

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Enalapril Teva, tableta, 10 mg

Pakovanje: blister, 3x10 tableta

Enalapril Teva, tableta, 20 mg

Pakovanje: blister, 3x10 tableta

Proizvođač: 1. MERCKLE GMBH
2. TEVA OPERATIONS POLAND SP. Z O.O

Adresa: 1. Ludwig-Merckle-Str. 3, Blaubeuren, Nemačka
2. 80 Mogilska Str., Krakow, Poljska

Podnosilac zahteva: TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD

Adresa: Makenzijeva 24, Beograd-Vračar

1. IME LEKA

Enalapril Teva, 10 mg, tableta

Enalapril Teva, 20 mg, tableta

INN: enalapril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Enalapril Teva, 10 mg, tableta

Jedna tableta sadrži 10 mg enalapril-maleata.

Pomoćne supstance:

Jedna tableta sadrži 124 mg laktoze, monohidrat.

Enalapril Teva, 20 mg, tableta

Jedna tableta sadrži 20 mg enalapril-maleata.

Pomoćne supstance:

Jedna tableta sadrži 117 mg laktoze, monohidrat.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Enalapril Teva, 10mg, tableta:

Tablete su crvenosmeđe, tačkasto prošarane, okrugle, bikonveksne tablete, sa podeonom linijom na jednoj strani. Tableta može biti podeljena na jednake polovine.

Enalapril Teva, 20mg, tableta:

Tablete su bledonarandžaste, tačkasto prošarane, okrugle, bikonveksne tablete, sa podeonom linijom na jednoj strani. Tableta može biti podeljena na jednake polovine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Terapija hipertenzije
 - Terapija simptomatske srčane insuficijencije
 - Prevencija simptomatske srčane insuficijencije kod pacijenata sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore (ejekciona frakcija $\leq 35\%$)
- (Videti odeljak 5.1)

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Hrana ne utiče na resorpciju leka Enalapril Teva.

Doziranje leka bi trebalo da bude individualno u zavisnosti od stanja pacijenta (videti odeljak 4.4) kao i odgovora krvnog pritiska na terapiju enalaprilom.

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)

Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih studija o primeni enalapрила kod dece sa hipertenzijom su ograničeni (videti odeljke 4.4, 5.1, 5.2).

Primenom leka Enalapril Teva ne može se postići doza od 2,5 mg. Za postizanje ove doze koristiti dostupne lekove na tržištu.

Hipertenzija

Početna doza enalapрила je 5 mg, do maksimalne doze od 20 mg, jednom dnevno, u zavisnosti od stepena hipertenzije i stanja pacijenta (videti ispod). Kod blage hipertenzije, preporučena početna doza je 5-10 mg. Kod pacijenata sa izrazitom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. renovaskularna hipertenzija, smanjenim vrednostima soli i/ili tečnosti, srčanom dekompenzacijom ili teškom hipertenzijom) može doći do izrazitog pada krvnog pritiska posle primene prve doze. Kod ovih pacijenata se preporučuje početna doza od 5 mg ili manja, kao i započinjanje terapije pod nadzorom lekara.

Prilikom započinjanja terapije enalaprilom, prethodna terapija visokim dozama diuretika može dovesti do pada volumena tečnosti i rizika od hipotenzije. Kod ovih pacijenata se preporučuje početna doza od 5 mg. Ako je moguće, treba prekinuti terapiju diureticima 2-3 dana pre započinjanja terapije lekom Enalapril Teva. Potrebno je pratiti funkciju bubrega i vrednosti kalijuma u serumu.

Uobičajena doza održavanja je 20 mg dnevno. Maksimalna doza održavanja je 40 mg dnevno.

Srčana insuficijencija/Asimptomatska disfunkcija leve komore

U terapiji simptomatske srčane insuficijencije lek enalapril se koristi zajedno sa diureticima i, kada je to potrebno, sa digitalisom ili beta-blokatorima. Inicijalna doza enalapрила kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom ili asimptomatskom disfunkcijom leve komore je 2,5 mg i treba je primeniti pod strogim medicinskim nadzorom da bi se utvrdili početni efekti na krvni pritisak. U odsustvu, ili nakon efikasnog stabilizovanja simptomatske hipotenzije kod srčane insuficijencije nakon započete terapije sa ovim lekom, dozu treba postepeno povećavati do uobičajene doze održavanja od 20 mg, jednom dnevno ili podeljena u dve doze, u zavisnosti od reakcije pacijenta. Ova titracija doze je preporučena za period od 2 do 4 nedelje. Maksimalna doza je 40 mg dnevno, podeljena u dve doze.

Tabela 1: Preporučena titracija doza leka Enalapril Teva kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom/asimptomatskom disfunkcijom leve komore

Nedelja	Doze (mg/dan)
Nedelja 1	Dani 1- 3: 2,5 mg/dan* kao jedna doza Dani 4 - 7: 5 mg/dan, podeljena u dve doze
Nedelja 2	10 mg/dan kao jedna doza ili podeljena u dve doze
Nedelja 3 i 4	20 mg/dan kao jedna doza ili podeljena u dve doze

*Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije ili onih koji uzimaju diuretike (videti odeljak 4.4)

Pre i posle započinjanja terapije lekom Enalapril Teva potrebno je pažljivo pratiti krvni pritisak i funkciju bubrega (videti odeljak 4.4) zato što su prijavljeni slučajevi hipotenzije i (ređe) posledično bubrežne insuficijencije. Kod pacijenata koji uzimaju diuretike, dozu enalapрила treba smanjiti, ako je moguće, pre započinjanja terapije lekom Enalapril Teva. Pojava hipotenzije posle primene inicijalne doze ovog leka ne mora da znači da će se hipotenzija ponovo javljati tokom dugoročne terapije lekom Enalapril Teva i ne isključuje

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)

kontinuiranu primenu leka. Takođe, treba pratiti vrednosti kalijuma u serumu i bubrežnu funkciju.

