

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Enalapril Remedica, 10 mg, tableta
Enalapril Remedica, 20 mg, tableta

INN: enalapril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Enalapril Remedica, 10 mg, tableta: jedna tableta sadrži 10 mg enalapril-maleata.
Enalapril Remedica, 20 mg, tableta: jedna tableta sadrži 20 mg enalapril-maleata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, Ponceau 4R (E124).
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Enalapril Remedica, 10 mg, tableta: ovalne, na užim krajevima ravne, bikonveksne tablete, blede crvene boje, sa utisnutom podeonom linijom sa jedne strane i simbolom proizvođača sa druge strane.

Enalapril Remedica, 20 mg, tableta: ovalne, na užim krajevima ravne, bikonveksne tablete, svetlo narandžaste boje, sa utisnutom podeonom linijom sa jedne strane i simbolom proizvođača sa druge strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

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 apsorpciju leka Enalapril Remedica.

Doziranje leka Enalapril Remedica treba da bude individualno prilagođeno stanju pacijenta (videti odeljak 4.4) i odgovoru krvnog pritiska na primenjenu terapiju.

Lek Enalapril Remedica, tableta, 10 mg ima podeonu liniju i može se podeliti na pola i tako dobiti doza od 5 mg. Ukoliko je potrebna doza od 2,5 mg, treba koristiti druge lekove dostupne na tržištu.

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci kliničkih studija o upotrebi enalapрила kod pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom (videti odeljke 4.4, 5.1 i 5.2).

Hipertenzija

Početna doza enalapрила je 5 mg do najviše 20 mg, u zavisnosti od stepena hipertenzije i stanja pacijenta (videti u nastavku). Lek Enalapril Remedica se primenjuje jednom dnevno. Kod blage hipertenzije preporučena početna doza je 5 mg do 10 mg. Kod pacijenata sa jako aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom (npr. renovaskularna hipertenzija, smanjene koncentracije soli i/ili zapremine tečnosti, srčana dekompenzacija ili teška hipertenzija) može se javiti izrazito smanjenje krvnog pritiska nakon primene početne doze. Kod ovih pacijenata preporučuje se početna doza od 5 mg ili niža, kao i započinjanje terapije pod medicinskim nadzorom.

Prethodna terapija visokim dozama diuretika može rezultovati smanjenjem volumena tečnosti i rizikom od hipotenzije na početku terapije enalaprilom. Kod ovih pacijenata preporučuje se početna doza od 5 mg ili niža.

Ukoliko je moguće, terapiju diureticima treba prekinuti 2-3 dana pre započinjanja terapije lekom Enalapril Remedica. Treba pratiti bubrežnu funkciju i koncentraciju 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 Remedica se koristi zajedno sa diureticima, i kada je to odgovarajuće, sa preparatima digitalisa ili beta blokatorima. Početna doza leka Enalapril Remedica kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom ili asimptomatskom disfunkcijom leve komore je 2,5 mg i treba da bude primenjena pod strogim medicinskim nadzorom u cilju utvrđivanja inicijalnog efekta na krvni pritisak. U odsustvu ili nakon uspešne terapije simptomatske hipotenzije nakon započinjanja terapije lekom Enalapril Remedica u srčanoj insuficijenciji, dozu treba postepeno povećavati do uobičajene doze održavanja od 20 mg, jednom dnevno ili dve podeljene doze u zavisnosti od toga kako pacijent reaguje terapiju. Preporučuje se da titracija doze bude sprovedena u periodu od 2 do 4 nedelje. Maksimalna dnevna doza je 40 mg podeljena u dve doze.

Tabela 1: preporučena titracija doze leka Enalapril Remedica kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom/asimptomatskom disfunkcijom leve komore

nedelja	doza (mg/dan)
prva nedelja	1-3 dan: 2,5 mg/dan* kao jedna doza 4-7 dan: 5 mg/dan podeljeno u dve doze
druga nedelja	10 mg/dan kao jedna doza ili podeljeno u dve doze
treća i četvrta nedelja	20 mg/dan kao jedna doza ili podeljeno u dve doze

*Potreban je poseban oprez kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom ili na terapiji diureticima (videti odeljak 4.4).

