien e vëllimit dhe rrezikun nga hipertensioni kur fillohet trajtimi me enalapril. Në pacientë të tillë, rekomandohet doza fillestare prej 5 mg ose më pak. Nëse është e mundur, trajtimi me diuretikë duhet të ndërpritet 2 - 3 ditë para fillimit të trajtimit me enalapril. Duhet të mbikqyret funksioni i veshkëve dhe koncentrimi i serumit në kalium.

Doza e zakonshme e mbajtjes është 20 mg në ditë. Doza maksimale është 40 mg në ditë.

Pamjaftueshmëria e zemrës / disfunksioni asimptomatik i ventrikulit të majtë

Doza fillestare e enalapril maleat në pacientët me pamjaftueshmëri simptomatike të zemrës ose pamjaftueshmërinë asimptomatike të ventrikulit të majtë është një herë në ditë 2,5 mg. Efektin fillestar në shtypjen e gjakut duhet ndjekur nën mbikëqyrje të rreptë mjekësore.

Në trajtimin e pamjaftueshmërisë së zemrës enalapril maleat përdoret bashkë me diuretikë dhe beta-blokatorë dhe aty ku është e nevojshme me glikozide digitalis (shih seksionin 4.3, 4.4, 4.5 dhe 5.1). Më mungesë të hipotensionit simptomatik ose pas trajtimit efikas të hipotensionit simptomatik pas fillimit të trajtimit me enalapril tek pamjaftueshmërit e zemrës, dozën e medikamentit duhet rritur gradualisht deri në dozën e zakonshme të mbajtjes prej 20mg, i dhënë në një ose dy doza të ndara, (sipas tolerancës së pacientit). Rekomadohet që ky titrim i dozës të zbatohet në intervalin prej 2 deri 4 javë. Doza maksimale përmban 40 mg në ditë, dhënë në dy doza të ndara.

Titrimi i rekomanduar i dozës së enalapril maleatit tek pacientët me pamjaftueshmëri të zemrës / disfunksion asimptomatik të ventrikulit të majtë

Java	Doza ditore në mg
Java 1	Dita 1 deri 3: 2,5 mg në ditë* si një doze e vetme Ditët 4 deri 7: 5 mg në ditë e ndarë në dy doza
Java 2	10 mg si një doze e vetme ose e ndarë në dy doza
Javët 3 dhe 4	20 mg si një dozë e vetme ose e ndarë në dy doza

* Masat e veçanta paraprake duhet ndërmarrë tek pacientët me funksion të dëmtuar të veshkëve ose tek pacientët që marrin diuretikë (shih seksionin 4.4).

Duhet kontrolluar me kujdes shtypjen e gjakut dhe funksionin e veshkëve edhe para edhe pas fillimit të trajtimit me enalapril maleat (shih seksionin 4.4) sepse janë vërejtur hipotension (më rallë) dhe pamjaftueshmëri e veshkëve me pasojë. Tek pacientët e trajtuar me diuretikë, nëse është e mundur, dozën duhet zvogëluar para fillimit të përdorimit të enalapril. Paraqitja e hipotensionit pas dozës fillestare të enalapril nuk do të thotë se hipotensioni do të paraqitet përsëri gjatë terapisë kronike me enalapril dhe nuk përjashton përdorimin e vazhdueshëm të medikamentit. Gjithashtu duhet ndjekur koncentrimin e kaliumit të serumit dhe funksionin e veshkëve.

Dozimi tek pamjaftueshmëria e veshkëve

Tek pacientët me pamjaftueshmëri të veshkëve, intervalet ndërmjet dy dozave të enalaprilit duhet zgjatur ose duhet reduktuar dozën.

Klirensi i kreatininës	Doza fillestare ditore në mg
Klirensi i kreatininës ndërmjet 0,5 dhe 1,33 ml/s	5 mg dhe 10 mg
Klirensi i kreatininës ndërmjet 0,16 dhe 0,5 ml/s	2,5 mg

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Klirensi i kreatininës 0,16 ml/s ose më pak	2,5 mg në ditët e dializës *
---	------------------------------

*Shih seksionin 4.4. Enalapril dializohet. Dozimi në ditë pa dializë do të duhej të ndodhte në varshmëri nga reagimi i shtypjes së gjakut.

Përdorimi tek të moshuarit

Doza duhet të përshtatet sipas funksionit të veshkëve të personave të moshuar (shih seksionin 4.4).

Popullsia pediatrike

Ekzistojnë përvoja të kufizuara të hulumtimeve klinike të përdorimit të enalapril maleat tek fëmijët hipotensiv (shih seksionin 4.4, 5.1 dhe 5.2).

Për pacientët të cilët mund të gëlltisnin tabletën, doza përcaktohet individualisht në bazë të profilin të pacientit dhe reagimit të shtypjes së gjakut të tij. Doza e rekomanduar fillestare është 2,5 mg në ditë e enalapril maleat në pacientët me peshë trupore 20 deri 50 kg dhe 5 mg enalapril maleat një herë në ditë për pacientët që peshojnë 50 kg apo më shumë. Doza duhet të rregullohet në përputhje me nevojat e pacientit. Doza maksimale e rekomanduar e enalapril maleat është 20 mg në ditë për pacientët që peshojnë 20 deri 50 kg dhe 40mg në ditë për pacientët që peshojnë 50kg apo më shumë (shih seksionin 4.4).

Përdorimi i Enalapril maleat nuk është e rekomanduar në foshnjat dhe fëmijët me normë glomerulare të filtrimit $<0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$, pasi që nuk ka të dhëna për këtë.

4.3 Kontraindikcionet

Mbindjeshmëria ndaj supstancave aktive ose çfarëdo përbërësve ndihmës të dhënë në seksionin 6.1 ose në çfarëdo inhibitor tjetër ACE.

Anamneza për angioedemë që është e lidhur me trajtimin paraprak me ndonjë inhibitor ACE.

Angioedema e trashëguar ose idiopatike.

Tremujori i dytë ose i tretë i shtatëzënisë (shih seksionin 4.4 dhe 4.6).

Përdorimi i njëkohshëm i Enap me produkte që përmbajnë aliskiren janë të kontraindikuara tek pacientët me diabetes mellitus ose pamjaftueshmëri të veshkëve ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (shih seksionin 4.5 dhe 5.1).

Aplikimi i njëkohshëm me terapi sakubitil/valsartan. Enap nuk guxon të fillohet të përdoret para 36 orëve pas dozimit të fundit me sakubitil/valsartan (shihni gjithashtu seksionin 4.4 dhe 4.5).

