

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratiesnelheid, Scr = serumcreatinine

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Kelly JG ea. Pharmacokinetics of enalapril in normal subjects and patients with renal impairment. Br J Clin Pharmac 1986;21:63-9. Eerder gepubliceerd als: Kelly J ea. Chronic dose pharmacokinetics of enalapril in renal impairment. Proceedings of the BPS, 10-12 April, 1985: 264P-5P.	3	Cmax en tmax van enalapriilaat nemen toe bij afname nierfunctie. Er is een significante lineaire relatie tussen de renale eliminatie van enalapriilaat en GFR. Onderzoek met 6 gezonde personen, 6 personen met GFR 31-80 ml/min/1.73m ² , 7 personen met GFR 10-30 ml/min/1.73m ² en 5 personen met Clcr < 10 ml/min/1.73m ² na 1-malig 10 mg oraal. In een multiple dose studie krijgen 6 personen met GFR < 29 ml/min/1.73m ² gedurende 7 dagen 2.5 mg per dag en gezonde personen 10 mg. Ook hierbij wordt een langzamere eliminatie waargenomen bij verminderde nierfunctie.	"Minimal dosage alteration would appear necessary until GFR values falls below 30-40 ml/min/1.73m ² . GFR values of 30 ml/min/1.73m ² and less however, represent conditions where handling of enalaprilat changes rapidly. It is for these values and certainly for values below 10 ml/min/1.73m ² that dosage reduction should be considered to avoid administration of amounts of drug in excess of that required for therapeutic effects."
Lowenthal DT ea. The effect of renal function on enalapril kinetics. Clin Pharmacol Ther 1985;38:661-6.	3	Toename AUC0-48 enalapriilaat van 409±96 uur bij 10 personen met Clcr 123±28 ml/min naar 1986±1430 uur bij 9 personen met Clcr 32±20 ml/min na 1-malig 10 mg enalapril oraal.	"for blood pressure control, lower doses or less frequent dosing of enalapril maleate may be indicated for patients with renal insufficiency than for those with normal renal function." Bij 10 dialysepatiënten is de AUC0-6uur significant lager tijdens dialyse in vergelijking met een periode zonder dialyse.
Hersh AD ea. Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics of enalapril in hypertensive patients with varying renal function. J Card Pharmacol 1996;27:7-11.	4	Toename AUC0-24, Cmax en tmax enalapriilaat na 1-malig 20 mg oraal en na 20 mg 1x per dag gedurende 7 dagen AUC0-24 (ng/ml/h) na 7 dagen gebruik van 691.98±215.09 bij normale nierfunctie (n=6) naar 704.09±197.17 bij GFR 52.5-72.9 ml/min/1.73m ² (n=6) en 3772.33±2679.0 bij GFR 32.7-41.3 ml/min/1.73m ² (n=6). Cmax (ng/ml) van 78.83±26.74 naar resp. 84.0±21.25 resp. 208.17±139.59 tmax (h) van 5.17±1.83 naar resp. 3.33±0.82 resp. 8.0±2.19.	Values of t _{1/2} for enalaprilat could not be calculated because of its complex multicomponent terminal plasma concentration-time relationships.
Oguchi H ea. Pharmacokinetics of temocapril and enalapril in patients with various degrees of renal insufficiency. Clin Pharmacokinet 1993;24:421-7.	3	Toename AUC0-48 van enalapriilaat van 86.9±11.1 µg/l.h bij 6 personen met normale nierfunctie naar 347.0±44.7 µg/l.h bij Clcr 50.2±3.2 ml/min/1.73m ² (n=6), resp. 1172.1±227.4 µg/l.h bij Clcr 10.3±2.5 ml/min/1.73m ² (n=6) na 1-malig 5 mg enalapril oraal.	
Fruncillo RJ ea. Disposition of enalapril and enalaprilat in renal insufficiency Kidney Int 1987;31(suppl 20):S117-22	3	Toename AUC0-24 (ng/h/ml) na 5 mg 1x per dag gedurende 11 dagen van 177±89 bij normale nierfunctie (n=6) naar 383±203 bij Clcr 60-43 ml/min en 1365±582 bij Clcr 23-10 ml/min (n=6).	

Shionoiri H ea. Blood concentration and urinary excretion of enalapril in patients with chronic renal failure. Jap J Nephrol 1985;27:1291-7.	2	Toename AUC0-24 enalapriilaat van 413.9 ng·hr/ml bij 17 hypertensiepatiënten met normale nierfunctie naar 1709.7 ng·hr/ml bij 5 patiënten met verminderde nierfunctie (Scr 5.16±1.5 mg/dl) na 1-malig 10 mg enalapril oraal.	Omrekening: Scr 5.16 mg/dl = Clcr 14 ml/min/1.73m ²
Greenbaum R ea. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. Br J Clin Pharmacol 2000;49:23-31.	2	Enalapriilaat cumuleert bij 12 personen met Clcr 7.0-28.9 ml/min (mediaan 21.6) na 2.5 mg 1x per dag oraal gedurende 10 dagen. AUC op dag 1: 392 ng/ml·uur, op dag 10: 767 ng/ml·uur.	
SPC Renitec 12-5-2004.	0	Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enalapril en enalapriilaat verhoogd. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (Clcr 40-60 ml/min) was de AUC van enalapriilaat in de steady state na 5 mg 1x per dag ong. 2x zo hoog als bij patiënten met normale nierfunctie. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (Clcr ≤ 30 ml/min) was AUC ongeveer 8x hoger. De effectieve t _{1/2} enalapriilaat na herhaalde doses enalaprilmaleaat is bij deze mate van nierinsufficiëntie verlengd en de tijd tot steady state is vertraagd.	Clcr 30-80 ml/min: start 5-10 mg/dag Clcr 10-30 ml/min: start 2.5 mg/dag Clcr ≤ 10 ml/min: start 2.5 mg op dialysedagen Over het algemeen dienen de intervallen tussen de toedieningen te worden verlengd en/of dient de dosering te worden verlaagd. Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie worden verwijderd.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Werkgroep 6-1-2015: controlemomenten creatinine- en kaliumspiegel: binnen 2 weken na start en vervolgens ten minste 1x per jaar (afhankelijk van de klinische conditie van de patiënt)

Clcr < 10 ml/min:

- Kelly JG ea. Pharmacokinetics of lisinopril, enalapril and enalaprilat in renal failure: effects of haemodialysis. Br J Clin Pharmacol 1988;26:781-6. Dagelijks 2.5 mg enalapril oraal geeft hoge plasmaconcentraties van enalapriilaat bij 6 dialysepatiënten. Hemodialyse beïnvloedt deze concentratie. Plasmaconcentraties van enalapril lijken niet te cumuleren. De hemodialyseplasmaklaring van enalapril is niet te bepalen.
- Bailey RR ea. Dosing regimens of captopril and enalapril in elderly patients and those with renal insufficiency. NZ Med J 1987;100:695. Aanbevolen doses: Clcr > 80 ml/min: 5-10 mg start, max. 30 mg/24 uur; Clcr 51-80 ml/min: 5 mg start, max. 20 mg/24 uur, Clcr 21-50 ml/min: 2.5-5 mg start, max. 10 mg/24 uur, Clcr 11-20 ml/min: 2.5 mg start, max. 5 mg/24 uur, Clcr <11 ml/min: 2.5 mg start, max. 2.5 mg/24 uur.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	6 januari 2015