Pažljivo praćenje krvnog pritiska i funkcije bubrega je potrebno pre i nakon započinjanja terapije lekom Enalapril Remedica (videti odeljak 4.4) zbog prijavljene hipotenzije i (ređe) posledične insuficijencije bubrega. Ukoliko je moguće, pacijentima na terapiji diureticima dozu treba smanjiti pre započinjanja terapije lekom Enalapril Remedica. Pojava hipotenzije nakon primene početne doze leka Enalapril Remedica ne ukazuje da će se hipotenzija ponovo javiti tokom dugoročne terapije lekom Enalapril Remedica i ne isključuje kontinuiranu primenu leka. Koncentracija kalijuma u serumu i bubrežnu funkciju treba takođe pratiti.

Oštećenje funkcije bubrega

Generalno, vremenske periode između primene enalapрила treba produžiti i/ili smanjiti dozu.

Tabela 2: doziranje u bubrežnoj insuficijenciji

klirens kreatinina (CrCl) mL/min	početna doza (mg/dan)
30 < CrCl < 80 mL/min	5-10 mg
10 < CrCl ≤ 30 mL/min	2,5 mg
CrCl ≤ 10 mL/min	2,5 mg onim danima kada je pacijent na dijalizi*

*Videti odeljak 4.4. Enalaprilat se može ukloniti dijalizom. U danima kada pacijent nije na dijalizi doziranje treba prilagoditi u zavisnosti od odgovora krvnog pritiska na terapiju.

Upotreba kod starijih pacijenata

Dozu treba prilagoditi bubrežnoj funkciji pacijenta (videti odeljak 4.4).

Upotreba u pedijatriji

Kod pacijenata koji mogu da gutaju tablete dozu treba individualno prilagoditi stanju pacijenta i odgovoru krvnog pritiska na terapiju. Preporučena početna doza kod pacijenata telesne mase u rasponu od 20 do manje od 50 kg je 2,5 mg, dok kod pacijenata sa 50 ili više kilograma iznosi 5 mg. Lek Enalapril Remedica se primenjuje jednom dnevno. Dozu treba prilagoditi potrebama pacijenta do maksimalnih 20 mg dnevno kod pacijenata telesne mase u rasponu od 20 do manje od 50 kg i 40 mg kod pacijenata telesne mase sa 50 ili više kilograma (videti odeljak 4.4).

S obzirom na to da nema dostupnih podataka, lek Enalapril Remedica se ne preporučuje kod novorođenčadi i pedijatrijskih pacijenata sa glomerularnom filtracijom manjom od 30 mL/min/1,73m².

Način primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili na bilo koji drugi ACE inhibitor.
- Angioedem povezan sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima u anamnezi.
- Nasledni ili idiopatski angioedem.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Istovremena primena leka Enalapril Remedica sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (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 je retko uočena kod pacijenata sa hipertenzijom koja nije praćena dodatnim komplikacijama. Kod pacijenata sa hipertenzijom koji su na terapiji lekom Enalapril Remedica, do simptomatske hipotenzije će verovatnije doći kod onih pacijenata koji već imaju smanjen volumen tečnosti, npr. usled terapije diureticima, dijete sa ograničenim unosom soli, dijalize, dijareje ili povraćanja (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa ili bez bubrežne insuficijencije, primećena je simptomatska hipotenzija. Ovo će se najverovatnije desiti kod onih pacijenata koji imaju teži stepen srčane insuficijencije, što se ogleda u primeni visokih doza diuretika Henleove petlje, hiponatremiji ili funkcionalnom bubrežnom oštećenju. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom i pažljivo pratiti njihovo stanje svaki put kada se doza leka Enalapril Remedica i/ili diuretika prilagođava. Slične napomene se mogu odnositi na pacijente sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih izraziti pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

Ukoliko dođe do hipotenzije, pacijenta treba staviti u ležeći položaj, i ukoliko je neophodno, pacijentu treba primeniti intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za naredne doze koje obično mogu biti primenjene bez poteškoća nakon povećanja krvnog pritiska usled povećanja volumena tečnosti.

Kod nekih pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju normalne ili snižene vrednosti krvnog pritiska može doći do dodatnog sniženja sistemskog krvnog pritiska pri primeni leka Enalapril Remedica. Ovakav efekat je predvidljiv i obično nije razlog za obustavu terapije. Ukoliko hipotenzija postane simptomatska može biti neophodno sniženje doze i/ili obustava terapije diuretikom i/ili lekom Enalapril Remedica.