4.4 Vërejtje të veçanta dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të medikamentit

Hipotensioni simptomatik

Hipotensioni simptomatik vërehet rrallë tek pacientët hipertensiv të pakomplikuar. Ka mundësi më të madhe të ndodh tek pacientët hipertensiv nëse tek pacienti ka një ulje të vëllimit, gjegjësisht për shkak të terapisë diuretike, kufizimit të kripës së tryezës, dializës, diarres ose vjelljes (shih seksionin 4.5 dhe 4.8). Hipotensioni simptomatik mund të ndodh tek pacientët me pamjaftueshmëri të zemrës, me ose pa pamjaftueshmëri të veshkëve. Është e mundshme që do të paraqitet tek ata pacientë me shkallë më të rëndë të pamjaftueshmërisë së zemrës, të cilët përdorin doza më të larta të diuretikëve, me hiponatremi ose dëmtim funksional të veshkëve. Në këta pacientë trajtimi duhet të fillojë nën vëzhgimin e mjekut dhe pacientët duhet të kontrollohen me kujdes kur doza e enalaprilit dhe/ose diuretikëve rregullohet. Konsideratë të ngjashme mund të ketë edhe për pacientët me sëmundje iskemike të zemrës ose sëmundje cerebrovaskulare tek të cilët rënia e tepruar e shtypjes së gjakut mund të rezultojë me infarkt miokardik apo insult cerebrovaskular.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Nëse vjen deri tek paraqitja e hipotensionit, pacienti duhet të vendoset në pozicionin e shtrirë dhe nëse është e nevojshme duhet të jepet infuzion intravenoz me 0,9% klorur natriumi për të zgjeruar vëllimin e plazmës. Reaksioni i hipotensionit të rastit nuk paraqet kontraindikacion për përdorimin e enalaprilit. Pas korigjimit të shtypjes së gjakut dhe vëllimit të plazmës, pacientët zakonisht tolerojnë doza të mëtejshme.

Tek disa pacientë me pamjaftueshmëri të zemrës të cilët kanë shtypje normale ose të ulët të gjakut kur përdoret enalapril mund të arrihet deri tek ulja e shtuar e shtypjes sistematike të gjakut. Ky lloj i efektit është i parashikueshëm dhe zakonisht nuk është arsye për ndërprerjen e trajtimit. Nëse hipotensioni bëhet simptomatik, mund të ketë nevojë për reduktimin e dozës dhe/ose ndërprerja e përdorimit të diuretikëve dhe/ose enalaprilit.

Blokada duale e sistemit renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ekzistojnë dëshmi se përdorimi i njëkohshëm i inhibitorëve ACE, receptorëve angiotensin II ose aliskirenit rrit rrezikun e hipotensionit, hiperkalemisë dhe reduktimin e funksionit të veshkave (duke përfshirë pamjaftueshmërinë akute të veshkëve). Për këtë arsye bllokada duale RAAS përmes përdorimit të kombinuar të inhibitorëve ACE, bllokatorëve receptore angiotensin II ose aliskiren nuk është e rekomanduar (shih seksionin 4.5 dhe 5.1)

Nëse terapia e bllokadës duale konsiderohet absolutisht e nevojshme, kjo duhet të bëhet nën mbikëqyrjen e një specialisti dhe është subjekt i ndjekjes së shpeshtë dhe të ngushtë të funksionit renal, elektrolitëve dhe shtypjes së gjakut.

Inhibitorët ACE dhe bllokuesit angiotensin II nuk duhet të aplikohen në të njëjtën kohë tek pacientët me nefropati diabetike.

Stenoza e valvulës mitrale ose e aortës / kardiomiopatia hipertrofike

Siç është rasti me vazodilatatorë, inhibitorët ACE duhet të përdoren me kujdes tek pacientë tek të cilët ekziston pengesë e ventrikulës së majtë në nivelin e valvulës dhe pengesë e rrjedhës së gjakut dhe duhet të shmangët në rastet e shokut kardiogjen dhe pengesës së konsiderueshme hemodinamike.

Dëmtimi i funksionit të veshkëve

Tek pacientët me pamjaftueshmëri të veshkëve (klirensi i kreatininës <1,33 ml /s), doza duhet të rregullohet në përputhje me klirensin e kreatininës (shih seksionin 4.2) dhe pastaj sipas reagimit të pacientit ndaj terapisë. Serumin e kreatininës dhe nivelin e kaliumit duhet monitoruar rregullisht. Tek pacientët me pamjaftueshmëri të rëndë të zemrës apo ndonjë sëmundje primare të veshkëve, trajtimi me enalapril mund të paraqesë sëmundje të tjera duke përfshirë edhe stenozen e arteries renale. Nëse njihet shpejt dhe trajtohet në mënyrë adekuate, pamjaftueshmëria e veshkëve lidhur me terapinë e enalaprilit është zakonisht e kthyeshme.

Tek disa pacientë pa sëmundje të dukshme të veshkëve, është paraqitur ngritja e uresë dhe kreatininës në gjak kur kanë marrë enalapril në të njëjtën kohë me ndonjë diuretik. Mund të jetë e nevojshme zvogëlimi i dozës së inhibitorëve ACE dhe/ose ndërprerja e trajtimit diuretik. Kjo situatë duhet të ngjall dyshime për praninë e mundshme të stenoze të funksionit renal (shih seksionin 4.4,

Hipertensioni renovaskular)

Hipertensioni renovaskular

Ekziston rritje e rrezikut nga hipotensioni dhe pamjaftueshmëria e veshkëve, kur pacientët me stenoze bilaterale të arteries së veshkëve ose stenoze të arteries për një veshkë funksionale, trajtohen me inhibitorët ACE. Humbja e funksionit të veshkëve mund të ndodhë vetëm me ndryshime të lehta në serumin e kreatininës. Te këta pacientë trajtimi duhet të fillojë me doza të vogla dhe me monitorim të kujdesshëm mjekësor, me titrim të kujdesshëm të dozës dhe monitorimin e funksionit të veshkëve.

Transplantimi i veshkëve

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Për shkak të mungesës së përvojës, trajtimi me enalapril nuk rekomanohet tek pacientët që kanë kryer transplantim të veshkëve në kohën e fundit.

Pamjaftueshmëria hepatike

Inhibitorët ACE rrallë janë shoqëruar me një sindrom që fillon me verdhëz kolestatike ose hepatit dhe përparon deri në nekrozë fulminante të mëlçisë dhe (nganjëherë) edhe deri në vdekje. Mekanizmi i këtij sindromi nuk është sqaruar. Pacientët që marrin inhibitorë ACE dhe të cilët marrin verdhëz apo kanë rritje të konsiderueshme të enzimeve hepatike do të duhej të ndërprisnin inhibitorët ACE dhe të kontrollohen në mënyrë adekuate.

Neutropenia / agranulocitoza

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia dhe anemia janë vërejtur tek pacientët që kanë marrë inhibitorë ACE. Tek pacientët me funksion normal të veshkëve dhe pa faktorë të tjerë të ndërlikuar, neutropenia paraqitet rrallë. Enalapriili duhet të përdoret me shumë kujdes në pacientët me sëmundje vaskulare të kolagjenit (p.sh. lupus eritematoz sistemik, scleroderma), në terapinë imunosupresive, terapinë me allopurinol ose prokainamide, apo te të cilët ekziston kombinim i këtyre faktorëve të ndërlikuar, sidomos nëse ka funksion të dëmtuar të veshkëve nga më herët. Në disa prej këtyre pacientëve janë zhvilluar infeksione të rënda të cilat në disa raste nuk kanë reaguar ndaj terapive intensive me antibiotikë. Nëse në pacientë të tillë përdoret enalapril, këshillohen kontrolla periodike të qelizave të bardha të gjakut, ndërsa pacientëve duhet të shpjegohet që të raportojnë çdo shenjë të infeksionit.