Doziranje kod bubrežne insuficijencije

Uopšte, vremenski interval između primene dve doze enalapрила treba produžiti i/ili smanjiti dozu leka.

Tabela 2: Doziranje kod bubrežne insuficijencije

Klirens kreatinina CrCL (ml/min)	Inicijalna doza (mg/dan)
30<CrCL<80 mL/min	5-10 mg
10<CrCL<30 mL/min	2,5 mg
CL≤10 mL/min	2,5 mg (onih dana kada je pacijent na dijalizi)*

*videti odeljak 4.4. Enalaprilat se može ukloniti dijalizom. Doziranje onim danima kada pacijent nije na dijalizi treba prilagoditi u zavisnosti od krvnog pritiska pacijenta.

Primena kod starijih pacijenata

Doziranje treba da bude u skladu sa bubrežnom funkcijom pacijenta (videti odeljak 4.4)

Primena kod pedijatrijskih pacijenata

Za pacijente koji mogu da progutaju tabletu doziranje je individualno i zavisi od njihovog stanja i reakcije krvnog pritiska na lečenje. Preporučena početna doza je 2,5 mg za pacijente telesne mase od 20-50 kg i 5 mg za pacijente telesne mase ≥50 kg. Lek Enalapril Teva se daje jednom dnevno. Doziranje treba prilagoditi u zavisnosti od potreba pacijenta, do maksimalne doze od 20 mg dnevno za pacijente telesne mase od 20-50 kg i 40 mg za pacijente telesne mase ≥50 kg (videti odeljak 4.4).

S obzirom da nema podataka, lek Enalapril Teva se ne preporučuje kod novorođenčadi i dece čija je glomerularna filtracija <30 mL/min/1,73m².

Način primene

Za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

- kod pacijenata preosetljivih na enalapril, bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1 ili neki drugi ACE inhibitor
- kod pacijenata kod kojih se tokom ranije terapije ACE inhibitorom javio angioedem
- kod pacijenata sa hereditarnim ili idiopatskim angioedemom
- tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6)
- enalapril se ne sme primenjivati sa aliskirenom kod pacijenata sa dijabetesom ili bubrežnim oštećenjem (GFR <60 mL/min/1,73m² (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se retko vidi kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom. Kod pacijenata sa hipertenzijom koji uzimaju enalapril, verovatnije je da će se javiti simptomatska hipotenzija ako je pacijent hipovolemičan, npr. pri primeni diuretika, dijete sa restrikcijom unosa soli, dijalize, dijareje ili povraćanja (videti odeljak 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa ili bez udružene bubrežne insuficijencije, uočena je simptomatska hipotenzija. Veći rizik od nastanka imaju pacijenti sa težim stepenom srčane insuficijencije, kao posledica uzimanja visokih doza diuretika Henleove petlje ili kod pacijenata sa hiponatrijemijom ili funkcionalnim oštećenjem bubrega. Kod ovih pacijenata, terapiju treba započeti pod

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)

medicinskim nadzorom i pacijente pažljivo pratiti pri svakom podešavanju doze enalapрила i/ili diuretika. Sličan oprez je neophodan kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih izraziti pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnih događaja.

Ako se hipotenzija javi, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i, ako je neophodno, dati intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za primenu daljih doza, koje se mogu dati bez teškoća kada se krvni pritisak normalizuje nadoknadom tečnosti.

Kod pojedinih pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, može se javiti dodatno sniženje krvnog pritiska primenom leka Enalapril Teva. Ovakav efekat je očekivan i obično nije razlog za prekid terapije. Ako hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid terapije diureticima i/ili leka Enalapril Teva.

Aortna ili mitralna stenoza/Hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sa svim vazodilatatorima, ACE inhibitore treba uz oprez kod pacijenata sa bolestima srčanih zalistaka leve komore i drugim opstrukcijama izlaznog trakta srca i izbegavati ih u slučaju kardiogenog šoka i hemodinamski značajne opstrukcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina <80 mL/min) početnu dozu enalapрила treba prilagoditi u zavisnosti od klirensa kreatinina (videti odeljak 4.2) i kasnije u zavisnosti od odgovora pacijenta na terapiju. Kod ovih pacijenata, kontrola kalijuma i kreatinina predstavlja rutinsku medicinsku proceduru.

Bubrežna insuficijencija je tokom lečenja enalaprilom uglavnom zabeležena kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili već postojećim bubrežnim oboljenjem, uključujući stenozu bubrežne arterije. Ako se na vreme uoči i pravilno leči, bubrežno oštećenje nastalo kao posledica primene enalapрила je obično reverzibilno.

Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom koji nisu imali manifestno renalno oboljenje, došlo je do porasta uree i kreatinina u serumu, kada je enalapril primenjivan istovremeno sa diureticima. U ovakvim situacijama može biti neophodno smanjenje doze enalapрила i/ili prekid terapije diureticima. Ovo stanje može povećati mogućnost nastanka stenozе bubrežne arterije (videti 4.4- Renovaskularna hipertenzija).