Stenoza aortnog ili mitralnog zalistka/hipertrofična kardiomiopatija

Kao što je slučaj sa svim vazodilatatorima, i ACE inhibitore treba davati sa oprezom pacijentima sa levom ventrikularnom valvularnom opstrukcijom i opstrukcijom izlaznog trakta i izbegavati u slučajevima kardiogenog šoka i hemodinamski značajne opstrukcije.

Oštećenje funkcije bubrega

U slučajevima oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <80 mL/min) početno doziranje enalapрила treba da bude prilagođeno klirensu kreatinina pacijenta (videti odeljak 4.2), a nakon toga u skladu sa odgovorom pacijenta na terapiju. Kod ovih pacijenata deo uobičajene kliničke prakse su rutinsko praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina.

Bubrežna insuficijencija povezana sa primenom enalapрила je prijavljivana uglavnom kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili sa već postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu renalne arterije. Bubrežna insuficijencija povezana sa terapijom enalaprilom je obično reverzibilna ukoliko se brzo prepozna i pravilno leči. Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom, bez očigledne prethodne bolesti bubrega a koji su na istovremenoj terapiji enalaprilom i diuretikom, došlo je do povećanja koncentracije uree i kreatinina u krvi. Može biti potrebno smanjenje doze enalapрила i/ili obustava terapije diuretikom. Ova situacija treba da ukaže na mogućnost postojanja stenozе renalne arterije (videti odeljak 4.4 *Renovaskularna hipertenzija*).

Renovaskularna hipertenzija

Kada su pacijenati sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom renalne arterije jedinog funkcionalnog bubrega na terapiji ACE inhibitorima postoji povećan rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije. Gubitak bubrežne funkcije se može javiti pri samo blagim promenama koncentracija serumskog kreatinina. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti niskim dozama i pod strogim medicinskim nadzorom uz pažljivu titraciju doze i praćenje funkcije bubrega.

Transplantacija bubrega

Ne postoji iskustvo o primeni leka Enalapril Remedica kod pacijenata kojima je nedavno urađena transplantacija bubrega. Zbog toga se terapija lekom Enalapril Remedica ne preporučuje.

Insuficijencija jetre

ACE inhibitori su retko povezivani sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom ili hepatitisom i progredira do fulminantne hepatičke nekroze i (nekada) smrti. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. Pacijentima na terapiji ACE inhibitorima kod kojih se razvije žutica ili značajno povećanje vrednosti enzima jetre treba obustaviti terapiju i sprovesti odgovarajuće medicinsko praćenje stanja pacijenta.

Neutropenija/agranulocitoza

Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima prijavljivane su neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Neutropenija se javlja retko kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i bez drugih faktora rizika. Enalapril treba koristiti uz izrazit oprez kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, onih na terapiji imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom ili kod pacijenata koji imaju kombinaciju ovih faktora rizika, posebno u slučaju kada već postoji prethodno oštećenje bubrežne funkcije. Kod nekih od ovih pacijenata razvile su se teške infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu odgovorile na intenzivnu terapiju antibioticima. Ukoliko se enalapril koristi kod ovih pacijenata savetuje se periodično praćenje broja leukocita i upućivanje pacijenata da prijave bilo koji znak infekcije.

Preosetljivost/angioneurotski edem

Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući enalapril, prijavljivani su slučajevi angioneurotskog edema lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa. Ovo se može desiti u bilo kom trenutku primene terapije. U ovakvim slučajevima potrebna je brza obustava terapije enalaprilom i adekvatno praćenje stanja pacijenta kako bi se potvrdilo povlačenje svih simptoma pre otpuštanja iz zdravstvene ustanove. Čak i u slučajevima kada se javi samo oticanje jezika, bez respiratornog distresa, može biti potrebno produženo praćenje stanja ovih pacijenata s obzirom na to da terapija antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljna.

Smrtni slučajevi usled angioedema povezanog sa edemom larinksa ili jezika prijavljeni su veoma retko. Kod pacijenata sa edemom jezika, glotisa ili larinksa verovatna je pojava opstrukcije disajnih puteva, a posebno kod pacijenata sa hirurškim intervencijama na disajnim putevima u anamnezi. Kada je zbog edema jezika,

glotisa ili larinksa verovatna opstrukcija disajnih puteva treba odmah primeniti odgovarajuću terapiju, što može uključivati subkutanu primenu rastvora adenalina 1:1000 (0,3 do 0,5 mL) i/ili mere koje obezbeđuju prohodnost disajnih puteva.

