

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ENAP 5 mg tableta
 ENAP 10 mg tableta
 ENAP 20 mg tableta
enalapril maleat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg, 10 mg ili 20 mg enalapril maleata, što odgovara 1,9 mg, 3,8 mg, 7,6 mg ili 15,3 mg enalapрила.

Pomoćna supstanca:

	<i>tablete po 5 mg</i>	tablete po 10 mg	tablete po 20 mg
laktoza	<i>123,3 mg</i>	118,4 mg	111,9 mg

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

5 mg: bijele boje, okrugle, ravne, s razdjelnim urezom na jednoj strani. Tableta se može dijeliti na jednake polovine.

10 mg: crveno-smeđe, okrugle, ravne, s razdjelnim urezom na jednoj strani. Razdjelni urez nije namijenjen dijeljenju tablete za lakše gutanje niti za dijeljenje na jednake doze.

20 mg: svijetlo narančaste boje, okrugle, ravne, s razdjelnim urezom na jednoj strani. Razdjelni urez nije namijenjen dijeljenju tablete za lakše gutanje niti za dijeljenje na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje:

- hipertenzije,
- srčanog popuštanja.

Sprečavanje:

- simptomatskog srčanog popuštanja,
- koronarnih ishemičnih događaja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Uzimanje hrane ne utječe na apsorpciju Enapa.

Doza treba biti određena individualno, u skladu s bolesnikovim profilom (vidjeti dio 4.4) i odgovorom krvnog tlaka.

Hipertenzija

Početna doza koja je ovisna o stepenu hipertenzije i bolesnikova stanja je od 5 do 20 mg. Bolesnik neka uzima lijek jedanput na dan. Preporučena početna doza za bolesnike s blagom hipertenzijom je od 5 do 10 mg na dan. Kod bolesnika s jako aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (npr. renovaskularna hipertenzija, manjak vode i/ili soli u tijelu, srčano popuštanje ili teška hipertenzija) može se na početku liječenja prekomjerno sniziti krvni pritisak. Preporučena početna doza za njih je 5 mg ili manje, a liječenje započinjemo pod ljekarskim nadzorom. Liječenje velikim dozama diuretika prije početka liječenja enalaprilom može uzrokovati smanjivanje količine tekućine u krvotoku i povećati rizik za hipotenziju. Preporučena početna doza za te bolesnike je 5 mg ili manje. Ako je moguće, liječenje diuretikom treba prekinuti dva do tri dana prije početka liječenja enalaprilom. Tokom liječenja preporučujemo praćenje bubrežne funkcije i koncentracije kalija u serumu.

Uobičajena doza održavanja je 20 mg jedanput na dan. Najveća dnevna doza održavanja je 40 mg.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Srčano popuštanje/asimptomatska disfunkcija lijeve klijetke

Početna doza enalapril maleata za bolesnike sa simptomatskim srčanim popuštanjem ili asimptomatskim oštećenjem funkcije lijeve klijetke je 2,5 mg jedanput na dan. Potrebno je brižno pratiti početni učinak lijeka na krvni pritisak.

Enalapril maleat se obično primjenjuje za liječenje simptomatskog srčanog popuštanja u kombinaciji s diureticima i blokatorima beta-receptora, te ako je to adekvatno također s glikozidima digitalisa.

Bolesnicima koji nemaju simptomatsku hipotenziju i bolesnicima kod kojih je simptomatska hipotenzija tokom početnog liječenja srčanog popuštanja uspješno otklonjena, doza se postepeno povećava do uobičajene doze održavanja od 20 mg jedanput na dan ili podijeljena na dva dijela (ovisno o tome kako bolesnik reaguje na liječenje).

Preporučujemo da se doza povećava postepeno (titrira) u razmacima od dvije do četiri sedmice. Najveća dnevna doza je 40 mg, podijeljena na dva dijela.

Tablica 1: Preporučeno postupno povećavanje doza enalapril maleata kod bolesnika sa srčanim popuštanjem ili asimptomatskim oštećenjem funkcije lijeve klijetke

<i>Sedmica</i>	<i>Doza u mg na dan</i>
1. sedmica	1. do 3. dan: 2,5 mg na dan* u jednoj dozi 4. do 7. dan: 5 mg na dan, podijeljena u dvije doze
2. sedmica	10 mg jedanput na dan ili podijeljena na dvije doze
3. i 4. sedmica	20 mg jedanput na dan ili podijeljena na dvije doze

*Poseban oprez je potreban kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i kod bolesnika koji uzimaju diuretike (pogledajte poglavlje 4.4).

Prije početka liječenja enalapril maleatom i tokom liječenja potrebno je brižno pratiti krvni pritisak i bubrežnu funkciju (pogledajte poglavlje 4.4), jer su izvještavali o hipotenziji te također (iako rijetko) o posljedičnom zatajivanju bubrega. Bolesnicima koji uzimaju diuretike dozu treba, ako je moguće, smanjiti prije početka liječenja enalaprilom. Pojava hipotenzije na početku liječenja enalaprilom ne znači da će se pojaviti i tokom dugotrajnog liječenja i ne sprečava daljnju upotrebu lijeka. Tokom liječenja treba pratiti bubrežnu funkciju i serumsku koncentraciju kalija.

Doziranje kod oštećene funkcije bubrega

Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom neka razmaci između pojedinih doza enalapрила budu duži i/ili doze manje.

Tablica 2: Doziranje kod bubrežne insuficijencije

Klirens kreatinina	Početna doza enalapril maleata u mg na dan
klirens kreatinina između 0,5 i 1,33 ml/s	5 do 10 mg
klirens kreatinina između 0,16 i 0,5 ml/s	2,5 mg
klirens kreatinina 0,16 ml/s ili manji	2,5 mg na dan dijalize*

*Pogledajte poglavlje 4.4. Enalaprilat se tokom dijalize izlučuje iz tijela. U onim danima kad bolesnici nemaju dijalize, dozu treba prilagoditi njihovu krvnom pritisku.