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od pojave hipotenzije i renalne insuficijencije kada se ACE inhibitori primenjuju kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili unilateralnom stenozom renalne arterije jednog funkcionalnog bubrega. Gubitak funkcije bubrega se može javiti pri samo malim promenama serumskog kreatinina. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti pod pažljivim medicinskim nadzorom uz primenu malih doza, pažljivu titraciju i praćenje renalne funkcije.

Transplantacija bubrega

Nema iskustva o primeni leka Enalapril Teva kod pacijenata sa skorijom transplantacijom bubrega. Zbog toga se terapija lekom Enalapril Teva ne preporučuje.

Insuficijencija jetre

Retko je primena ACE inhibitora udružena sa sindromom koji počinje holestaznom žuticom ili hepatitisom i razvija se do fulminantne hepaticke nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije jasan. Kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore i razviju žuticu ili značajan porast enzima jetre treba prekinuti sa primenom ACE inhibitora i primeniti odgovarajuću terapiju.

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)

Neutropenija/Agranulocitoza

Kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore prijavljena je neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i bez drugih faktora rizika, neutropenija se retko javlja. Enalapril treba primenjivati sa izuzetnim oprezom kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, onih koji su na imunosupresivnoj terapiji, terapiji alopurinolom ili prokainamidom, ili kod pacijenata koji imaju kombinaciju ovih faktora, posebno ako već postoji oštećenje funkcije bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata razvile su se ozbiljne infekcije koje u nekim slučajevima nisu odgovarale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se enalapril primenjuje kod ovih pacijenata, treba periodično pratiti vrednosti leukocita i savetovati pacijente da prijave bilo koje znake infekcije.

Hipersenzitivnost/Angioneurotski edem

Kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući enalapril, zapažen je angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili laringsa. Ovo se može javiti bilo kada tokom terapije. U ovim slučajevima primenu enalapрила treba odmah prekinuti i pacijenta pratiti do potpunog povlačenja svih simptoma. Čak i u situacijama kada postoji samo otok jezika, bez respiratornog distresa, može biti potrebno praćenje pacijenta s obzirom na to da terapija antihistaminicima i kortikosteroidima može biti nedovoljna.

Veoma retko, zabeleženi su fatalni ishodi usled angioedema udruženog sa laringealnim edemom ili edemom jezika. Kod pacijenata kod kojih se javi edem jezika, glotisa ili larinksa lako dolazi do opstrukcije disajnih puteva, posebno kod onih koji u anamnezi imaju hirurškim zahvat na disajnim putevima. Kada je zbog edema jezika, glotisa ili larinksa moguća opstrukcija disajnih puteva, treba odmah primeniti odgovarajuću terapiju, koja može uključivati subkutanu primenu epinefrina 1:1000 (0,3 do 0,5 mL) i/ili mere koje obezbeđuju prohodnost disajnih puteva.

Pacijenti crne rase koji primaju ACE inhibitore imaju veću incidencu angioedema od pacijenata drugih rasa.

Pacijenti sa angioedemom koji nije povezan sa primenom ACE inhibitora u anamnezi, mogu imati povećan rizik od nastanka angioedema pri primeni ACE inhibitora (*videti odeljak 4.3*).

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera

U retkim slučajevima, kod pacijenata koji su uzimali ACE inhibitore tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera (npr. ose ili pčele), zabeležene su životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije su izbegnute privremenim prekidom terapije ACE inhibitorom pre svake desenzibilizacije.

Anafilaktoidne reakcije za vreme LDL afereze

Kod pacijenata koji su uzimali ACE inhibitore za vreme LDL afereze sa dekstran sulfatom, retko su se javljale životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije su izbegnute privremenim prekidom terapije ACE inhibitorom pre svake afereze.

Pacijenti na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije su zapažene kod pacijenata na dijalizi uz korišćenje visoko propusnih membrana i istovremenoj terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata treba uzeti u obzir primenu druge vrste dijaliznih membrana ili druge grupe antihipertenzivnih lekova.

Hipoglikemija

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)

Pacijentima sa dijabetesom koji su na terapiji oralnim hipoglikemijskim lekovima ili insulinom, a započinju terapiju ACE inhibitorima, treba upozoriti na pojavu hipoglikemije, posebno tokom prvog meseca kombinovane terapije (videti odeljak 4.5).

Kašalj

Kašalj je prijavljen tokom primene ACE inhibitora. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, stalan i prestaje posle prekida terapije. U diferencijalnoj dijagnozi kašlja treba uzeti u obzir i mogućnost da je kašalj uzrokovan primenom ACE inhibitora.

Hirurški zahvati /Anestezija

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većim operativnim zahvatima ili tokom anestezije lekovima koji dovode do hipotenzije, enalapril blokira stvaranje angiotenzina II, sekundarno usled oslobađanja renina. Ako se javi hipotenzija za koju se smatra da je posledica ovog mehanizma, može se korigovati povećanjem volumena.

Hiperkalemija

Kod nekih pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući enalapril, uočen je porast vrednosti kalijuma u serumu. Faktori rizika za nastanak hiperkalemije su: bubrežna insuficijencija, pogoršanje bubrežne funkcije, starost (>70 godina), dijabetes melitus, akutna stanja kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza i istovremena primena diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), ili preparata za nadoknadu kalijuma ili supstituenti soli koji sadrže kalijum ili primena drugih lekova koji povećavaju serumski kalijum (npr. heparin). Primena kalijumskih suplemenata, diuretika koji štede kalijum ili zamena za soli koji sadrže kalijum kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije može dovesti do značajnog porasta serumskog kalijuma. Hiperkalijemija može uzrokovati teške, nekada fatalne aritmije. Ako se proceni da je primena enalapрила, istovremeno sa gore navedenim supstancama, neophodna, potrebno ih je primenjivati sa oprezom i često pratiti vrednosti serumskog kalijuma (videti odeljak 4.5).