Prijavljeno je da pacijenti crne rase na terapiji ACE inhibitorima u poređenju sa pacijentima ostalih rasa imaju veću verovatnoću za pojavu angioedema.

Pacijenti koji imaju angioedem koji nije povezan sa primenom ACE inhibitora u anamnezi, mogu imati veći rizik od razvoja angioedema dok su na terapiji ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Pacijenti na istovremenoj terapiji ACE inhibitorom i inhibitorom mTOR (inhibitor aktivacije rapamicinske mete sisara – npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) mogu imati veći rizik od razvoja angioedema.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera

Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera retko je došlo do razvoja životno ugrožavajućih anafilaktoidnih reakcija. Ove reakcije su izbegnute privremenim odlaganjem terapije ACE inhibitorom pre svake desenzibilizacije.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze

Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima tokom LDL afereze dekstran-sulfatom retko je došlo do razvoja životno ugrožavajućih anafilaktoidnih reakcija. Ove reakcije su izbegnute privremenim odlaganjem terapije ACE inhibitorom pre svake afereze.

Pacijenti na hemodijalizi

Prijavljene su anafilaktoidne reakcije kod pacijenata na istovremenoj terapiji ACE inhibitorima i dijalizi *high-flux* membranama. Kod ovih pacijenata treba razmotriti upotrebu drugog tipa membrane za dijalizu ili antihipertenzivnog leka druge grupe.

Hipoglikemija

Pacijente sa dijabetesom, koji su na terapiji oralnim antidijabeticima ili insulinom, a koji započinju terapiju ACE inhibitorom, treba uputiti da pažljivo prate pojavu hipoglikemije, posebno tokom prvog meseca kombinovane terapije (videti odeljak 4.5).

Kašalj

Pri upotrebi ACE inhibitora prijavljivana je kašalj. Kašalj je po karakteristikama neproduktivan, uporan i povlači se nakon obustave terapije. U diferencijalnoj dijagnozi kašlja potrebno je uzeti u obzir mogućnost da je uzročnik terapija ACE inhibitorom.

Hirurške intervencije/anestezija

Kod pacijenata koji se podrgavaju većim hirurškim intervencijama ili anesteziji lekovima koji izazivaju hipotenziju, enalapril blokira sekundarno stvaranje angiotenzina II usled kompenzatornog oslobađanja renina. Ukoliko se hipotenzija javi i ako smatra se da je nastala ovim mehanizmom, može biti korigovana povećanjem volumena.

Hiperkalemija

Kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući enalapril, primećeno je povećanje koncentracije kalijuma u serumu. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju bubrežnu insuficijenciju, pogoršavanje funkcije bubrega, starije životno doba (preko 70 godina), dijabetes melitus, istovremeno postojeća stanja, a posebno dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu ili istovremenu upotrebu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplemenata ili zamena za so na bazi kalijuma, ili terapiju drugim lekovima koji dovode do povećanja koncentracije serumskog kalijuma (npr. heparin). Upotreba suplemenata na bazi kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamena za so na bazi kalijuma mogu voditi značajnom povećanju koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom. Hiperkalemija može uzrokovati teške, a ponekad aritmije koje ugrožavaju život. Ukoliko se istovremena upotreba enalaprila i bilo kog od gore navedenih lekova/suplemenata smatra opravdanom, treba je sprovoditi sa oprezom uz redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Litijum

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

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora za angiotenzin II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Zbog toga se dvostruka blokada RAAS istovremenom upotrebom ACE inhibitora, blokatora receptora za angiotenzin II ili aliskirena ne preporučuje (videti odeljak 4.5 i 5.1).

Ukoliko se terapija dvostrukom blokadom RAAS smatra apsolutno neophodnom, potrebno je sprovesti je samo pod nadzorom lekara specijaliste uz redovno pažljivo praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II ne treba koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Laktoza

Lek Enalapril Remedica sadrži laktozu, pa ga zato ne treba propisivati pacijentima sa retkim naslednim poremećajima intolerancije galaktoze, deficitom laktaze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze.