Primjena kod starijih bolesnika

Doziranje enalapрила kod starijih bolesnika treba prilagoditi funkciji njihovih bubrega (pogledajte poglavlje 4.4).

Primjena kod djece

Iskustva iz kliničkih istraživanja o upotrebi enalapril maleata kod djece s hipertenzijom su ograničena (pogledajte poglavlja 4.4, 5.1 i 5.2).

Doza za bolesnike koji mogu progutati tabletu neka bude prilagođena pojedincu i njegovu odgovoru na liječenje. Za bolesnike s tjelesnom masom od 20 do 50 kg preporučena početna doza je 2,5 mg

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

enalapril maleata na dan, a za bolesnike s tjelesnom masom od 50 kg i više 5 mg enalapril maleata jedanput na dan. Doziranje prilagođavamo uzimajući u obzir bolesnikove potrebe. Najveća preporučena doza enalapril maleata za bolesnike s tjelesnom masom od 20 do 50 kg je 20 mg na dan, a za bolesnike s tjelesnom masom od 50 kg i više 40 mg enalapril maleata na dan (pogledajte poglavlje 4.4).

Enalapril maleat ne preporučujemo za liječenje novorođenčadi i djece s glomerularnom filtracijom, manjom od 0,5 ml/s/1,73 m², jer o liječenje tih bolesnika nema nikakvih podataka.

Način primjene

Oralna primjena

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na enalapril i bilo koju pomoćnu supstancu ili na druge inhibitore konvertaze angiotenzina (ACE-inhibitore).

Anamneza o angioedemu nakon uzimanja drugih ACE-inhibitora.

Urođeni ili idiopatski angioedem.

Drugo ili treće tromjesečje trudnoće (pogledajte poglavlja 4.4 i 4.6).

Istovremena primjena Enapa s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Istovremena primjena sa sakubitril/valsartan terapijom. Enap se ne smije uključiti prije nego prođe 36 sati od primjene posljednje doze sakubitril/valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se kod bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom pojavljuje rijetko. Češća je kod bolesnika s hipertenzijom koji su u stanju hipovolemije npr. zbog liječenja diureticima, neslane dijete, dijalize, proljeva ili povraćanja (pogledajte poglavlja 4.5 i 4.8).

Simptomatska hipotenzija se može pojaviti kod bolesnika sa srčanim popuštanjem i može biti povezana s oštećenjem bubrežne funkcije. Češće se pojavljuje kod bolesnika s težim srčanim popuštanjem koji uzimaju velike doze diuretika Henleove petlje, s hiponatrijemijom ili s narušenom bubrežnom funkcijom. Te bolesnike treba nadzirati na početku liječenja i kod promjene doze enalapрила i/ili diuretika. Isto tako treba nadzirati bolesnike s ishemičnom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti. Preveliko smanjivanje krvnog pritiska kod tih bolesnika može uzrokovati srčani infarkt ili moždanu kap.

Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba položiti vodoravno, s niskim uzglavljem, te mu po potrebi povećati volumen plazme infuzijom 0,9-postotne otopine natrij klorida. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za liječenje enalaprilom. Nakon što su pritisak i volumen plazme normalizirani, bolesnici obično dobro podnose daljnje doze.

Kod nekih bolesnika sa srčanim popuštanjem koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, tokom liječenja enalaprilom može se dodatno sniziti krvni pritisak. Ovaj učinak je očekivan i obično zbog njega nije potrebno prekinuti liječenje. Postane li hipotenzija simptomatska, potrebno je smanjiti dozu i/ili prekinuti liječenje diuretikom i/ili enalaprilom.

Suženje aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

Kao sve vazodilatatore, tako i ACE-inhibitore treba posebno oprezno primjenjivati kod bolesnika s blokadom u istisnoj frakciji lijeve klijetke. Treba ih izbjegavati i kod kardiogenog šoka i hemodinamski značajne blokade u istisnoj frakciji lijeve klijetke.

Oštećena bubrežna funkcija

Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina manji od 1,33 ml/s) dozu treba prilagoditi klirensu kreatinina (pogledajte poglavlje 4.2) i tek tada reakciji na liječenje. Redovito treba pratiti serumske koncentracije kreatinina i kalija.

Kod bolesnika s teškim srčanim popuštanjem ili već postojećom bolesti bubrega, uključujući suženje bubrežne arterije, može se tokom liječenja enalaprilom pojaviti zatajivanje bubrega. Ako je pravodobno ustanovljeno i liječenje je adekvatno, obično je reverzibilno.

Kod nekih bolesnika bez očite preegzistentne bubrežne bolesti koji su uzimali enalapril istovremeno s diuretikom, malo i prolazno povećale su se serumske koncentracije mokraćevine i kreatinina. U tom slučaju treba smanjiti dozu ACE-inhibitora ili ukinuti diuretik ili napraviti oboje. Kod toga treba također

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

uzeti u obzir mogućnost suženja bubrežne arterije (pogledajte poglavlje 4.4 *Renovaskularna hipertenzija*).

Renovaskularna hipertenzija

Rizik za hipotenziju i oštećenje bubrežne funkcije tokom liječenja ACE-inhibitorima povećano je kod bolesnika s obostranim suženjem bubrežnih arterija ili suženjem arterije solitarnog bubrega. Bubrežna funkcija može se pogoršati već kod malih promjena serumskih koncentracija kreatinina. Te bolesnike treba na početku liječenja nadzirati, a liječenje započeti malom dozom, dozu oprezno povećavati i tokom liječenja pratiti funkciju bubrega.

Presadivanje bubrega

Zbog pomanjkanja iskustava u liječenju enalaprilom, bolesnicima kojima su prije kratkog vremena presadili bubreg ne preporučujemo enalapril.