Litijum

Ne preporučuje se istovremena primena enalapрила i litijuma (videti odeljak 4.5).

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora ili aliksirena povećava rizik za nastanak hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući renalnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS koja se postiže istovremenom primenom ovih lekova se ne preporučuje.

Ako je dvostruka blokada RAAS apsolutno neophodna, mora se sprovoditi isključivo pod nadzorom lekara specijaliste uz praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

Istovremena primena ACE inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II se ne sme primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Primena kod dece

Postoje ograničeni podaci o efikasnosti i bezbednosti primene enalapрила kod dece sa hipertenzijom starije od 6 godina, ali nema nikakvog iskustva o primeni leka u drugim indikacijama. Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o primeni leka kod deca starije od 2 meseca (takođe videti odeljak 4.2, 5.1, 5.2). Enalapril se kod dece ne preporučuje za druge indikacije osim za hipertenziju.

Primena leka Enalapril Teva se ne preporučuje kod novorođenčadi i dece sa glomerularnom filtracijom <30 mL/min/1,73m², s obzirom da nema dostupnih podataka (videti odeljak 4.2).

Trudnoća

Tokom trudnoće ne treba započinjati terapiju ACE inhibitorima. Ukoliko nastavak terapije ACE inhibitorima nije neophodan, pacijentkinjama koje planiraju trudnoću treba uvesti alternativne antihipertenzivne lekove čiji je bezbednosni profil u trudnoći već utvrđen. Kada se trudnoća ustanovi, primenu ACE inhibitora treba odmah obustaviti i primeniti odgovarajuću alternativnu terapiju (*videti odeljke 4.3 i 4.6*).

Etničke razlike

Kao i drugi ACE inhibitori, enalapril je manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase nego kod drugih rasa, verovatno zbog veće prevalence stanja sa niskim novoom renina kod hipertenzivne populacije crne rase.

Laktoza

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktoze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Kliničke studije su pokazale da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), istovremenom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa učestalijom pojavom neželjenih reakcija kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjenje funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju), u poređenju sa upotrebom samo jednog leka koji deluje na RAAS (*videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1*).

Diuretici koji štede kalijum ili sredstva za nadoknadu kalijuma

ACE inhibitori ublažavaju gubitak kalijuma indukovani primenom diuretika. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma, zamene za soli koji sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog porasta koncentracije kalijuma u serumu. Ako je istovremena primena indikovana zbog dokazane hipokalemije, treba ih primenjivati sa oprezom i sa čestim praćenjem vrednosti serumskog kalijuma (*videti odeljak 4.4*).

Diuretici (tiazidi ili diuretici Henleove petlje)

Prethodna terapija visokim dozama diuretika može dovesti do hipovolemije i rizika od hipotenzije pri započinjanju terapije enalaprilom (*videti odeljak 4.4*). Hipotenzivni efekat se može smanjiti prekidom primene diuretika, povećanim unosom tečnosti ili soli ili započinjanje terapije malim dozama enalaprila.

Drugi antihipertenzivni lekovi

Istovremena primena sa ovim lekovima može pojačati hipotenzivni efekat enalaprila. Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim vazodilatatorima, može dodatno smanjiti krvni pritisak.

Litijum

Tokom istovremene primene litijuma i ACE inhibitora prijavljeni su slučajevi reverzibilnog povećanja koncentracije litijuma u serumu i njegove toksičnosti. Istovremena primena tiazidnih diuretika sa ACE inhibitorima može dodatno povećati vrednosti litijuma i povećati rizik od toksičnosti litijuma. Ne preporučuje se istovremena primena litijuma i enalaprila, izuzev kada se smatra neophodnom, pri čemu je potrebno pažljivo pratiti koncentraciju litijuma u serumu (*videti odeljak 4.4*).

Triciklični antidepresivi/Antipsihotici/Anestetiци/Narkotici

Istovremena primena pojedinih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može izazvati dodatno sniženje krvnog pritiska (*videti odeljak 4.4*).

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2(COX-2)

NSAIL uključujući, selektivne COX-2 inhibitore, mogu oslabiti antihipertenzivno dejstvo diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Zbog toga, antihipertenzivno dejstvo antagonista receptora angiotenzina II ili ACE inhibitora može biti oslabljeno prilikom istovremene primene NSAIL uključujući selektivne COX-2 inhibitore.

NSAIL (uključujući COX-2 inhibitore) i antagonista angiotenzin II receptora ili ACE inhibitori imaju aditivni uticaj na porast koncentracije serumskog kalijuma, što može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega. Ovi efekti su uglavnom reverzibilni. Retko se može javiti akutna bubrežna insuficijencija, posebno kod pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom (kao što su stariji pacijenti ili oni sa hipovolemijom, uključujući i pacijente na terapiji diureticima). Zato, ovu kombinaciju lekova sa posebnim oprezom primenjivati kod osoba sa kompromitovanom renalnom funkcijom. Pacijente treba adekvatno hidrirati i razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon započinjanja istovremene terapije, kao i periodično nakon toga.