Azo boje

Lek Enalapril Remedica sadrži Ponceau 4R (E124), azo boju koja može da izazove alergijske reakcije

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti primene kod dece sa hipertenzijom, koja su starija od 6 godina, ali nema podataka o primeni u drugim indikacijama. Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o primeni kod dece starije od 2 meseca (videti odeljke 4.2, 5.1 i 5.2). Lek Enalapril Remedica se ne preporučuje kod dece za druge indikacije, osim hipertenzije. S obzirom na to da nema dostupnih podataka, lek Enalapril Remedica se ne preporučuje kod novorođenčadi i pedijatrijskih pacijenata sa glomerularnom filtracijom manjom od 30 mL/min/1,73m².

Trudnoća

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započeti tokom trudnoće. Osim ukoliko se kontrinurana terapija ACE inhibitorom ne smatra neophodnom, pacijentkinjama koje planiraju trudnoću terapiju enalaprilom treba zameniti drugom antihipertenzivnom terapijom sa utvrđenim bezbednosnim profilom u trudnoći. Po utvrđivanju trudnoće, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti, i ukoliko je to adekvatno, uvesti drugu antihipertenzivnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Etničke razlike

Kao što je slučaj sa drugim ACE inhibitorima, i enalapril je očigledno manje efektivan u sniženju krvnog pritiska kod osoba crne rase u poređenju sa ljudima drugih rasa, moguće zbog više prevalencije stanja sa niskim koncentracijama renina kod osoba crne rase obolelih od hipertenzije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da je dvostruka blokada sistema RAAS kroz istovremenu primenu ACE inhibitora, blokatora receptora za angiotenzin II ili aliskirena povezana sa većom učestalošću pojave neželjenih dejstava kao što je hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa pojedinačnom upotrebom leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4. i 5.1).

Diuretici koji štede kalijum ili suplementi na bazi kalijuma

ACE inhibitori umanjuju gubitak kalijuma koji je izazvan diureticima. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplementi na bazi kalijuma ili zamene za so na bazi kalijuma mogu voditi značajnom povećanju koncentracije kalijuma u serumu. Ukoliko je istovremena primena indikovana usled dokazane hipokalemije, treba je sprovesti sa oprezom uz redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Diuretici (tiazidi ili diuretici Henleove petlje)

Prethodna terapija visokim dozama diuretika može rezultovati smanjenjem volumena tečnosti i rizikom od hipotenzije pri započinjanju terapije enalaprilom (videti odeljak 4.4). Hipotenzivni efekti mogu biti smanjeni obustavom terapije diuretikom, povećanjem volumena tečnosti ili unosa soli ili započinjanjem terapije niskom dozom enalapрила.

Drugi antihipertenzivni lekovi

Istovremena upotreba ovih lekova može povećati hipotenzivni efekat enalapрила. Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim vazodilatatorima, može dodatno sniziti krvni pritisak.

Litijum

Tokom istovremene primene litijuma sa ACE inhibitorima prijavljeno je reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i toksičnost. Istovremena upotreba ACE inhibitora sa tiazidnim diureticima može dodatno da poveća koncentraciju litijuma i rizik od njegove toksičnosti. Ne preporučuje se upotreba enalapрила sa litijumom, ali ukoliko je ona dokazano neophodna, potrebno je pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци/narkotici

Istovremena upotreba određenih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može rezultovati dodatnim smanjenjem krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).

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

NSAIL uključujući selektivne inhibitore COX-2 mogu umanjiti dejstvo diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Zato, antihipertenzivno dejstvo blokatora receptora za angiotenzin II ili ACE inhibitora može biti oslabljeno nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, uključujući selektivne COX-2 inhibitore.

Istovremena primena NSAIL (uključujući selektivne COX-2 inhibitore) i blokatora receptora za angiotenzin II ili ACE inhibitora ispoljava aditivni efekat na povećanje koncentracije kalijuma u serumu, i može voditi pogoršanju funkcije bubrega. Ovi efekti su obično reverzibilni. Retko se može javiti akutna bubrežna insuficijencija, posebno kod pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega (kao što su stariji pacijenti ili pacijenti sa smanjenim volumenom tečnosti, uključujući one na terapiji diureticima). Zbog toga je kod pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega potrebno oprezno sprovesti istovremenu primenu ovih lekova. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani; potrebno je praćenje funkcije bubrega nakon započinjanja istovremene terapije i periodično nakon toga.