Oštećena funkcija jetre

Tokom liječenja ACE-inhibitorima rijetko se pojavljuje sindrom koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje u fulminantnu jetrenu nekrozu i (ponekad) smrt. Uzrok nastanka tog sindroma nije do kraja objašnjen.

Ako se tokom liječenja ACE-inhibitorima pojavi žutica ili se izrazito poveća aktivnost jetrenih enzima, liječenje ACE-inhibitorom treba odmah prekinuti i bolesnika brižno pratiti te po potrebi i liječiti.

Neutropenija/agranulocitoza

Izveštavali su o neutropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji i anemiji, koje su se pojavile za vrijeme liječenja ACE-inhibitorima. Kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom i bez drugih komplikacija rijetko opažamo neutropeniju. Enalapril treba veoma oprezno davati bolesnicima s kolagenskom krvožilnom bolesti (npr. sistemskim eritematoznim lupusom, sklerodermijom), za vrijeme istovremenog imunosupresivnog liječenja, liječenja alopurinolom ili prokainamidom ili kombinacijom tih dvaju, naročito ako je bubrežna funkcija već oštećena. Kod nekih bolesnika se mogu pojaviti ozbiljne infekcije koje ponekad ne reagiraju na intenzivno antibiotsko liječenje. Tokom liječenja takvih bolesnika enalaprilom, povremeno treba pratiti broj leukocita. Bolesnike treba upozoriti da se jave ljekaru ako se pojavi bilo kakav znak infekcije.

Preosjetljivost/angioedem

Tokom liječenja ACE-inhibitorima, uključujući enalapril, rijetko se pojavljuje angioedem lica, udova, usana, jezika, glasnice i/ili grla. Može se to dogoditi bilo kada tokom liječenja. Ako se pojavi angioedem, liječenje odmah prekidamo i nadziremo bolesnikovo stanje, dok ne iščeznu svi simptomi. Bolesnika se može otpustiti tek kad iščeznu svi simptomi.

Čak i u slučajevima kad otekline zahvati samo jezik, a kod toga nema nikakvih teškoća s disanjem, bilo bi potrebno dulje praćenje bolesnika jer nije nužno da će liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima biti dovoljno.

Veoma rijetko su izvještavali o smrtnim ishodima zbog angioedema u obliku edema grla ili jezika. Kod bolesnika kod kojih angioedem zahvati jezik, glasnice ili grlo, vjerojatno je da će doći do blokade dišnih putova, naročito ako je bolesnik u prošlosti imao operaciju na dišnim putovima. Kad su zahvaćeni jezik, glasnice ili grlo i kad je vrlo vjerojatno da će doći do blokade dišnih putova, odmah treba započeti odgovarajućim liječenjem koje može obuhvatiti supkutano davanje otopine adrenalina u omjeru 1 : 1000 (0,3 do 0,5 ml) te osigurati prohodnost dišnih putova.

Angioedem je češći kod bolesnika crne rase koji uzimaju ACE-inhibitore, nego kod bolesnika drugih rasa.

Kod bolesnika s angioneurotskim edemom u anamnezi koji nije povezan s upotrebom ACE-inhibitora, tokom liječenja ACE-inhibitorima povećava se opasnost da će se pojaviti (pogledajte poglavlje 4.3).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindicirana zbog rizika od angioedema. Terapija sa sakubitril/valsartanom se ne smije započeti prije nego prođe 36 sati od primjene posljednje doze enalapрила (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.5).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa racecadotrilom, mTOR inhibitorima (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva i jezika, sa ili bez respiratornog pogoršanja) (vidjeti poglavlje 4.5). Oprez je potreban prilikom započinjanja sa racecadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, tamsirolmus) i vildagliptinom kod pacijenata koji već uzimaju ACE inhibitor.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije

Kod bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore mogu se za vrijeme desenzibilizacije na otrov ose i pčele rijetko pojaviti smrtno opasne, alergiji slične (anafilaktoidne) reakcije. Izbjegavamo ih tako da prije svake desenzibilizacije privremeno ukinemo ACE-inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL-afereze

Kod bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitor mogu se za vrijeme liječenja aferezom lipoproteina male gustoće (LDL) dekstran sulfatom pojaviti smrtno opasne, alergiji slične (anafilaktoidne) reakcije. Izbjegavamo ih tako da prije svake afereze privremeno ukinemo ACE-inhibitor.

Bolesnici koji se liječe hemodijalizom

Izveštavali su o alergiji sličnim (anafilaktoidnim) reakcijama preosjetljivosti kod bolesnika koji se liječe hemodijalizom s visokoprotočnim membranama (npr. AN 69) i istovremeno ACE-inhibitorima. Ako je potrebna hemodijaliza, najprije treba prijeći na lijek iz druge skupine, prikladan za određenu indikaciju ili upotrijebiti drugačiju dijaliznu membranu.

Hipoglikemija

Kod bolesnika sa šećernom bolesti koji se liječe peroralnim antidijabeticima ili inzulinom, u prvih nekoliko mjeseci istovremenog liječenja ACE-inhibitorima treba brižno pratiti koncentraciju šećera u krvi (pogledajte poglavlje 4.5).

Kašalj

Za vrijeme liječenja ACE-inhibitorima može se pojaviti uporan, suh, neproduktivan kašalj koji nakon prekida liječenja nestane. Treba ga uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Kirurgija/anestezija

Kod bolesnika nakon većeg hirurškog zahvata i kod bolesnika koji su tokom anestezije dobivali sredstvo koje uzrokuje hipotenziju, enalapril može zbog kompenzacijskog oslobađanja renina blokirati tvorbu angiotenzina II. Hipotenziju, koja je po liječničkoj ocjeni posljedica opisanog mehanizma, možemo izliječiti tako da povećamo količinu tekućine u krvotoku.