Mbindjeshmëria dhe angioedema

Angioedema në fytyrë, gjymtyrë, buzë, gjuhë, glotis dhe/ose laring regjistrohet rrallë në pacientët e trajtuar me inhibitorë ACE, duke përfshirë enalaprilin. Kjo mund të paraqitet në çdo kohë gjatë trajtimit. Nëse paraqitet angioedema, trajtimi duhet të ndërpritet menjëherë dhe të ndërmirret mbikqyrja e duhur për të siguruar tërheqje të plotë të simptomave para se pacienti të lëshohet. Edhe në rastet kur ka vetëm ënjtje e gjuhës, pa pengesa respiratore, është e domosdoshme që pacientët të vëzhgohen në një interval më të gjatë kohor, pasi që trajtimi me antihistaminë dhe kortikosteroide mund të mos jetë e mjaftueshme.

Shumë rrallë referohen rezultate fatale për shkak të angioedemës lidhur me edemën në laring ose me edemën e gjuhës.

Në pacientët që kanë përjetuar abstraksion të gjuhës, glotisit ose laringut, ekziston mundësia që do të paraqitet pengimi i rrugëve të frymëmarrjes, sidomos te ata që kanë anamnezë të ndërhyrjeve kirurgjikale në rrugët e frymëmarrjes. Aty ku ka pasur abstraksion të gjuhës, glotisit ose laringut, me mundësi të shkaktit të pengesës së rrugëve të frymëmarrjes, është e nevojshme të aplikohen shpejtë terapitë adekuate, që mund të përfshijë përdorimin subkutan të solucionit të adrenalinës 1: 1000 (0,3 ml deri në 0,5 ml) dhe masat për të ruajtur lëvizshmërinë e rrugëve të frymëmarrjes.

Është vërejtur se pacientët me racë të zezë që marrin inhibitorë ACE kanë një incidencë më të lartë të angioedemës në krahasim me njerëzit që nuk janë të kësaj race.

Në pacientët me anamnezë të angioedemës e cila nuk ka të bëjë me trajtimin me inhibitorë ACE, mund të ekzistoj një rrezik i rritur për paraqitje të angioedemaës tek marrjet e ndonjë inhibitori ACE.(shih seksionin 4.3).

Përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me sakubitril/valsartan është i kundërlinduar për shkak të rrezikut të rritur nga angioedema. Trajtimi me sakubitril/valsartan nuk guxon të fillohet para 36 orëve pas dozimit të fundit të enalaprilit. Trajtimi me enalapril nuk guxon të filloj para 36 orëve pas dozimit të fundit me sakubitril/valsartan (shihni seksionin 4.3 dhe 4.5).

Përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me racecadotril, me molekulën e synuar rapamicin te gjitarët (mTOR) inhibitorët (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe vildagliptin mund të

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

shkaktojë rrezik të shtuar nga angioedema psh. (enjtja e rrugëve të frymëmarrjes ose gjuhës, me ose pa dëmtimin e rrugëve të frymëmarrjes) (shihni seksionin 4.5). Nevojitet kujdes gjatë aplikimit të racecadotril, mTOR inhibitorëve (psh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe vildagliptin te pacientët të cilët marrin ACE inhibitor.

Reaksionet anafilaktoide gjatë desenzibilizimit me hymenopter

Pacientët që kanë marrë inhibitorë ACE gjatë kohës së desenzibilizimit me helmin Hymenopter, rrallë kanë pasur reaksione anafilaktoide me rrezik për jetën. Këto reaksione mund të shmangen me ndaljen e përkohshme të terapisë me inhibitorë ACE para çdo senzibilizimi.

Reaksionet anafilaktoide gjatë aferezës LDL

Pacientët të cilët kanë marrë inhibitorë ACE gjatë kohës së aferezës LDL të lipoproteinëve të dendësisë së ulët me ndihmën e dekstran sulfatit, rrallë kanë pasur reaksione anafilaktoide të rrezikshme për jetë. Këto reaksione janë shmangur me ndërprerjen e përkohshme të terapisë me inhibitorë ACE para çdo afereze.

Pacientët në hemodializë

Hipersensitiviteti, reaksionet alergjike (anafilaktoide) janë vërejtur tek pacientët që janë dializuar me ndihmën e membranës së shtypjes së lartë (p.sh. AN 69) dhe në të njëjtën kohë të trajtuar me ndonjë inhibitor ACE. Nëse është e nevojshme hemodializa, te pacientët e tillë duhet të shqyrtohet përdorimi i ndonjë tipi tjetër të membranës së dializës ose me përdorimin e ndonjë klase tjetër të medikamenteve antihipertensive.

Hipoglikemia

Tek pacientët diabetik trajtimi me preparate orale antidiabetke ose insulin, kontrollën e hipoglikemisë duhet ndjekur me kujdes gjatë muajit të parë të trajtimit me ndonjë inhibitorë ACE (shih kapitullin 4.5).

Kolli

Persistent, i thatë, kolli jo produktiv, i cili ndalet pas terapisë, mund të paraqitet gjatë trajtimit me inhibitorë ACE. Këtë duhet pasur parasysh si pjesë të diagnozës diferenciale të kollit.

Kirurgjia dhe anestezioni

Tek pacientët që i nënshtrohen procedurave të mëdha kirurgjike ose gjatë anestezive me preparate që prodhojnë hipotension, enalapril blikon krijimin e angiotensin II, e cila është pasojë e lirimit kompensues të reninës. Nëse vjen te hipotensioni dhe supozohet se bëhet fjalë për këtë mekanizëm, atëherë kjo mund të korrigjohet me shtimin e vëllimit.

Hiperkalemia

ACE inhibitorët mund të shkaktojnë hiperkalemi sepse inhibojnë lirimin e aldosteronit. Efekti zakonisht nuk është i rëndësishëm te pacientët me funksion normal të veshkave. Faktorët e rrezikut për zhvillimin e hiperkalemisë përfshijnë hipoaldosteronizmin, përkeqësimin e funksionit të veshkave, vjetërsinë (> 70 vjet), diabetes melitus, ndodhitë interkurren, posaçërisht dehidratimi, dekompenzimi akut i zemrës, acidoza metabolike, përdorimin e njëkohshëm të diuretikëve, të cilët kursejnë kaliumin (p.sh. spironolakton eplerenon, triamteren ose amilorid), suplementet e kaliumit ose zëvendësimin të kripërave të cilat përmbajnë kalium dhe përdorimi i njëkohshëm i barnave tjera të ndërlydhura me rritjen e kaliumit në serum (p.sh. heparin, trimetoprim ose ko- trimoksazol, gjithashtu të njohur si trimetoprim/sulfametoksazol, posaçërisht antagonistët e aldosteronit ose bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës). Përdorimi i shtojcave të kaliumit, diuretikëve të cilët kursejnë kaliumin ose zëvendësimi i kripërave të cilat përmbajnë kalium mund të shkaktojë rritje të konsiderueshme të kaliumit në serum, posaçërisht te pacientët me funksion të dëmtuar të veshkave. Hiperkalemia mund të shkaktojë aritmi serioze, ndonjëherë fatale. Diuretikët të cilët kursejnë kaliumin dhe bllokatorët e

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

receptorëve të angiotenzinës duhet të përdoren me kujdes te pacientët të cilët marrin ACE inhibitorë, kurse kaliumi në serum dhe funksioni i veshkave duhet të mbikëqyren (shihni seksionin 4.5).