Jedinjenja zlata

Retko su prijavljivane nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) kod pacijenata na istovremenoj terapiji parenteralnim preparatima zlata (natrijum-aurotiomalat) i ACE inhibitorima, uključujući enalapril.

mTOR inhibitori

Pacijenti koji su istovremeno na terapiji mTOR inhibitorom (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) mogu imati povećan rizik od pojave angioedema (videti odeljak 4.4).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije su ukazale da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulin, oralni hipoglikemici) može uzrokovati pojačan efekat snižavanja koncentracije glukoze u krvi sa rizikom od hipoglikemije. Čini se da je pojava ovog fenomena verovatnija tokom prvih nedelja istovremene terapije i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivno dejstvo ACE inhibitora

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i beta blokatori

Enalapril može biti bezbedno istovremeno primenjen sa acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i beta blokatorima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija vršena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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 odeljak 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi u vezi rizika od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili uverljivi; ipak malo povećanja rizika ne može biti isključeno. Osim ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorom ne smatra neophodnim, pacijentkinjama koje planiraju trudnoću terapiju enalaprilom treba zameniti drugom antihipertenzivnom terapijom sa utvrđenim bezbednosnim profilom u trudnoći.

Po utvrđivanju trudnoće terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti, i ukoliko je to adekvatno, uvesti terapiju drugim antihipertenzivnim lekom/ lekovima.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost kod ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija kostiju lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3). Dolazilo je do pojave oligohidramniona kod majke, za koji se pretpostavlja da predstavlja smanjenu fetalnu bubrežnu funkciju, i koji može rezultovati grčenjem udova, kraniofacijalnim deformitetima i hipoplastičnim razvojem pluća.

Ukoliko je došlo do izloženosti ACE inhibitorima od drugog trimestra trudnoće preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i lobanje.

Kod odojčadi majki koje su bile na terapiji ACE inhibitorima treba pažljivo pratiti eventualnu pojavu hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

Ograničeni podaci farmakokinetičkih studija ukazuju na veoma niske koncentracije u mleku dojilja (videti odeljak 5.2). Iako ove koncentracije nisu klinički značajne, upotreba leka Enalapril Remedica se ne preporučuje u toku dojenja u slučajevima prevremeno rođene dece i u prvih nekoliko nedelja nakon porođaja zbog hipotetičkog rizika od kardiovaskularnih i renalnih dejstava, kao i manjka kliničkog iskustva. Kod starijih odojčadi, upotreba leka Enalapril Remedica kod dojilje se može razmotriti u slučaju kada je terapija neophodna za majku, pri čemu stanje deteta treba pratiti zbog mogućnosti pojave bilo koje neželjene reakcije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pri upravljanju vozilima i rukovanju mašinama treba uzeti u obzir da povremeno može doći do pojave vrtoglavice i umora.

4.8. Neželjena dejstva

Naredna neželjena dejstva su prijavljena za enalapril u okviru kliničkih studija i postmarketinškog praćenja.

Tabela 3. Neželjena dejstva na lek Enalapril Remedica

Klasa sistema organa	Veoma česta ($\geq 1/10$)	Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Veoma retka ($< 1/10000$)	nepoznato (ne može se utvrditi na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku anemiju)	neutropenija, snižena koncentracija hemoglobina, snižen hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimunske bolesti		
Endokrini poremećaji						sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona
Poremećaji metabolizma i ishrane			hipoglikemija (videti odeljak 4.4)			
Psihijatrijski poremećaji		depresija	konfuzija, nervoza, insomnija	Poremećaji sna, poremećaji spavanja		
Poremećaji nervnog sistema	vrtoглаvica	glavobolja, sinkopa, poremećaj čula ukusa	somnolencija, parestezija, vertigo			
Poremećaji oka	zamućen vid					
Poremećaji uha i labirinta			tinitus			
Kardiološki poremećaji		bol u grudima, poremećaji ritma, angina pectoris, tahikardija	palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj*, moguće nakon izrazite hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)			