Preparati zlata

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju naglo crvenilo lica, nauzeju, povraćanje i hipotenziju) su retko zapažene kod pacijenata koji istovremeno dobijaju terapiju injekcijama zlatom (natrijum-aurotiomalat) i ACE inhibitorima, uključujući enalapril.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije ukazuju da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulin, oralni hipoglikemijski lekovi) može pojačati uticaj na sniženje glukoze u krvi sa rizikom od nastanka hipoglikemije. Ovaj fenomen se uglavnom javlja tokom prvih nedelja istovremene primene ovih lekova (ACE inhibitora i antidijabetika) i kod pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivni efekat ACE inhibitora.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i beta-blokatori

Istovremena primena enalapрила sa acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i beta-blokatorima je bezbedna.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Upotreba ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4).

Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi koji se odnose na teratogeno dejstvo nakon primene ACE inhibitora u toku prvog trimestra trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću treba preći na alternativne antihipertenzivne lekove čiji je bezbednosni profil u trudnoći potvrđen, sem u slučajevima kada se terapija ACE inhibitorima smatra neophodnom.

Kada se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju ACE inhibitorima i, ako je neophodno, započeti

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)

alternativnu terapiju.

Poznato je da upotreba ACE inhibitora tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće indukuje humanu fetotoksičnost (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija kostiju lobanje) i neonatalna toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (videti odeljak 5.3). Zabeleženi su slučajevi oligohidromniona kod majki, što verovatno predstavlja smanjenje bubrežne funkcije, a rezultiralo je pojavom zgrčenih ekstremiteta, kraniofacijalnih deformiteta i hipoplastičnog razvoja pluća.

Ako do izlaganja ACE inhibitorima dođe od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i kostiju lobanje.

Kod odojčadi čije majke su bile na terapiji ACE inhibitorima treba pažljivo pratiti mogući nastanak hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

Ograničeni farmakokinetički podaci ukazuju na veoma malu koncentraciju leka u majčinom mleku (videti odeljak 5.2). Iako izgleda da ove koncentracije nisu od kliničkog značaja, primena enalapрила se ne preporučuje kod majki prevremeno rođene dece i tokom prvih nekoliko nedelja posle porođaja, zbog mogućeg rizika od kardiovaskularnih i bubrežnih neželjenih dejstava i zbog nedovoljnog kliničkog iskustva. Primena enalapрила za vreme dojenja starije odojčadi smatra se opravdanom samo ukoliko je neophodna za majku, pri čemu dete treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave neželjenih reakcija.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Treba uzeti u obzir da se prilikom primene enalapрила mogu javiti vrtoglavica ili osećaj umora. Stoga se savetuje oprez pri upravljanju motornim vozilom i rukovanju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U kliničkim studijama i prema post-marketinškom praćenju prijavljena su sledeće neželjene reakcije za enalapril.

Organski sistem	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka	Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</i>			anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku)	neutropenija, smanjenje hemoglobina i hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti		

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)

<i>Endokrinološki poremećaji</i>						sindrom neadekvatne sekrecije ADH
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>			hipoglikemija (videti odeljak 4.4)			
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		depresija	konfuzija, , insomnija, nervoza, ,	poremećaji spavanja i sna		
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	vrtoглавica	Glavobolja, sinkopa, poremećaj čula ukusa	somnolencija parestezije vertigo			
<i>Poremećaji na nivou oka</i>	Zamagljen vid					
<i>Kardiološki poremećaji</i>		bol u grudima, poremećaji ritma, angina pectoris, tahikardija	palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj*, verovatno usled ekscitativne hipotenzije kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4)			
<i>Vaskularni poremećaji</i>		hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju),	Prolazno crvenilo, ortostatska hipotenzija	Raynaud-ov fenomen		
<i>Respiratorni torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	kašalj	dispnea	rinoreja, bol u grlu i promuklost, bronhospazam/ astma	pulmonalni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	nauzeja	dijareja, abdominalni bol,	ileus, pankreatitis ,	Stomatitis/aftozne ulceracije, glositis	Intestinalni angioed	

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

			povraćanje, dispepsija, opstipacija, anoreksija, iritacija želuca, suva usta, peptički ulkus		em	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>				hepatična insuficijencija, hepatitis (hepatocelularni ili holestatski), hepatitis uključujući nekrozu, holestaza (uključujući žuticu)		
<i>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</i>		osip, hipersenzitivnost/an gioneurotski edem (lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa) (<i>videti odjeljak 4.4</i>)	dijaforeza, pruritus, urtikarija, alopecija	Multiformni eritem, <i>Stevens- Johnson-ov</i> sindrom, eksfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritroderma		Skup simptoma , koji može uključivat i nešto od navedeno g: groznica, serozitis, vaskulitis , mijalgija/ miozitis, artralgija/ artritis, pozitivni ANA, povišena sediment acija, eozinofili ja i leukocito za. Mogu se javiti i ospa, fotoosetlj

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

						ivost ili druge promene na koži.
<i>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema</i>			renalna disfunkcija, renalna insuficijenc ija, proteinurija	oligurija		
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki</i>			impotencija	ginekomastija		
<i>Poremećaji mišićno- skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva</i>			Mišićni grčevi			
<i>Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu</i>			tinitus			
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	astenija	umor	slabost, groznica			
<i>Laboratorijska</i>		Hiperkalemija,	Porast	Povišene		

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)

<i>ispitivanja</i>		porast vrednosti serumskih kreatinina	vrednosti uree u krvi, hiponatrije mija	vrednosti enzima jetre, povišene vrednosti bilirubina u serumu		
--------------------	--	---------------------------------------	---	--	--	--

*Stope učestalosti su bile komparabilne sa onima u placebo i aktivnoj kontrolnoj grupi u kliničkim ispitivanjima.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0) 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju kod ljudi. Najizraženiji simptom predoziranja je značajna hipotenzija, koja se javlja 6 sati nakon unosa leka, istovremeno sa pojavom blokade renin-angiotenzin sistema i stuporom. Simptomi koji se mogu javiti pri predoziranju ACE inhibitorima su - cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, renalnu insuficijenciju, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj. Nakon unosa 300 mg, odnosno 440 mg enalapрила, zapažene su koncentracije u serumu 100, odnosno 200 puta veće od onih nakon unosa terapijskih doza.