Litiumi

Kombinimi i litiumit me enalapril përgjithësisht nuk rekomandohet (shih seksionin 4.5).

Popullsia pediatrike

Përvoja në aspektin e efikasitetit dhe sigurisë në fëmijët hipertensiv më të vjetër se 6 vjet janë të kufizuara, ndërsa përvojë tek indikacione të tjera nuk ka. Ka të dhëna të kufizuara farmakokinetike në fëmijët më të vjetër se 2 muaj (shih seksionet 4.2, 5.1 dhe 5.2). Aplikimi i enalapril për indikacione të tjerë përveç hipertensionit nuk rekomandohet tek fëmijët.

Enalapriili nuk duhet të përdoret tek të posalindurit që kanë funksion të zvogëluar të veshkëve, filtrime glomerulare më të vogla se 30 ml/min/1.73 m² duke pasur parasysh kufizimin e të dhënave të disponueshme.

Shtatzënia dhe gjdhënia

Nuk rekomandohet fillimi i terapisë me inhibitorë ACE gjatë shtatzënisë. Përveç në rastet ku terapia në vazhdim me inhibitorë ACE është e nevojshme, pacientët që planifikojnë shtatzëni duhet të kalojnë në terapi alternative antihipertensive të cilat kanë profil të krijuar të sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur diagnostikohet shtatzënia trajtimi me inhibitorë ACE duhet të ndërpritet menjëherë dhe nëse është e përshtatshme duhet të fillohet me terapi alternative (shih seksionin 4.3 dhe 4.6).

Përdorimi i enalaprilit nuk rekomandohet gjatë gjdhënies (shih seksioni 4.3 dhe 4.6).

Dallimet etnike

Siç është rasti edhe me inhibitorë tjerë angiotensin të enzimit konvertues, enalapril është më pak efikas në uljen e shtypjes së gjakut në pacientët e races së zezë sesa në racat e tjera, ndoshta për shkak se në popullsinë e zezë hipertensive ekziston një prevalencë më e lartë e gjendjes me renin të ulët.

Laktoza

Enap përmban laktozë. Pacientët me probleme të ralla trashëguese të mostolerancës së galaktozës, mungesës së laktazës totale ose absorbimit të ulët të glukozës-galaktozës nuk duhet të marrin këtë bar.

Natriumi

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për dozë, që mund të thuhet se në esencë është “pa natrium”.

4.5 Interakcionet me medikamente të tjera dhe llojet e tjera të interaksioneve

Diuretikët të cilët kursejnë kaliumin, shtojcat e kaliumit ose zëvendësimin të kripërave të cilat përmbajnë kalium

ACE inhibitorët zvogëlojnë humbjen e kaliumit të shkaktuar me diuretikë. Edhe pse kaliumi në serum zakonisht mbetet në kufinj të normales, hiperkalemia mund të paraqitet te disa pacientë të trajtuar me enalapril. Diuretikët të cilët ruajnë kaliumin (p.sh. spironolakton, triamteren ose amilorid), shtojcat e kaliumit ose zëvendësimin të kripërave të cilat përmbajnë kalium mund të shkaktojnë rritje të konsiderueshme të kaliumit në serum. Gjithashtu, duhet patur kujdes kur enalapriili aplikohet bashkë me mjete të tjera të cilat rritin kaliumin në serum, si trimetoprim dhe ko -trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), sepse është e njohur që trimetoprim vepron si diuretikë i cili ruan kaliumin siç është amilorid. Për këtë arsye kombinimi i enalaprilit me barnat e lartëpërmendura nuk rekomandohet. Nëse është i indikuar përdorimi i njëkohshëm, duhet të përdoren me kujdes dhe me përcjellje të shpeshtë të kaliumit në serum.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Ciklosporina

Hiperkalemia mund të paraqitet gjatë përdorimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve me ciklosporinë. Rekomandohet përcjellja e kaliumit në serum.

Heparina

Hiperkalemia mund të paraqitet gjatë përdorimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve me heparinë. Rekomandohet përcjellja e kaliumit në serum.

Diuretikët (tiazidët ose diuretikët e lakut)

Trajtimi paraprak me doza të larta të diuretikëve mund të rezultojë në uljen e vëllimit dhe rrezikun nga hipotensioni në fillim të trajtimit me enalapril (shih seksionin 4.4). Efekti hipotensiv mund të reduktohet me ndërprejen e përdorimit të diuretikëve, me rritjen e vëllimit ose futjen e kripës, ose me fillimin e trajtimit me dozë më të ulët të enalapril.

Preparatet e tjera antihipertensive

Përdorimi i njëkohshëm i këtyre medikamentve mund të rrisë efektet hipotensive të enalapril. Përdorimi i njëkohshëm me nitroglicerinin dhe nitrate të tjera, apo vazodilatatorë të tjerë, mund të ulë më tej shtypjen e gjakut.

Të dhënat e hulumtimeve klinike kanë treguar se bllokada duale e renin-angiotensin-alderon (RAAS) nëpërmjet përdorimit të kombinuar të inhibitorëve ACE, bllokuesëve të receptorëve të angiotensin II ose aliskiren është e lidhur me frekuencë të lartë të ngjarjeve të padëshiruara pranë hipotensionit, kaliumit të rritur dhe zvogëlimit të funksionit të veshkëve (duke përfshirë pamjaftueshmërinë akute të veshkëve) në krahasim me përdorimin e një agjenti RAAS (shih seksionin 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Litiumi

Është vërejtur rritje e kthyeshme e koncentrimin të litiumit në serum dhe toksiciteti gjatë përdorimit të njëkohshëm të litiumit dhe inhibitorëve ACE. Përdorimi i njëkohshëm i diuretikëve tiazid mund të rrisë më tej nivelet e litiumit dhe të rrisë rrezikun e toksicitetit të litiumit me inhibitorë ACE. Përdorimi i enalapril me litium nuk është e rekomanduar, por në qoftë se një kombinim i tillë është i nevojshëm, duhet zbatuar një kontroll të kujdesshme të koncentrimin të litiumit në serum (shih seksionin 4.4).

Antidepresivët treciklikë / antipsikotikët / anestetikët / narkotikët

Përdorimi i njëkohshëm i produkteve të caktuara medicinale anestetike, antidepresivë treciklikë dhe antipsikotikë me inhibitorë ACE mund të ketë si pasojë uljen e mëtejme të shypjes së gjakut (shih seksionin 4.4).