Vaskularni poremećaji		hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju)	prolazno crvenilo, ortostatska hipotenzija	<i>Raynaud</i> fenomen		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj	dispnea	rinoreja, bol u grlu i promuklost, bronhospazam/astma	pulmonalni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija		
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina	dijareja, bol u abdomenu	ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, konstipacija, anoreksija, iritacija želuca, suva usta, peptički ulkus	stomatitis/aftozne ulceracije, glositis	intestina-lni angi-oedem	
Hepatobilijarni poremećaji				insuficijencija jetre, hepatitis - hepatocelularni ili holestatski, hepatitis uključujući nekrozu, holestaza (uključujući žuticu)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, hipersenzitivnost/angioneurotski edem: prijavljen je angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4)	dijaforeza, pruritus, urtikarija, alopecija	multiformni eritem, <i>Stevens-Johnson</i> sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritroderma		Prijavljen je skup simptoma koji može uključivati nešto ili sve od navedenog: groznicu, serozitis, vaskulitis, mijalgiju/miozitis, artralgiu/artritis, pozitivni ANA, povišeni ESR, eozinofiliju i leukocitozu. Mogu se javiti i osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			grčevi mišića			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			disfunkcija bubrega, bubrežna insuficijencija, proteinurija	oligurija		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			impotencija	ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija	umor	slabost, groznica			
Ispitivanja		hiperkalemija, povišen nivo kreatitina u serumu	povišen nivo uree u krvi, hiponatremija	povišeni nivoi enzima jetre, povišen nivo bilirubina u serumu		

*Stope učestalosti su bile komparabilne sa onima u placebo i aktivnim kontrolnim grupama u okviru kliničkih studija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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)11 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. Najistaknutije karakteristike predoziranja koje su prijavljene do sada su: izražena hipotenzija koja počinje nekih 6 sati nakon unosa leka, istovremeno sa blokadom sistema renin-angiotenzin-aldosteron i stupor. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključiti cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, bubrežnu insuficijenciju, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anskioznost i kašalj. Nakon oralnog unosa 300 mg odnosno 440 mg enalapрила uočene su koncentracije enalaprilata u serumu 100 odnosno 200 puta veće od uobičajenih postignutih nakon primene terapijskih doza.

Preporučena terapija predoziranja je intravenska infuzija fiziološkog rastvora. Ukoliko se javi hipotenzija pacijenta treba postaviti u šok položaj. Ukoliko je dostupna, treba razmotriti i terapiju infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskim kateholaminima. Ukoliko se ingestija nedavno dogodila, potrebno je primeniti mere za eliminaciju enalapril-maleata (npr. izazivanje povraćanja, gastična lavaža, primena adsorbenasa i natrijum-sulfata). Enalaprilat se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom (videti odeljak 4.4). Primena pejsmejkera

je indikovana kod bradikardije koja ne odgovara na terapiju. Potrebno je kontinuirano praćenje vitalnih znakova, koncentracija elektrolita i kreatinina u serumu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitori ACE, monokomponentni

ATC šifra: C09AA02

Enalapril-maleat je so enalapрила, derivat dve aminokiseline, L-alanina i L-prolina. ACE je peptidil dipeptidaza koja katalizuje konverziju angiotenzina I u presornu supstancu angiotenzin II. Nakon resorpcije enalapril se hidrolizuje do enalaprilata koji inhibira ACE. Inhibicija ACE rezultuje smanjenjem vrednosti angiotenzina II u plazmi što vodi povišenoj aktivnosti renina u plazmi (usled uklanjanja negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjenoj sekreciji aldosterona.

ACE je identičan kininazi II. Iz tog razloga enalapril može takođe blokirati degradaciju bradikininina, snažnog vazodepresornog peptida. Ipak, značaj ovog mehanizma u terapijskom delovanju enalapрила treba tek razjasniti.

Mehanizam dejstva

Iako se smatra da je primarni mehanizam sniženja krvnog pritiska supresija renin-angiotenzin-aldosteron sistema, enalapril ispoljava antihipertenzivno dejstvo i kod pacijenata sa niskim vrednostima renina.

Farmakodinamsko dejstvo

Primena enalapрила kod pacijenata sa hipertenzijom rezultuje sniženjem krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju bez značajnog povišenja srčane frekvence. Simptomatska posturalna hipotenzija se retko javlja. Kod nekih pacijenata razvoj optimalnog sniženja krvnog pritiska može zahtevati nekoliko nedelja terapije. Nagli prestanak terapije enalaprilom nije povezan sa brzim povišenjem krvnog pritiska.