Preporučena terapija predoziranja podrazumeva i.v. infuziju fiziološkog rastvora. Ako se javi hipotenzija, pacijenta postaviti u šok položaj. Može biti razmotrena i primena infuzije angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina, ako su dostupni. Ako se ingestija dogodila nedavno, primeniti mere za eliminaciju enalapril maleata (npr. povraćanje, gastičnu lavažu, primenu adsorbensa i natrijum sulfat). Enalaprilat se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom (*videti odeljak 4.4*). Pejsmejker je indikovani kod bradikardije rezistentne na terapiju. Nprestanto treba pratiti vitalne znake i koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), monokomponentni

ATC kod: C09AA02

Enalapril-maleat je so enalapрила, derivat dve aminokiseline, L-alanina i L-prolina. Angiotenzin konvertujućii enzim (ACE) je peptidil dipeptidaza, koja katalizuje konverziju angiotenzina I u presornu supstancu angiotenzin II. Nakon resorpcije, enalapril se hidrolizuje u enalaprilat, koji inhibira ACE. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja koncentracije angitenzina II u plazmi, što dovodi do povišene aktivnosti renina u plazmi (usled

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)

blokade negativne povratne sprege oslobađanja renina), i smanjene sekrecije aldosterona.

ACE je identičan kininazi II. Stoga, enalapril može takođe blokirati degradaciju bradikina, snažnog vazodepresornog peptida. Ipak, značaj ovoga mehanizma u terapijskom delovanju enalapрила još uvek nije u potpunosti razjašnjen.

Mehanizam dejstva

Iako se smatra da je primarni mehanizam kojim enalapril snižava krvni pritisak supresija renin-angiotenzin-aldosteron sistema, antihipertenzivno dejstvo enalapрила postoji i kod pacijenata sa hipertenzijom sa niskim nivoom renina.

Farmakodinamski efekti

Primena enalapрила kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska i u položaju supinacije i u stojećem položaju, bez značajnog porasta srčane frekvence.

Simptomatska posturalna hipotenzija se retko javlja. Kod nekih pacijenata sniženje krvnog pritiska na optimalne vrednosti se može javiti tek posle nekoliko nedelja terapije. Nagli prestanak terapije enalaprilom ne dovodi do brzog porasta krvnog pritiska.

Efektivna inhibicija aktivnosti ACE se obično javlja 2 do 4 sata nakon oralne primene pojedinačne doze. Početak antihipertenzivne aktivnosti se obično uočava nakon 1 sata, sa maksimalnim sniženjem krvnog pritiska nakon 4 do 6 sati od primene. Trajanje antihipertenzivne aktivnosti je dozno zavisno. Međutim, pri preporučenim dozama, antihipertenzivno i hemodinamsko dejstvo se održava najmanje 24 sata.

U hemodinamskim ispitivanjima kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, sniženje krvnog pritiska je praćeno sniženjem perifernog arterijskog otpora i povećanjem srčane eejkcije sa blagim ili bez promena srčane frekvence. Nakon primene enalapрила došlo je do povećanja u renalnom protoku krvi; glomerularna filtracija je ostala nepromenjena. Nije bilo znakova o zadržavanju vode ili natrijuma. Međutim, kod pacijenata koji su i pre početka primene leka imali smanjenu glomerularnu filtraciju, uglavnom je dolazilo do povećanja stope filtracije.

U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa dijabetesom i pacijenata bez dijabetesa sa bubrežnim oboljenjem, zapažen je pad albuminurije i urinarne ekskrecije IgG i ukupnih urinarnih proteina nakon primene enalapрила.

Kada se primenjuju zajedno sa tijazidnim diureticima, efekti enalapрила na sniženje krvnog pritiska su aditivni. Enalapril može smanjiti ili sprečiti razvoj hipokalemije izazvane tiazidima.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom na terapiji digitalisom ili diureticima, terapija enalaprilom je povezana sa sniženjem perifernog otpora i krvnog pritiska. Zapažen je porast srčane eejkcije, dok se brzina rada srca (koja je uglavnom povišena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom) smanjila. Takođe je smanjen pritisak u pulmonalnoj kapilarnoj mreži. Takođe su poboljšani tolerancija napora i stepen težine srčane insuficijencije, mereni prema kriterijumima NYHA („New York Heart Association“). Ova dejstva su se nastavila tokom dugoročne terapije.

Kod pacijenata sa blagom do umerenom srčanom insuficijencijom, enalapril usporava progresiju srčane dilatacije/uvećanja i insuficijencije, što se ogleda u smanjenju end-dijastolnog i end-sistolnog volumena leve komore i poboljšanju eejkcione frakcije.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dva velika randomizovana, kontrolisana ispitivanja ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala su istovremenu primenu ACE inhibitora i blokatora receptora za angiotenzin II.