Medikamentet josteroide dhe anti-inflamatore (NSAID)

Përdorimi afatgjatë NSAIDeve mund të zvogëlojë efektin antihipertensiv të inhibitorëve ACE. NSAID (duke përfshirë inhibitorë COX-2) dhe inhibitorë ACE bëjnë efekt shtesë në rritjen e kaliumit në serum, që mund të shkaktojë dobësimin e funksionit të veshkëve. Ky efekt është zakonisht i kthyeshëm. Rrallë mund të paraqitet pamjaftueshmëria akute e veshkëve, sidomos në pacientët tek të cilët funksioni renal është i vështirësuar, (siç janë pacientët e moshuar ose hipovolemik, duke përfshirë ata që trajtohen me diuretikë). Pacientët duhet të jenë të hidruara në mënyrë adekuate dhe vëmendjen duhet kthyer monitorimit të funksionit renal pas fillimit të njëkohshëm të terapisë ndërsa më vonë periodikisht.

Ari

Reagimet nitritoide janë shënuar rrallë (simptomat përfshijnë skuqjen e fytyrës, mundimin, vjelljen, dhe hipotensionin) në pacientët e trajtuar me injeksion me ari (aurothiomalate natriumi) me terapinë e njëkohshme me inhibitorë ACE përfshirë enalaprilin.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Sakubitril/valsartan

Përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me sakubitril/valsartan është i kontraindikuar pasi që rrit rrezikun nga angioedema (shihni seksionet 4.3 dhe 4.4).

Racecadotril, mTOR inhibitorët (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe vildagliptin

Përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me racecadotril, mTOR inhibitorë (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe vildagliptin mund të shkaktojë rrezik të shtuar nga angioedema (shihni seksionin 4.4).

Antidiabetikët

Rezultatet e studimeve epidemiologjike theksojnë një përfundim se përdorimi i njëkohshëm i inhibitorëve ACE dhe medikamenteve antidiabetike (insulinë, hipoglikemikë oral) mund të shkaktojë një reduktim të madh të përqendrimit të glukozës në gjak në rrezikun e hipoglikemisë. Duket se ky fenomen ndodh më shpesh gjatë javëve të para të trajtimit të kombinuar dhe në pacientët me funksion më të ulët të veshkëve. (Shih seksionin 4.4 dhe 4.8).

Alkooli

Alkooli potencon efektin hipertensiv të inhibitorëve ACE.

Simpatomimetikët

Simpatomimetikët mund të zvogëlojnë efektin antihipertensiv të inhibitorëve ACE.

Acid acetilsalicilik, trombolitikët dhe β -bllikatorët

Enalapriili mund të përdoret në mënyrë të sigurtë njëkohësisht me acidin acetilsalicilik (në doza kardiologjike), trombolitikë dhe β -bllikatorë.

4.6 Fertiliteti, shtatëzënia dhe gjdhënia

Shtatëzënia

Përdorimi i inhibitorëve ACE nuk rekomandohet gjatë tremujorit të parë të shtatëzënisë (shih seksionin 4.4). Përdorimi i inhibitorit ACE është i kontraindikuar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatëzënisë (shih seksionet 4.3 dhe 4.4).

Dëshmitë epidemiologjike të lidhura me rrezikun e teratogjenetikës pas ekspozimit ndaj inhibitorëve ACE gjatë tremujorit të parë të shtatëzënisë nuk kanë qenë vendimtare, por nuk mund të përjashtohet një rritje e vogël e rrezikut. Përveç nëse konsiderohet se vazhdimi i terapisë me inhibitorë ACE është e nevojshme, pacientet që planifikojnë shtatëzëni duhet të kalojnë në terapi alternative antihipertensive të cilat kanë një profil të përcaktuar të sigurisë për përdorim në shtatëzëni.

Kur diagnostifikohet shtatëzënia, trajtimin me inhibitorë ACE duhet ndërprerë menjëherë dhe nëse përshtatet të fillohet me terapi alternative. Ekspozimi ndaj inhibitorëve ACE gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë është e njohur se nxit fetotoksicitetin njerëzor (funksion i zvogëluar i veshkëve, oligohidramnioza, oscifikimi i ngadalshëm i kafkës) dhe toksicitet neonatal (pamjaftueshmëria e veshkëve, hipotensioni, hiperkalemia) (shih seksionin 5.3).

Oligohidramniosi i mitrës, me sa duket paraqet funksionim të zvogëluar të fetusit dhe mund të rezultojë me kontrakturën e gjymtyrëve, deformime kraniofaciale dhe zhvillimin e mushkërive hipoplastike.

Në qoftë se ekspozimi ndaj inhibitorëve ACE ka ndodhur nga tremujori i dytë i shtatëzënisë, rekomandohet kontrolli me ultrazë i funksionit të veshkëve dhe kafkës. Fosnjat nënat e të cilëve kanë marrë inhibitorë ACE duhet të ndiqen nga afër për shkak të hipotensionit (shih seksionet 4.3 dhe 4.4).

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Gjdhënia

Të dhënat farmakokinetike të kufizuara demonstrojnë përqëndrime shumë të ulëta në qumështin e nënës (shih seksionin 5.2). Edhe pse duket se këto përqëndrime janë klinikisht të parëndësishme, përdorimi i enalaprilit gjatë të ushqyerit me gji nuk rekomandohet për foshnjat premature dhe për javët e para pas lindjes, për shkak të rrezikut hipotetik të pasojave kardiovaskulare dhe të veshkëve dhe për shkak të mungesës së përvojës klinike. Tek foshnjat dhe fëmijët më të mëdhenjë, përdorimi i Enap nga ana e nënave gjdhënëse duhet të shqyrtohet dhe nëse është e nevojshme përdorimi i medikamentit nga nëna, fëmijën duhet monitoruar për shkak të efekteve të padëshirueshme.

4.7 Ndikimi në aftësitë gjatë drejtimit të veturave dhe operimit me makineri

Gjatë përdorimit të veturave apo operimit me makineri duhet të kihet parasysh se kohë pas kohe mund të paraqitet marramendja ose lodhja.

4.8 Efektet e padëshiruara

Efektet të padëshiruara që mund të paraqiten gjatë trajtimit me enalapril janë klasifikuar në këto grupe, sipas frekuencës.

- Shumë e zakonshme ($\geq 1/10$)
- E zakonshme ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$)
- E pazakonshme ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$)
- E rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$)
- Shumë e rrallë ($< 1/10,000$)
- Nuk dihet (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion)

Në bazë të secilës frekuencë, efektet e padëshiruara janë treguar sipas renditjes së zvogëlimit të peshës.