Hiperkalijemija

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Faktori rizika za razvoj hiperkalijemije su zatajivanje bubrega, hipoaldosteronizam, pogoršanje bubrežnog rada, starost (više od 70 godina), šećerna bolest, događaji u međuvremenu, naročito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza i istovremena upotreba diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), uzimanje dodataka kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij ili uzimanje drugih lijekova koji uzrokuju povećane serumske koncentracije kalija (npr. Heparin, trimetoprim ili co-trimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol i posebno antagonisti aldosterona ili blokatori receptora angiotenzina). Upotreba dodataka kalija, nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij ili diuretika koji štede kalij, naročito kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vodi do znatnog povećanja serumske koncentracije kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtno opasne aritmije. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzin receptora trebaju se oprezno primjenjivati u bolesnika koji primaju ACE inhibitore, a serumski kalij i bubrežnu funkciju treba se pratiti (pogledajte poglavlje 4.5).

Litij

Istovremeno uzimanje litija i enalapрила općenito nije preporučeno (pogledajte poglavlje 4.5).

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Primjena kod djece

Iskustva o djelotvornosti i neškodljivosti enalapрила kod djece s hipertenzijom, starijih od 6 godina, su ograničena, a iskustava s liječenjem kod drugih indikacija nema. Raspoloživi farmakokinetički podaci za djecu stariju od 2 mjeseca su ograničeni (pogledajte poglavlja 4.2, 5.1 i 5.2). Kod djece preporučujemo enalapril samo za liječenje hipertenzije.

Enalapril ne preporučujemo za liječenje novorođenčadi i djece s glomerularnom filtracijom manjom od 0,5 ml/s/1,73 m² jer o liječenju tih skupina bolesnika nema nikakvih podataka.

Trudnoća i dojenje

Liječenje ACE-inhibitorima ne smijemo započeti tokom trudnoće. Kod bolesnica koje planiraju trudnoću, potrebno je što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s uhodanim profilom neškodljivosti za primjenu u trudnoći; osim ako se ocijeni da je daljnje liječenje ACE-inhibitorima nužno. Nakon potvrđene trudnoće, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je prikladno, započeti alternativno liječenje (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.6).

Etničke razlike

Kao svi ACE-inhibitori, enalapril je u snižavanju krvnog pritiska kod crnaca manje djelotvoran nego kod bolesnika drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja s malom koncentracijom renina u crnoj populaciji s hipertenzijom.

Lijek Enap sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili zamjene soli koje sadrže kalij

Iako kalijum u serumu obično ostaje unutar normalnih granica, hiperkalemija se može pojaviti u nekih bolesnika liječenih enalaprilom. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadržavaju kalij mogu uzrokovati hiperkalijemiju. Također treba biti oprezan kada se enalapril istovremeno primjenjuje s drugim sredstvima koja povećavaju serumski kalij, poput trimetoprima i kotrimoksazola (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Stoga se kombinacija enalapрила sa gore spomenutim lijekovima ne preporučuje. Kad je istovremena upotreba nabrojanih stvari potrebna zbog hipokalijemije, potrebno ih je primjenjivati veoma oprezno i često provjeravati serumsku koncentraciju kalija (pogledajte poglavlje 4.4).

Diuretici (tiazidni ili diuretici Henleove petlje)

Prethodno liječenje velikim dozama diuretika prije početka liječenja enalaprilom može uzrokovati smanjivanje količine tekućine u krvotoku i povećati rizik od prekomjerne hipotenzije (pogledajte poglavlje 4.4). Ovaj učinak možemo smanjiti tako da ukinemo diuretik, povećamo unos soli i tekućine ili započnemo liječenje malom dozom enalapрила.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Istovremeno uzimanje enalapрила i drugog antihipertenzivnog lijeka može povećati antihipertenzivni učinak enalapрила. Istovremeno uzimanje nitroglicerina, drugih nitrata ili drugih vazodilatacijskih lijekova može dodatno sniziti krvni pritisak.

Litij

Izveštavali su o prolaznom povećanju koncentracije litija u serumu i njegovih toksičnih učinaka za vrijeme istovremenog liječenja ACE-inhibitorima. Tokom istovremenog uzimanja ACE-inhibitora i tiazidnih diuretika može se dodatno povećati koncentracija litija u serumu i time opasnost njegovih toksičnih učinaka. Istovremeno uzimanje enalapрила i litija nije preporučeno. Ako se pokaže da liječenje tom kombinacijom ne možemo izbjeći, potrebno je brižno pratiti koncentraciju litija u serumu (pogledajte poglavlje 4.4).

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetici/narkotici

Kod istovremenog uzimanja ACE-inhibitora i određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika može se pojaviti dodatno snižavanje krvnog pritiska (pogledajte poglavlje 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi

(NSAID), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (COX-2)

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (COX-2) mogu smanjiti učinak diuretika i drugih antihipertenzivnih lijekova. Stoga NSAID, uključujući selektivne inhibitore COX-2, mogu smanjiti antihipertenzivni učinak antagonista angiotenzin II-receptora i ACE inhibitora.

Opazili su aditivni učinak nesteroidnih antireumatika (uključujući inhibitore COX-2) i ACE-inhibitora na povećanje koncentracije kalija u serumu, što može utjecati na pogoršanu funkciju bubrega. Taj učinak je većinom reverzibilan. Akutno bubrežno zatajivanje je rijetko, pojavljuje se prije svega kod bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom (kao što su stariji bolesnici ili bolesnici s teškom hipovolemijom, uključujući one koji dobivaju diuretike). Bolesnicima moramo davati dovoljno tekućine i razmisliti o praćenju bubrežne funkcije uz uvođenje istovremenog liječenja i zatim u redovitim razmacima.

Zlato

Kod bolesnika koji su istovremeno uzimali zlato u parenteralnom obliku (natrij aurotiomalat) i ACE-inhibitore, uključujući enalapril, rijetko su izveštavali o nitroidnim reakcijama (simptomi uključuju crvenjenje, mučnina, povraćanje i hipotenziju).