ONTARGET je ispitivanje koje je sprovedeno kod pacijenata koji su imali kardiovaskularna ili cerebrovaskularna oboljenja u anamnezi ili dijabetes tip 2 uz dokazano oštećenje ciljnih ograna.

VA NEPHRON-D je ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ova ispitivanja nisu pokazala značajan povoljan uticaj na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, ali je uočen povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa

primenom monoterapije. S obzirom na njihova slična farmakokinetička svojstva, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II se stoga ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata koji boluju od dijabetesne nefropatije.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je ispitivanje koje je dizajnirano za procenu koristi od dodavanja aliksirena standardnoj terapiji ACE inhibitorima ili blokatorima receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem ili oboje. Ispitivanje je prekinuto ranije nego što je planirano zbog povećanog rizika od neželjenog ishoda. I kardiovaskularna smrt i moždani udar su se numerički češće javljali u grupi koja je dobijala aliksiren nego u placebo grupi. Neželjena dejstva kao i ozbiljna neželjena dejstva od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabeleženi u grupi koja je dobijala aliskiren nego u onoj koja je dobijala placebo.

Klinička efikasnost i bezbednost

Multicentrična, randomizirana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija (SOLVD Studija prevencije) ispitivala je populaciju sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore (LVEF < 35%). 4228 pacijenata je randomizirano na primenu placeba (n=2117) ili enalapрила (n=2111). U grupi koja je primala placebo, 818 pacijenata je imalo srčanu insuficijenciju ili je umrlo (38,6%) u poređenju sa 630 u grupi koja je primala enalapril (29,8%) (redukcija rizika: 29%, 95% CI; 21-36%; p<0,001). 518 pacijenata u grupi koja je primala placebo (24,5%) i 434 u grupi koja je primala enalapril (20,6%) umrlo je ili je bilo hospitalizovano zbog novonastale ili pogoršanja već postojeće srčane insuficijencije (redukcija rizika: 20%, 95% CI, 9-30%; p<0,001).

Multicentrična, randomizirana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija (SOLVD Studija terapije) ispitivala je populaciju sa simptomatskom kongestivnom srčanom insuficijencijom izazvanom sistolnom disfunkcijom (ejekciona frakcija < 35%). 2569 pacijenata koji su na konvencionalnoj terapiji za srčanu insuficijenciju je randomizirano na primenu placeba (n=1284) ili enalapрила (n=1285). Zabeleženo je 510 smrtnih ishoda u grupi koja je primala placebo (39,7%), u poređenju sa 452 u grupi koja je primala enalapril (35,2%) (redukcija rizika: 16%; 95% CI, 5-26 %; p=0,0036). Zabeleženo je 461 smrtnih slučajeva zbog kardiovaskularnih uzroka u grupi koja je primala placebo u poređenju sa 399 u grupi koja je primala enalapril (redukcija rizika 18%, 95% CI, 6-28 %, p<0,002) uglavnom usled smanjenja smrti zbog progresivne srčane insuficijencije (251 u placebo grupi nasuprot 209 u grupi na enalaprilu, redukcija rizika 22%, 95% CI, 6-35%). Manje pacijenata je umrlo ili je bilo hospitalizovano zbog pogoršanja srčane insuficijencije (736 u grupi na placebo i 613 u grupi na enalaprilu; redukcija rizika 26 %; 95% CI; 18-34%; p<0,0001). Generalno u SOLVD studiji, kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore, enalapril je smanjio rizik od infarkata miokarda za 23% (95% CI, 11-34 %; p<0,001) i smanjio rizik od hospitalizacije usled nestabilne angine pektoris za 20% (95% CI, 9-29%; p<0,001).

Pedijatrijska populacija

Dostupna su ograničena iskustva u primeni enalapрила kod hipertenzivne pedijatrijske populacije iznad 6 godina starosti. U kliničkoj studiji koja uključuje 110 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata od 6 do 16 godina sa telesnom masom ≥ 20 kg i glomerularnom filtracijom >30 mL/min/1,73 m², pacijenti koji su imali manje od 50 kg primali su 0,625; 2,5 ili 20 mg enalapрила dnevno, a pacijenti koji su imali 50 kg i više primali su 1,25; 5 ili 40 mg enalapрила dnevno. Primena enalapрила jednom dnevno snizila je krvni pritisak na dozno zavistan način. Dozno zavisno antihipertenzivno dejstvo enalapрила bilo je dosledno kroz sve podgrupe (godine, stepen Tanerove skale, pol, rasa). Međutim, najniže primenjene doze, 0,625 mg i 1,25 mg koje prosečno odgovaraju vrednosti od 0,02 mg/kg jednom dnevno, nisu dale konzistentan antihipertenzivni efekat. Maksimalna ispitivana doza je bila 0,58 mg/kg (do 40 mg) jednom dnevno. Profil neželjenih dejstava kod pedijatrijskih pacijenata se ne razlikuje od onog koji je zabeležen kod odraslih.

5.2. Farmakokinetički podaci

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)

Resorpcija

Oralno primenjen enalapril se brzo resorbuje, sa maksimalnom koncentracijom u plazmi koja se postiže tokom jednog sata. Na osnovu količine u urinu, resorpcija enalapрила nakon oralne primene je oko 60%. Na resorpciju enalapрила ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu.