Frekuenca e efekteve të padëshiruara të listuara sipas sistemeve individuale të organeve:

	Shumë e zakonshme	E zakonshme	E pazakonshme	E rrallë	Shumë e rrallë	Nuk dihet
Çrregullimet e sistemit të gjakut dhe limfatik			anaemia (duke përfshirë aneminë anemike dhe hemolitike)	neutropenia, hipokemoglobinemia, zvogëlimi i hematokritit, trombocitopenia, agranulocitoza, depresioni i palcës së eshtrave, pancitopenia, limfadenopatia, sëmundjet autoimmune		
Çrregullimet endokrinologjike						sindromi i sekretimit të papërshtats hëm të hormonit antidiuretik

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

						(SIADH)
Çrregullimet e metabolizmit dhe të ushqimit			hipoglikemia (shih seksionin 4.4)			
Çrregullimet psikiatrike		depresioni	konfuzion, pagjumësi, nervozë	ëndërrat jonormale, çrregullimet e gjumit		
Çrregullimet e sistemit nervor	marramendja	kokëdhembja, sinkopa, çrregullimi i shijes	somnolenca, parestezia, vertigo			
Çrregullimet e syrit	pamje e paqartë					
Çrregullimet e veshit dhe qendrës së balancit			tinitus			
Çrregullimet kardiologjike		dhimbjet në gjoks, çrregullimet në ritmin e zemrës, angina pectoris, takikardia	rrahjet, infarkt miokardial, aksidenti cerebrovaskular*, e mundshme si pasojë e hipotensionit të tepruar të pacientëve me rrezik të lartë (shih seksionin 4.4),			
Çrregullimet vaskulare		hipotensioni (duke përfshirë hipotensionin ortostatik)	skuqje, hipotension ortostatik	fenomeni i Raynaud-it hipotension		
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale	kolli	dispnea	rinorea, pezmatimi i fytyrës, të ngjirurit e zërit, bronchospasmi/a/astma	depërtimet pulmonare, rinit alveolitis, alergjik, pneumonia eozinofilike		
Çrregullimet gastrointestinale	mundimi	dijarea, dhimbjet abdominale,	ileus, pankreatitis, vjellja, dispepsia, konstipacion, anoreksia, irritime gastrike, goja e thatë,	stomatitis/ ulçerët aftoze, glositis	angioedema intestinale	

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

			ulçer peptike			
Çrregullime hepato-biliare				pamjaftueshmëri a hepatike, – hepatocelulare ose kolestatike, duke përfshirë nekrozën, kolestazën dhe verdhzën		
Çrregullimet e lëkurës dhe të indit nënlëkuror **		njolla, mbindjeshmëri a/angioedema: është shënuar angioedema në fytyrë, gojë, gjuhë, glotis, dhe/ose laringu (shih seksionin 4.4)	diaforeza pruritus, urtikaria, alopecia	multiformni eritem, sindromi Stevens-Johnson dermatiti eksfoliativ, nekroliza toksike epidermale, pemphigus, eritroderma		
Çrregullimet muskulo-skeletore dhe të indit lidhor			gërrçe në muskuj			
Çrregullimet e veshkëve dhe të sistemit urinar			disfunksionimi veshkëve, pamjaftueshmëria e veshkëve proteinuria	oliguria		
Çrregullimet e gjirit dhe sistemit riprodhues			impotencia	gjinekomastia		
Çrregullimet e përgjithshme	astenia	lodhja	rraskapitje, temperature e ngritur			
Hulumtimet		Hiperkalemija rritja e kreatininës së serumit	rritja e uresë në serum, hiponatremia	rritja e enzimeve hepatike, rritja e bilirubinës së serumit		

* Frekuenca ishte e ngjashme në pacientët që marrin placebo dhe grupe aktive të kontrollit në hulumtimet klinike.

** Është shënuar një simptom komplekse: rritja e temperaturës, serositis, vasculitis, mialgjia/mioziti, arthralgia/arriti, pizitivan AKSH, ESR e ngritur, eozinofilia dhe leukocitoza. Mund të paraqiten skuqje, fotosensitiviteti apo manifestime të tjera dermatologjike.

Nëse ngjajnë efektet e padëshiruarara serioze, trajtimi duhet ndërprerë.

Raportimi i efekteve anësore të dyshuara

Paraqitja e reaksioneve të dyshuara të padëshiruara pas aprovimit të medikamentit është e rëndësishme. Kjo mundëson monitorimin e vazhdueshëm të bilancit të përfitimit/rrezikut të

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

produkteve medicinale. Punëtorëve shëndetësor iu kërkohet të raportojnë çdo efekt anësor i dyshuar përmes sistemit kombëtar të raportimit.

4.9 Mbidozimi

Për mbidozimin tek njerëzit, në dispozicion ka të dhëna të kufizuara. Shenja më e zakonshme e dozimit të tepruar deri më tani është shënuar të jetë hipotensioni i theksuar, ajo fillon rreth gjashtë orë pas marrjes së tabletave, e ndjekur nga bllokada e sistemit renin-angiotensin dhe mpirja. Simptomat që lidhen me mbidozën e inhibimit ACE mund të jetë shoku i qarkullimit të gjakut, anomalitë elektrolite, pamjaftueshmëria e veshkëve, hiperventilimi, takikardia, palpitacionet, bradikardia, marramendja, ankthi dhe kolli. Është vërejtur koncentrimi i enalaprilit në serum i cili ishte 100 dhe 200 herë më e lartë se sa koncentrimet e vërejtura zakonisht pas dozës terapeutike të dhënë në 300 mg dhe 440 mg enalapril, respektivisht.

Terapia e rekomanduar për mbidozë është infuzioni intravenoz i kripar. Nëse është e mundur, mund të jetë e dobishme infuzioni angiotensin II dhe/ose mund të konsiderohet përdorimi i katekolaminës intravenoze. Në qoftë se është dhënë së fundmi, merrni masa për të parandaluar për absorbim (p.sh. emeza, pastrimi i stomakut, përdorimi i absorbuesve dhe sulfat-natriumit). Enalapriili mund të hiqet nga qarkullimi me hemodializë (shih seksionin 4.4). Tek bradikardia rezistente për trajtim është indikuar përdorimi i pejsmejkerit. Duhet në mënyrë të vazhdueshme të monitorohen parametrat vitale të koncentrimet të elektroliteve dhe kreatininës në serum.

5. TË DHËNAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Të dhënat farmakodinamike

Grupa farmakoterapeutike: barna të cilat veprojnë në sistemin renin-angiotenzin, inhibitorët ACE, të pastra, kod i ATC: C09AA02.

Mekanizmi i veprimit

Enalapril maleat është kripë maleate e enalaprilit, një derivate me dy acide amine, L-alanina dhe L-prolina. Angiotensin i enzimës konvertuese (ACE) është një peptidil i dipeptidazës që katalizon konvezionin e Angiotenzinës I edhe në substancë presore angiotenzin II. Pas absorbimit enalapriili hidolizohet në enalaprilat që inhibon ACE. Inhibimi ACE ka për pasojë zvogëlimin e angiotenzinës II në plazmë, gjë që sjell deri te rritja e aktivitetit renin në plazmë (për shkak të eliminimit të reagimit negativ të kthyeshëm të lirimit të reninës) dhe zvogëlimit i sekrecionit të aldosteronit. ACE është kininaz II identik. Sipas kësaj, enalapril mundet gjithashtu të bllokoj degradimin e bradikininës, peptidit vazodilator të fuqishëm. Por, roli të cilin e ka ky efekt në përbërjen terapeutike të enalaprilit mbetet të qartësohet.

Efektet farmakodinamike

Edhe pse konsiderohet se mekanizmi me të cilin enalapril e ul shtypjen e gjakut është parimisht supresioni i sistemit renin - angiotenzin - aldosteron, enalapriili ka efekt të antihipertensionit edhe tek personat që kanë hipertension me reninë të ulët.

Përdorimi i enalaprilit te pacientët me hipertension ka si pasojë uljen e shtypjes së gjakut edhe pozitën e shtrirë edhe atë të ulur, pa rritje të rëndësishme të frekuencës së zemrës.