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindicirana, jer to povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Istovremena primjena ACE inhibitora s racecadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika za angioedem (vidjeti dio 4.4).

Ciklosporin

Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primjene ACE inhibitora s ciklosporinom. Preporučuje se praćenje serumskog kalija.

Heparin

Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primjene ACE inhibitora s heparinom. Preporučuje se praćenje serumskog kalija.

Antidijabetici

Epidemiološka istraživanja pokazala su da istovremeno uzimanje ACE-inhibitora i antidiabetičkih lijekova (inzulina ili peroralnih antidijabetika) može uzrokovati pojačani učinak na sniženje glukoze u krvi s rizikom hipoglikemije. Čini se da je veća vjerojatnost da dođe do ove pojave.. u prvim sedmicama istovremenog liječenja i kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Alkohol

Alkohol povećava hipotenzivni učinak ACE-inhibitora.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Simpatikomimetici

Simpatikomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno djelovanje ACE-inhibitora.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i blokatori beta-receptora

Istovremeno liječenje enalaprilom i acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), trombolitika i blokatora beta-receptora je neškodljivo.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcije provedena su samo kod odraslih.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba ACE-inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće nije preporučljiva (pogledajte poglavlje 4.4). Upotreba ACE-inhibitora je kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Iako epidemiološki podaci nisu pokazali teratogeni učinak kod trudnica koje su u prvom tromjesečju trudnoće bile izložene ACE-inhibitorima, malo povećanje rizika nije moguće isključiti. Kod bolesnica koje planiraju trudnoću treba što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s uhodanim profilom neškodljivosti za primjenu u trudnoći; osim ako se ocijeni da je daljnje liječenje ACE-inhibitorima nužno.

Nakon potvrđene trudnoće, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je to prikladno, započeti alternativno liječenje.

Poznato je da izloženost ACE-inhibitorima u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može uzrokovati fetotoksične učinke kod čovjeka (smanjeni rad bubrega, oligohidramnija, kasnije okoštavanje lubanje) i toksične učinke kod novorođenčeta (bubrežno zatajivanje, hipotenzija, hiperkalijemija) (pogledajte poglavlje 5.3). Došlo je do maternalnog oligohidramniona, koji vjerojatno znači smanjenu fetalnu funkciju bubrega te može dovesti do kontraktura udova, kraniofacijalnih deformacija i razvoja hipoplastičnih pluća.

Kod izloženosti ACE-inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće preporučuje se ultrazvučni pregled lubanje i funkcije bubrega.

Djecu majki koje su uzimale ACE-inhibitore treba pažljivo pratiti jer se kod njih može pojaviti hipotenzija (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Dojenje

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju veoma niske koncentracije u majčinu mlijeku (pogledajte poglavlje 5.2). Iako se čini da te koncentracije nisu klinički značajne, kod nedonoščadi i u prvih nekoliko tjedana nakon porođaja ne preporučujemo upotrebu lijeka Enapa za vrijeme dojenja zbog pretpostavljenog rizika za kardiovaskularne učinke i učinke na bubrege te zbog pomanjkanja kliničkih iskustava. Kad je dijete u starijoj dobi možemo razmisliti o upotrebi lijeka Enapa kod dojilje, ako je takvo liječenje nužno i ako dijete pratimo zbog mogućih nuspojava.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Potrebno je uzeti u obzir da se povremeno mogu javiti omamljenost ili iscrpljenost koji mogu uticati na bolesnikovu sposobnost za vožnju motornog vozila ili rad na mašinama.

4.8. Nuspojave

Nuspojave koje se mogu javiti tokom liječenja Enapom razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česte ($\geq 1/10$),
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- veoma rijetke ($< 1/10.000$),

U razvrstavanju učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava po pojedinim organskim sistemima:

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

	Veoma česte	Česte	Manje česte	Rijetke	Veoma rijetke	Nepoznata učestalost
Bolesti krvi i limfnog sistema			anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku)	neutropenija, hipohemoglobinemija, smanjeni hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoz a, depresija koštane moždine, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti		
Bolesti endokrinog sistema						sindrom neadekvatnog izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i prehrane			hipoglikemija (pogledajte poglavlje 4.4)			
Psihijatrijski poremećaji		depresija	smušenost, nesanica, nervoza,	neobični snovi, poremećaji spavanja		
Poremećaji nervnog sistema	omaglica	sinkopa promjena osjeta okusa	pospanost, parestezija, vrtoglavica			
Očne bolesti	nejasan (zamagljen) vid					
Poremećaji uha i labirinta			zujanje u ušima			
Srčane bolesti		bol u prsima, poremećaji ritma, angina pectoris, tahikardija	palpitacije, miokardni infarkt* ili moždana kap, vjerojatno zbog prekomjerne hipotenzije kod ugroženih bolesnika (pogledajte poglavlje 4.4),			
Vaskularni poremećaji		hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju),	crvenilo ortostatska hipotenzija,	Raynaudov fenomen		
Bolesti dišnih organa, prsnog koša i	kašalj	dispneja	rinoreja, upaljeno grlo, hripanje,	plućni infiltrati, rinitis,		

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

medijastinalnog prostora			bronhospazam/ astma	alergijski alveolitis/eozi nofilna upala pluća		
Bolesti probavnih organa	mučnina	proljev, bolovi u trihu, promjena okusa	ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, zatvor, anoreksija, nadražen želudac, suha usta, peptički ulkus	stomatitis/afto zne ulceracije, glositis	angioe dem crijeva	
Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda				jetreno zatajivanje , hepatitis- hepatostanič ni ili kolestazni, hepatitis, uključujući nekrozu, kolestaza, uključujući žuticu		
Bolesti kože i potkožnog tkiva		osip, preosjetljivost/ angioedem: prijavljen je angioneurotski lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (pogledajte poglavlje 4.4)	znojenje, svrbež, urtikarija, čelavost	multiformni eritem, Stevens- Johnsonov sindrom, eksfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritrodermija, pogoršanje psorijaze		Prijavljen je kompleks simptoma koji može uključivati neke ili sve sljedeće simptome: vrućica, serozitis, vaskulitis, mijalgija/miozitis, artralgija/artritis, pozitivan ANA, povišena ESR, eozinofilija i leukocitoza. Mogu se pojaviti osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije.
Poremećaji mišićno-koštanog tkiva, vezivnog tkiva i kostiju			mišićni grčevi			
Bolesti mokraćnih organa			oštećena bubrežna funkcija, bubrežno zatajivanje, proteinurija	oligurija		