Nakon resorpcije enalapril se brzo i ekstenzivno hidrolizuje u enalaprilat, snažan ACE inhibitor. Maksimalne koncentracije enalaprilata u serumu se postižu oko 4 sata nakon oralne primene. Poluvreme eliminacije enalaprilata nakon ponovljenog doziranja enalapрила je 11 sati. Kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom, serumske koncentracije enalaprilata u ravnotežnom stanju se postižu nakon 4 dana primene.

Distribucija

U okviru opsega koncentracija koje su od terapijskog značaja, vezivanje enalaprilata za proteine plazme nije veće od 60%.

Metabolizam

Osim što se pretvara u enalaprilat, nema dokaza o značajnom metabolizmu enalapрила.

Eliminacija

Eliminacija enalaprilata je primarno putem bubrega. Glavne komponente u urinu su enalaprilat (oko 40% doze) i neizmenjeni enalapril (oko 20%).

Pacijenti sa smanjenom bubrežnom funkcijom

Koncentracije enalapрила i enalaprilata u plazmi su povišene kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 40-60 mL/min) posle primene 5 mg enalapрила jednom dnevno, PIK u ravnotežnom stanju bio je oko 2 puta veći nego kod pacijenta sa normalnom funkcijom bubrega. Kod teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min), PIK je bio veći za oko 8 puta. Kod teškog oštećenja bubrega, efektivni poluživot enalaprilata posle multiplih doza enalapril-maleata je produženo i vreme postizanja ravnotežnog stanja je odloženo (videti odeljak 4.2). Enalaprilat se može ukloniti iz cirkulacije putem hemodijalize. Klirens pri dijalizi je 62 mL/min.

Deca i adolescenti

Studija farmakokinetike sa ponovljenim doziranjem je sprovedena kod 40 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata muškog i ženskog pola starosti od 2 meseca do 16 godina, nakon dnevne oralne primene od 0,07 do 0,14 mg/kg enalapril-maleata. Nije bilo značajnih razlika u farmakokinetici enalaprilata kod dece u poređenju sa već postojećim podacima za odrasle. Zapaženo je povećanje AUC (normalizovano u odnosu na dozu po telesnoj masi) sa godinama starosti; međutim, porast AUC nije zabeležen kada su podaci normalizovani prema površini tela. U ravnotežnom stanju, poluvreme eliminacije enalaprilata iznosi 14 sati.

Dojenje

Nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg primenjene kod 5 žena nakon porođaja, prosečne maksimalne koncentracije enalapрила u mleku dojilje su bile 1,7 mikrograma/L (od 0,54 do 5,9 mikrograma/L) 4 do 6 sati nakon primene. Prosečna maksimalna koncentracija enalaprilata je bila 1,7 mikrograma/L (od 1,2 do 2,3 mikrograma/L); vreme postizanja maksimalnih koncentracija je bilo različito tokom perioda od 24 sati. Uzimajući u obzir maksimalne koncentracije u mleku, procenjeni maksimalni unos kod dece koja se hrane samo majčinim mlekom bi bio oko 0,16% doze prilagođene masi majke.

Žene koje su oralno uzimale 10 mg enalapрила dnevno tokom 11 meseci, imale su maksimalne koncentracije enalapрила u mleku od 2 mikrograma/L, 4 sata nakon primene i maksimalne koncentracije enalaprilata od 0,75 mikrograma/L, 9 sati nakon primene. Ukupne koncentracije enalapрила i enalaprilata merenih u mleku tokom 24

sata bile su 1,44 mikrograma/L, odnosno 0,63 mikrograma/L.

Koncentracije enalaprilata u mleku nije bilo moguće registrovati (<0,2 mikrograma/L) 4 sata nakon primene pojedinačne doze enalapрила od 5 mg kod jedne žene i 10 mg kod dve žene; koncentracije enalapрила nisu bile određivane.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o enalaprilu ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na osnovu konvencionalnih studija o farmakologiji bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenom potencijalu. Studije reproduktivne toksičnosti ukazuju da enalapril nema uticaja na fertilitet i reproduktivnu sposobnost kod pacova, i nije teratogen. U studiji na ženkama pacova kod kojih je primenjen enalapril pre parenja i tokom gestacije, došlo je do povećane incidence smrti mladunaca tokom dojenja. Dokazano je da enalapril prolazi placentu i izlučuje se u mleku. Utvrđeno je da su ACE inhibitori fetotoksični (izazivaju oštećenje i/ili smrt fetusa) kada se daju u toku drugog ili trećeg trimestra.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Enalapril Teva, tableta, 10 mg:

Natrijum-hidrogenkarbonat
Laktoza, monohidrat
Skrob, kukuruzni
Talk
Magnezijum-stearat
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Enalapril Teva, tableta, 20 mg:

Natrijum-hidrogenkarbonat
Laktoza, monohidrat
Skrob, kukuruzni
Talk
Magnezijum-stearat
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.

Broj rešenja: 515-01-00159-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (10mg)

Broj rešenja: 515-01-00160-15-002 od.19.05.2016. za lek Enalapril Teva, tablete, 30 x (20mg)

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Enalapril Teva, tableta, 10 mg i Enalapril Teva, tableta, 20 mg:

Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD
Makenzijeva 24, Beograd-Vračar

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole:

Enalapril Teva, tableta, 10 mg: 515-01-00159-15-002

Enalapril Teva, tableta, 20 mg: 515-01-00160-15-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole:

Enalapril Teva, tableta, 10 mg: 19.05.2016

Enalapril Teva, tableta, 20 mg: 19.05.2016

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2016.