Hipotensioni simptomatik postural nuk është i shpeshtë. Te disa pacientë mund të jetë e nevojshme disa javë trajtim deri në arritjen e uljes optimale të shtypjes së gjakut. Ndërpreja e menjëhershme e përdorimit të enalaprilit nuk ka qenë e lidhur me rritjen e shpejtë të shtypjes së gjakut.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Inhibimi efikas i aktivitetit ACE zakonisht paraqitet 2 deri në 4 orë pas përdorimit oral të një doze të vetme të enalapril. Fillimi i aktivitetit antihipertensive regjistrohet zakonisht pasi një ore, me një ulje maksimale të shtypjes së gjakut, e cila arrihet nga 4 deri në 6 orë pas përdorimit të medikamentit. Kohëzgjatja e veprimit varet nga doza e përdorur. Megjithatë, dozat e rekomanduara kanë treguar se efektet antihipertensive dhe hemodinamike mbahen për të paktën 24 orë.

Efikasiteti klinik dhe siguria

Në hulumtimet hemodinamike në pacientët me hipertension esencial, ulja e shtypjes së gjakut është shoqëruar me një ulje të rezistencës periferike arteriale me rritje në frekuencën e zemrës dhe pa ndryshime, por me një ndryshim të vogël në frekuencën e zemrës. Pas përdorimit të enalapril është regjistruar një qarrkullim i gjakut të veshkëve; shkalla e filtrimit glomerular ishte e pandryshuar. Nuk kishte asnjë provë për mbajtjen e ujit ose të natriumit. Megjithatë, në pacientët me shpejtësi të ulët të filtrimit glomerular para fillimit të trajtimit shpejtësitë zakonisht janë rritur.

Në kuadër të hulumtimeve afatshkurtëra tek pacientët me diabet dhe pa diabet dhe sëmundje të veshkëve, janë vërejtur ulje në albumine dhe sekretim urinar IgG dhe në proteina totale urinare pas përdorimit të enalapril.

Me përdorimin e njëkohshëm me diuretik të tipit tiazid, efekti i enalapril në uljen e shtypjes gjakut ishte më pak aditive. Enalapril mund të zvogëlojë ose të parandalojë zhvillimin e hipokalemisë së indikuar me tiazide.

Tek pacientët me pamjaftueshmëri të zemrës që i nënshtrohen terapisë me digitalis dhe diuretikë, trajtimi me enalapril është shoqëruar me një rënie në rezistencën periferike dhe shtypjen e gjakut. Norma e zemrës është rritur, ndërkohë që frekuenca e zemrës (zakonisht rritet në pacientët me pamjaftueshmëri të zemrës) është ulur. Shtypja pulmonare kapilare është ulur gjithashtu.

Toleranca e ngarkesës fizike dhe ashpërsia e pamjaftueshmërisë së zemrës, të vlerësuara në bazë të kritereve të Shoqatës së New York-ut për Zemër, kanë qenë të përmirësuar. Këto efekte kanë vazhduar gjatë terapisë kronike me enalapril.

Tek pacientët me pamjaftueshmëri të butë deri në atë të moderuar të zemrës, enalapril ka ngadalësuar dilatacionin e zemrës/zgjerimin e zemrës dhe pamjaftueshmërinë (ulja e vëllimit diastolik dhe sistolik të ventrikulës së majtë dhe përmirësimi i ejectionit të fraksionit).

Tek pacientët me disfunktion të ventrikulës së majtë, enalapril ul rrezikun e ngjarjes së madhe iskemike, frekuenca e infarktit miokardik dhe numri i hospitalizimeve për angina pectoris jostabile.

Dy studime të randomizuara, të kontrolluara (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alonei në kombinim me Ramipril Global Endpoint Trial) dhe VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) kanë shqyrtuar përdorimin e kombinimit të inhibitorëve ACE me një angiotensin II të bllokuesve të receptorëve.

Studimi ONTARGET zbatohet në pacientët me një histori të sëmundjeve kardiovaskulare dhe cerebrovaskulare, ose tipit 2 të diabetit mellitus që shoqërohet me dëshmi të dëmtimit të organit përfundimtar. VA NEPHRON -D është studim i kryer në pacientët me tip 2 të diabetit mellitus dhe nefropati diabetike. Këto studime nuk kanë treguar ndonjë efekt të dobishëm domethënës renal dhe/ose kardiovaskular dhe mortalitet, derisa është parë rrezik i rritur nga hiperkalemia, pamjaftueshmëria akute e veshkëve dhe/ose hipotension në krahasim me monoterapi. Duke pasur parasysh veçoritë farmakodinamike, këto rezultate janë relevante për inhibitorë të tjerë ACE dhe bllokatorë dhe receptorë angiotensin II.

Inhibitorë ACE dhe bllokatorë të receptorëve angiotensin II nuk duhet përdorur njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

ALTITUDE (Aliskiren Trial tek Tipi 2 D Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) është studim i projektuar për të testuar përfitimin e shtimit të aliskiren terapisë standarde me inhibitorë ACE ose të bllokatorëve të receptorëve angiotensin II në pacientët me tipin 2 të diabetit mellitus dhe sëmundjet kronike të veshkëve, sëmundjet kardiovaskulare, ose të dyja. Studimi është ndalur në fillim për shkak të rritjes së rrezikut të rezultateve negative. Vdekja kardiovaskulare dhe goditja e trurit janë numerikisht më të shpeshta në grupin aliskiren se në grupin placebo dhe efektete të padëshirura dhe efektet serioze të padëshiruara të interesit (hiperkalimea, hipotensioni dhe mosfunksioni i veshkëve) janë paraqitur më shpesh në grupin aliskiren se në grupin placebo.

Popullata pediatrike

Ekzistojnë kufizime rreth aplikimit të barit te fëmijët hipertenziv më të moshuar se 6 vjet. Në studimin klinik kanë marrë pjesë 110 fëmijë hipertenziv të moshës prej 6 deri 16 vjet me peshë trupore ≥ 20 kg dhe shpejtësi të filtrimit glomerular $> 0,5 \text{ ml / s / } 1,73 \text{ m}^2$. Fëmijët me peshë trupore prej < 50 kg kanë marrë 0,625 mg, 2,5 mg ose 20 mg enalapril maleat një herë në ditë, kurse fëmijët me peshë trupore > 50 kg kanë marrë ose 1,25 mg, 5 mg ose 40 mg enalapril maleat një herë në ditë. Zvogëlimi i tensionit të gjakut është varur nga doza; efekti ka qenë në përputhshmëri në të gjitha nëngrupet (mosha, faza e Tanerit, gjinia, rasa). Rezultatet e studimit tregojnë dozën më të ulët, 0,625 mg dhe 1,25 mg, që i përgjigjet mesatarisht 0,02 mg / kg në ditë, nuk ofrojnë efikasitet terapeutik. Doza maksimale ka qenë 0,58 mg / kg (40 mg) një herë në ditë. Profili i përvojës jo të volitshme te fëmijët nuk është dalluar nga ai që është vënë re te të rriturit.