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Poremećaji reprodukcije i dojki			impotencija	ginekomastija		
Opšte teškoće i promjene na mjestu aplikacije	astenija	umor	opšta tjelesna oslabljenost, povišena tjelesna temperatura			
Pretrage		hiperkalijemija, povećana koncentracija kreatinina u serumu	povećana koncentracija mokraćevine u serumu, hiponatrijemija	povećana aktivnost jetrenih enzima, povećan bilirubin u serumu		

* Stepen učestalosti bio je usporediv sa stupnjem u skupinama koje su u kliničnim istraživanjima primale placebo, i u kontrolnim skupinama koje su primale ljekovitu aktivnu supstancu.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Podaci o prevelikom doziranju kod ljudi su ograničeni. Najvažniji znakovi upotrebe prevelike doze su izrazita hipotenzija, povezana s inhibicijom renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom, koja se pojavljuje šest sati nakon uzimanja tableta, i stupor. Simptomi primjene prevelike doze uključuju cirkulacijski šok, poremećaje elektrolitske ravnoteže, zatajivanje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omamljenost, uzbuđenost i kašalj. Nakon uzimanja 300 mg i 440 mg enalapрила, serumske vrijednosti enalaprilata su sto do dvijesto puta veće nego nakon uzimanja terapijskih doza.

Nakon uzimanja prevelike doze preporučeno je intravenozno infundiranje fiziološke otopine. Ako je na raspolaganju, korisno je i liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili katekolamina. Ako od uzimanja prevelike količine lijeka nije prošlo previše vremena, provodimo mjere za sprečavanje apsorpcije kao što su povraćanje, ispiranje želuca te davanje adsorbenata i natrij sulfata. Enalaprilat se može iz sistemskog krvotoka ukloniti hemodijalizom (pogledajte poglavlje 4.4). Bolesnicima s rezistentnom bradikardijom postavimo srčani elektrostimulator. Kod bolesnika treba redovito pratiti znakove života te serumske koncentracije elektrolita i kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ACE-inhibitori, jednokomponentni pripravci, ATC-šifra: C09AA02.

Enalapril maleat je maleatna so enalapрила, derivat dviju aminokiselina, i to L-alanina i L-prolina. Enzim ACE je peptidil dipeptidaza, koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II, a on povisuje krvni pritisak. Enalapril se nakon apsorpcije hidrolizira u enalaprilat koji inhibira ACE.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Posljedica inhibiranja ACE je smanjivanje plazmatske koncentracije angiotenzina II, što utječe na povećanje plazmatske reninske aktivnosti (zbog uklanjanja negativne povratne veze kod oslobađanja renina) i smanjivanje izlučivanja aldosterona. Budući da je konvertaza angiotenzina istovjetna s enzimom kinaza II, enalapril može također inhibirati razgrađivanje bradikina, koji je jak vazopresorni peptid. Terapeutska djelotvornost tog djelovanja još nije potpuno jasna.

Mehanizam djelovanja

Iako je mehanizam djelovanja pomoću kojeg enalapril snižava krvni pritisak vjerovatno inhibiranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, koji ima najvažniju ulogu u regulaciji krvnog pritiska, enalapril je djelotvoran antihipertenziv i kod bolesnika s malom vrijednosti renina.

Farmakodinamski učinci

Kod bolesnika s povišenim krvnim pritiskom koji uzimaju enalapril snizuje se krvni pritisak, mjereno sjedeći i stojeći, a brzina srčanog ritma se ne povećava.

Simptomatska ortostatska hipotenzija nije česta. Kod nekih bolesnika se krvni pritisak snizuje na optimalnu tazinu tek nakon više tjedana liječenja. Zbog naglog prestanka uzimanja enalapрила, krvni pritisak se ne povisuje brzo.

Djelotvorna inhibicija ACE obično se pojavljuje dva do četiri sata nakon peroralnog uzimanja pojedine doze enalapрила. Krvni pritisak se obično počinje snižavati u prvom satu, a najniži je kroz četiri do šest sati. Trajanje učinka ovisno je o dozi. Kod bolesnika koji su uzimali preporučene doze, antihipertenzivni i hemodinamski učinak trajali su barem 24 sata.

U istraživanjima hemodinamike s enalaprilom, kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom je smanjivanje krvnog pritiska pratilo smanjivanje perifernog arterijskog otpora i povećanje minutnog volumena srca, a srčani ritam se promijenio samo malo ili uopće ne. Tokom stalnog uzimanja enalapрила povećao se bubrežni krvotok, a brzina glomerularne filtracije nije se promijenila. Retencija natrija ili vode nije se mogla opaziti. Usprkos tomu, kod bolesnika koji su prije početka liječenja enalaprilom imali sporu glomerularnu filtraciju, retencija natrija ili vode se obično povećala.

U kraćim kliničkim istraživanjima su kod bolesnika s bubrežnom bolesti i šećernom bolesti ili kod bolesnika bez nje ustanovili da se nakon uzimanja enalapрила smanjilo izlučivanje albumina, imunoglobulina G (IgG) i ukupnih bjelančevina u mokraću.

Tokom istovremenog liječenja enalaprilom i tiazidnim diureticima, učinak na snižavanje krvnog pritiska se zbraja. Enalapril može smanjiti ili spriječiti hipokalijemiju zbog upotrebe tiazidnih diuretika. Kod bolesnika sa srčanim popuštanjem koji uzimaju digitalis i diuretike, tokom liječenja enalaprilom smanjuju se periferni otpor i krvni pritisak. Srčani minutni volumen se povećava, a frekvencija smanjuje (ona je kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem obično povećana). Rubni pritisak u plućnim kapilarama se smanjuje. Liječenje enalaprilom poboljšava funkcijski razred srčanog rada prema klasifikaciji NYHA (New York Heart Association) i toleranciju na opterećenja. Učinci se održavaju cijelo vrijeme dugotrajnog liječenja enalaprilom. Kod bolesnika s blagim ili umjerenim srčanim popuštanjem, enalapril usporava progresivnu dilataciju/povećanje srca i srčano popuštanje (smanjivanje volumena lijeve klijetke, dijastoličkog i sistoličkog volumena i povećanje udjela istisne frakcije).

Enalapril smanjuje opasnost od razvoja većeg ishemičnog događaja, incidenciju infarkta miokarda i broj bolničkih liječenja zbog nestabilne angine pectoris kod bolesnika s narušenom funkcijom lijeve klijetke.

Pedijatrijska populacija

Iskustva u liječenju djece s hipertenzijom, starijih od 6 godina, su ograničena. U kliničkom ispitivanju je sudjelovalo 110 djece s hipertenzijom, u dobi od 6 do 16 godina, teških 20 kg ili više i s glomerularnom filtracijom većom od 0,5 ml/s/1,73 m². Djeca teška 50 kg ili manje uzimala su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg enalapril maleata jedanput na dan, a djeca teška 50 kg ili više 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg enalapril maleata jedanput na dan. Krvni pritisak se smanjio ovisno o dozi, a učinak je bio jednakomjeran u svim podskupinama (dob, spolna razvijenost, spol, rasa). Rezultati istraživanja pokazuju da najmanje doze, 0,625 mg i 1,25 mg, što odgovara prosječnoj dozi 0,02 mg/kg na dan, nisu terapeutske djelotvorne. Najveća doza bila je 0,58 mg/kg jedanput na dan (40 mg). Nuspojave kod djece nisu se razlikovale od nuspojave kod odraslih.

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Nephropathy in Diabetes) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora).

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija I bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje (SOLVD Prevention trial) provedeno je na populaciji s asimptomatskom disfunkcijom lijevog ventrikula (LFVE<35%). Sveukupno 4228 bolesnika je randomizirano podijeljeno kako bi primali ili placebo (n=2117) ili enalapril (N=2111). U skupini koja je primala placebo, 818 bolesnika imalo je zatajenje srca ili je umrlo (38,6%) u usporedbi sa 630 u skupini koja je primala enalapril (29,8%) (smanjenje rizika: 29%; 95%-tna granica pouzdanosti: 21-36%; p<0,001). U skupini koja je primala placebo, 518 bolesnika (24,5%) i 434 u skupini koja je primala enalapril (20,6%) je umrlo ili su hospitalizirani zbog novog ili pogoršanog zatajenja srca (smanjenje rizika:20%; 95%-tna granica pouzdanosti: 9-30%; p<0,001).

Multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje (SOLVD Treatment trial) obuhvatilo je populaciju sa simptomatskim kongestivnim srčanim zatajenjem zbog sistoličke disfunkcije (istisna frakcija <35%). Sveukupno 2569 bolesnika na konvencionalnoj terapiji zbog srčanog zatajivanja, randomizirano su podijeljeni te su primali ili placebo (N=1284) ili enalapril (n=1285). Zabilježeno je 510 smrti u skupini koja je primala placebo (39,7%) u usporedbi s 452 smrti bolesnika koji su primali enalapril (35,2%) (smanjenje rizika 16%; 95%-tna granica pouzdanosti: 5-26%; p=0,0036). U skupini koja je primala placebo došlo je do 461 smrti zbog kardiovaskularnih razloga u komparaciji s 399 smrti do kojih je došlo u grupi koja je primala enalapril (smanjenje rizika 18%; 95%-tna granica pouzdanosti: 6-28%, p<0,002), uglavnom zbog smanjene smrtnosti prouzročene progresivnim srčanim zatajivanjem (251 u skupini koja je primala placebo vs 209 u skupini koja je primala enalapril (smanjenje rizika 22%; 95%-tna granica pouzdanosti, 6-35%). Manje bolesnika je umrlo ili su hospitalizirani zbog pogoršanja srčanog zatajenja (736 u skupini koja je primala placebo i 613 u skupini koja je primala enalapril; smanjenje rizika 26%; 95%-tna granica pouzdanosti, 18-34%; p<0,0001).

Općenito je Enap u SOLVD ispitivanju kod bolesnika s disfunkcijom lijevog ventrikula, smanjio rizik od infarkta miokarda za 23% (95%-tna granica pouzdanosti, 11-34%; p<0,001) te smanjio rizik od hospitalizacije zbog nestabilne angine pectoris za 20% (95%-tna granica pouzdanosti, 9-29%; p<0,001).

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Enalapril se iz probavnih organa brzo apsorbira, a najveću koncentraciju u serumu dostiže u jednom satu. Apsorpcija je približno 60-postotna i hrana je ne ometa. Enalapril se nakon apsorpcije brzo i opsežno hidrolizira u enalaprilat koji je snažan ACE-inhibitor. Serumske koncentracije enalaprilata najveće su četiri sata nakon peroralnog uzimanja enalapila. Poluvrijeme nakupljanja enalaprilata nakon višekratnog doziranja enalapila jest 11 sati. Kod osoba s normalnom funkcijom bubrega, enalaprilat dostiže koncentracije u stanju ravnoteže nakon četiri dana liječenja.

Raspodjela

U terapijskim koncentracijama, na bjelančevine u serumu veže se 60 % enalaprilata.