5.2 Të dhënat farmakokinetike

Absorbimi

Enalapriili absorbohet shpejt nga trakti gastrointestinal, koncentrimi i serumit arrihet në intervalin prej një orë. Shkalla e absorbimit e enalaprilatit nga tableta enalapril për përdorim është rreth 60%. Ushqimi nuk ndikon në absorbim. Pas absorbimit, enalapriili hidrolizohet shpejt dhe gjerësisht në enalaprilat inhibitor ACE potent. Koncentrimi maksimal i enalaprilatit në serum paraqitet 4 orë pas përdorimit oral të enalaprilatit. Koha efektive për grumbullimin e enalaprilatit është 11 orë. Në personat me funksion normal renal, koncentrimet në gjendje stabile të enalaprilatit arrihen pas katër orëve nga koha e trajtimit.

Distribrimi

Brenda kufijve të koncentrimet terapeutik, 60% e enalaprilatit është i lidhur në serum me proteinës

Biotransformimi

Përveç konvertimit në enalaprilat, nuk ka dëshmi të metabolizmit të rëndësishëm të enalaprilatit.

Eliminimi

Sekretimi i enalaprilatit është kryesisht renal. Përbërësit bazë në urinë janë enalaprilati, në një sasi prej 40% të dozës së përdorur dhe enalapriili i pandryshuar (rreth 20%).

Dëmtimi i veshkëve

Ekspozimi i enalapril dhe enalaprilatit rritet në pacientët me pamjaftueshmëri të veshkëve. Te pacientët me pamjaftueshmëri të butë ose të moderuar të veshkëve (klirensi i kreatininës rreth 0,6 deri 1 ml/s), AUC enalaprilat në gjendje të barazpeshës ka përmbajtur rreth dy herë më shumë sa në pacientët me funksion normal renal pas përdorimit të medikamentit në një dozë prej 5 mg një herë në ditë. Në dëmtime të rënda të veshkëve (klirensi i kreatininës prej $\leq 0,5 \text{ ml/s}$), AUC është rritur rreth 8 herë. Gjysmë-jeta e eliminimit të enalaprilatit pas dozave të shumta të enalapril maleat ka qenë e zgjeruar në atë shkallë të pamjaftueshmërisë së veshkëve, ndërsa koha për të arritur gjendjen e barazpeshës ka qenë e ngadalsuar (shih seksionin 4.2).

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Enalaprilat mund të eliminohet nga qarkullimi me hemodializë. Klirensi i dializës së enalaprilatit është 1,03 ml/s.

Popullata pediatrike

Është zhvilluar një hulumtim farmakokinetik i përdorimit të dozave të shumta në 40 pacient pediatrik hipertensiv meshkuj dhe femra të moshës prej 2 muaj deri 16 vjet, pas përdorimit oral të dozave të enalapril maleat prej 0,07 deri 0,14 mg/kg një herë në ditë. Nuk ka pasur dallime të mëdha në farmakokinetikën e enalaprilatit te fëmijët në krahasim me rezultatet e arritura në të rriturit. Këto të dhëna tregojnë një rritje të AUC (normalizuar sipas dozës në krahasim me peshën e trupit) me rritjen e moshës; Megjithatë, rritja e AUC nuk u vërejt kur të dhënat janë normalizuar për sipërfaqe trupore. Në gjendje të barazpeshës, gjysmë-jeta e eliminimit të enalaprilatit ka qenë 14 orë.

Gjdhënia

Pas një doze orale prej 20 mg në pesë gra të paslindjes, mesatarja e nivelit kulminant të enalaprilit në qumësht është 1,7 µg/l (shkalla 0,54 deri 5,9 µg/l) në 4 deri 6 orë pas dozës. Mesatarja e maksimumit të nivelit të enalaprilatit është 1,7 µg/l (shkalla 1,2 deri 2,3 µg/l); në periudhë prej 24orëve. Duke përdorur të dhënat e nivelit maksimal të qumështit, hyrja maksimale e vlerësuar e fëmiut që ushqehet vetëm me gji është rreth 0,16% nga doza e përshtatur për peshën trupore. Gruaja e cila ka marrë enalapril 10 mg në ditë në mënyrë orale gjatë 11 muajëve ka pasur nivel maksimal të enalaprilit në qumësht prej 2 µg/14 orë pas marrjes së dozës dhe piku i koncentrimit të enalaprilatit 0,75 µg/l rreth 9 orë pas dozimit. Sasia e përgjithshme e enalaprilatit e matur gjatë periudhës prej 24 orëve është 1,44 µg/l dhe 0,63 µg/l. Nivelet e enalaprilatit në qumësht janë të pavërejtshme (<0,2 µg/l) rreth 4 orë pas një doze të enalaprilit prej 5 mg te një nënë dhe 10 mg te dy nëna; koncentrimet e enalaprilit nuk janë të përcaktuara.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë e medikamentit

Studimet toksikologjike në kafshë të ndryshëm laboratorik tregojnë toksicitet të ulët të enalapril maleat dhe enalaprilatit pas një dhe më shumë dozave orale të përdorura në mënyrë intraperitoneale, subkutane dhe intravenoze. Dhënia e zgjatur e enalapril maleate tregon toksicitet të ulët edhe pse dozat e larta në hulumtime afatgjate mund të shkaktojnë ndryshime në funksionin dhe morfologjinë e veshkëve. Studimet mbi toksicitetin riprodhues kanë treguar se enalapriili nuk ka potencial teratogjen. Efektet e toksicitetit të fetusit të substances aktive janë vërejtur në disa laboratore të llojeve të kafshëve. Në testet *in vivo* dhe *in vitro* enalapril maleate dhe enalaprilati nuk kanë pasur efekt mutagjen. Nuk janë vërejtur efekte karcionogjene të substances aktive.

6. TË DHËNAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

tabletat 5 mg:

monohidrat laktoze
celulozë hidroksipropil (E463)
amidon misri
karbonat hidrogjen natrium
talk (E553b)
stearat magnezi (E470b)

tabletat 10 mg dhe 20 mg:

monohidrat laktoze
amidon misri
karbonat hidrogjen natrium

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

talk (E553b)
 stearat magnezi (E470b)
 oksidi i kuq i hekurit (E172)
 oksidi i verdhë i hekurit (E172) – vetëm te tabletat prej 20 mg

6.2 Mospërputhja

Nuk janë të njohura.

6.3 Afati i përdorimit

3 vite

6.4 Masa të veçanta për ruajtje

Të ruhet në temperaturë deri në 25°C.
 Të ruhet në paketim origjinal që të mbrohet nga lagështia.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e ambalazhit

Blister (Alu foli, OPA/Alu/PVC foli): 20 tableta (2 blistera prej 10 tabletave), në kuti.

6.6 Masa të veçanta të kujdesit para gjuajtjes

Nuk ka kërkesa të veçanta për gjuajtje.
 Secili product i papërdorur hudhet në pajtueshmëri me rregullat ekzistuese.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

PMA 008/16/11/2016, PMA 009/16/11/2016, PMA 010/16/11/2016

9. DATA E AUTORIZIMIT/RIPËRTËRITJES SË AUTORIZIMIT

Enap 5 mg: 04/12/2008, 16/11/2016
 Enap 10 mg: 04/12/2008, 16/11/2016
 Enap 20 mg: 04/12/2008, 16/11/2016

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

04/2020