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Metabolizam

Osim metabolizma u enalaprilat, nema podataka o značajnijem metabolizmu enalapрила.

Izlučivanje

Enalaprilat se većinom izlučuje kroz bubrege. U mokraći je najviše enalaprilata, približno 40 % doze, i nepromijenjenog enalapрила (približno 20 %).

Oštećena bubrežna funkcija

Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom izloženost enalaprilu i enalaprilatu je povećana. Nakon uzimanja 5 mg enalapрила jedanput na dan, kod bolesnika s blago do umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 0,6 do 1 ml/s) AUC u stanju ravnoteže bio je dvaput veći nego kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Kod jako oštećene bubrežne funkcije (klirens kreatinina 0,5 ml/s ili manje) AUC je bio povećan za približno osam puta. Kod bolesnika s tako oštećenom bubrežnom funkcijom produljuju se efektivno poluvrijeme i vrijeme za dostizanje ravnotežnih koncentracija (pogledajte poglavlje 4.2)

Enalaprilat možemo ukloniti iz sistemskog krvotoka hemodijalizom. Hemodijalizni klirens enalaprilata je 1,03 ml/s.

Djeca i adolescenti

U farmakokinetičko istraživanje s višekratnim doziranjem enalapрила uključili su 40 djece muškog i ženskog spola s hipertenzijom, u dobi od 2 mjeseca do 16 godina. Peroralno su uzimali od 0,07 do 0,14 mg/kg enalapril maleata na dan. Farmakokinetički podaci kod djece nisu se značajnije razlikovali od podataka za odrasle bolesnike. Rezultati su pokazali da se AUC (normaliziran na dozu na tjelesnu masu) povećava, dok povećanja nije bilo kad su AUC normalizirali na tjelesnu površinu. U stanju ravnoteže, prosječno poluvrijeme nakupljanja bilo je 14 sati.

Dojenje

Nakon jednokratne peroralne doze od 20 mg, kod pet roditelja je prosječna najveća koncentracija enalapрила u mlijeku 1,7 µg/l (0,54 do 5,9 µg/l) i nastupila je 4 do 6 sati nakon uzimanja. Prosječna najveća koncentracija enalaprilata bila je 1,7 µg/l (od 1,2 do 2,3 µg/l); u 24-satnom razdoblju do najvećih koncentracija došlo je u različito vrijeme.

Na temelju podataka o najvećoj koncentraciji u mlijeku možemo ocijeniti da bi najveća doza koju bi uzelo dojenče, koje se hrani samo majčinim mlijekom, bila 0,16 % majčine doze koja je prilagođena s obzirom na njezinu težinu. Kod žene koja je 11 mjeseci uzimala enalapril u peroralnoj dozi po 10 mg dnevno, najveća koncentracija enalapрила u mlijeku nastupila je 4 sata nakon uzimanja i iznosila je 2 µl, a najveća koncentracija enalaprilata iznosila je 0,75 µl i nastupila je približno 9 sati nakon uzimanja. Ukupna količina enalapрила i enalaprilata u mlijeku, koju su izmjerili u 24-satnom urinu bila je 1,44 µl, tj. 0,63 µl mlijeka. Kod majke koja je uzela jednokratnu dozu od 5 mg enalapрила i kod dviju majki koje su uzele dozu od 10 mg, 4 sata nakon uzimanja nisu otkrili koncentraciju enalaprilata u mlijeku (< 0,2 µg/l); koncentraciju enalapрила nisu odredili.

5.3. Neklinički podaci o neškodljivosti

Toksikološke studije na različitim laboratorijskim životinjama pokazuju nisku toksičnost enalapril maleata i enalaprilata nakon jednokratnog i višekratnog davanja kod različitih vrsta laboratorijskih životinja nakon oralne, intraperitonealne, supkutane i intravenozne aplikacije.

Ponavljano davanje enalapril maleata pokazuje nisku toksičnost, iako visoke doze u dugotrajnim pokusima mogu uzrokovati promjene u funkciji i morfologiji bubrega.

Istraživanja toksičnosti reprodukcije pokazala su da enalapril ne uzrokuje teratogeni učinak. Fetotoksični učinak aktivne tvari opazili su kod više vrsta laboratorijskih životinja.

Enalapril maleat i enalaprilat ne uzrokuju mutageni učinak u *in vivo* i *in vitro* testovima. Nisu ustanovili karcinogeno djelovanje aktivne tvari.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Tablete od 5 mg:

laktoza monohidrat
hidroksipropilceluloza (E463)
kukuruzni škrob
natrij hidrogenkarbonat
talk
magnezij stearat (E572)

Tablete od 10 i 20 mg:

1.3.1	Enalapril maleate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

laktoza monohidrat
kukuruzni škrob
natrij hidrogenkarbonat
talk (E553b)
magnezij stearat (E572)
crveni željezo oksid (E172)
žuti željezo oksid (E172) - samo u tabletama od 20 mg

6.2. Inkompatibilnosti

Navod smisleno nije potreban.

6.3. Rok trajanja

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 25 °C.

Čuvajte u originalnoj ambalaži kako biste osigurali zaštitu od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blistar (Al-folija, OPA/Al/PVC-folija): 30 i 90 tableta (3 ili 9 blistera po 10 tableta), u kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Krka, d.d. Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Krka, d.d. Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Enap, tableta 30x5 mg: 04-07.3-2-1357/21 od 30.11.2021.

Enap, tableta 90x5 mg: 04-07.3-1-4941/17 od 30.11.2017.

Enap, tableta 30x10 mg: 04-07.3-2-1358/21 od 30.11.2021.

Enap, tableta 90x10 mg: 04-07.3-1-4942/17 od 30.11.2017.

Enap, tableta 30x20 mg: 04-07.3-2-1359/21 od 30.11.2021.

Enap, tableta 90x20 mg: 04-07.3-1-4943/17 od 30.11.2017.