Efektivna inhibicija aktivnosti ACE se obično javlja 2 do 4 sata nakon oralne primene pojedinačne doze enalapрила. Početak antihipertenzivne aktivnosti se obično uočava nakon 1 sata, sa maksimalnim smanjenjem vrednosti krvnog pritiska koja se postiže 4 do 6 sati nakon primene leka. Trajanje efekta zavisi od primenjene doze. Ipak, u preporučenim dozama, pokazano je da se antihipertenzivno i hemodinamsko dejstvo održavaju u periodu od najmanje 24 sata.

U hemodinamskim studijama kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, sniženje krvnog pritiska je bilo praćeno sniženjem perifernog arterijskog otpora uz povećanje srčane ejakcije i sa malim ili bez promena srčane frekvence. Nakon primene enalapрила došlo je do povećanja renalnog protoka krvi, dok je stepen glomerularne filtracije ostao nepromenjen. Nije bilo dokaza o retenciji natrijuma ili vode. Međutim, kod pacijenata sa prethodno niskim stepenom glomerularne filtracije obično je dolazilo do njenog povećanja pri terapiji enalaprilom.

U kratkoročnim kliničkim studijama kod pacijenata sa renalnim oboljenjem, sa i bez dijabetesa, nakon primene enalapрила uočeno je sniženje albuminurije, urinarne ekskrecije IgG i ukupnih proteina u urinu.

Kada se primenjuje zajedno sa tiazidnim diureticima, efekat sniženja krvnog pritiska je u najmanju ruku aditivan. Enalapril može smanjiti ili prevenirati razvoj hipokalemije izazvane tiazidima.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom na terapiji digitalisom i diureticima, terapija enalaprilom oralno ili parenteralno je povezana sa smanjenjem perifernog otpora i krvnog pritiska. Srčana ejakcija se povećala, dok se srčana frekvencija (obično povišena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom) smanjila. Takođe se smanjio pritisak u pulmonalnoj kapilarnoj mreži. Tolerancija napora i težina srčane insuficijencije su takođe poboljšani, mereno prema kriterijumima NYHA (*eng. New York Heart Association*). Ova dejstva su se nastavila tokom dugoročne terapije. Kod pacijenata sa blagom do umereno teškom srčanom insuficijencijom enalapril je usporio progresiju srčane dilatacije/uvećanja i insuficijencije, što se vidi kroz smanjenje volumena leve komore na kraju dijastole i sistole i poboljšanje ejakcione frakcije.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dve velike randomizovane kontrolisane studije ONTARGET (*eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (*eng. The Veterans Affairs*

Nephropathy in Diabetes) su ispitivale upotrebu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom receptora za angiotenzin II.

ONTARGET studija je sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili dijabetes melitusom tip 2 praćenog dokazanim oštećenjem ciljnih organa. VA NEPHRON-D je studija sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajan povoljan uticaj na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, dok je uočen povećan rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije, u poređenju sa primenom monoterapije. Uzimajući u obzir slične farmakodinamičke osobine, ovi rezultati su takođe relevantni za druge ACE inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II.

Iz tog razloga ACE inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II ne treba istovremeno koristiti kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana da utvrdi koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora za angiotenzin II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Studija je bila prekinuta rano zbog povišenog rizika od neželjenih ishoda. I kardiovaskularna smrt i moždani udar su se brojno češće javljali u grupi koja je primala aliskiren u odnosu na grupu koja je primala placebo; neželjena dejstva i ozbiljna neželjena dejstva od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) su češće prijavljivana u grupi koja je primala aliskiren u odnosu na placebo grupu.

Klinička efikasnost i bezbednost

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

Multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija (SOLVD studija primene u terapiji) ispitivala je populaciju sa simptomatskom kongestivnom srčanom insuficijencijom usled sistolne disfunkcije (ejekciona frakcija <35%). 2569 pacijenata koji su bili na konvencionalnoj terapiji srčane insuficijencije randomizovano je na primenu placeba (n=1284) ili enalapрила (n=1285). Zabeleženo je 510 smrtnih slučajeva u placebo grupi (39,7%) u poređenju sa 452 slučaja u enalapril grupi (35,2%); (smanjenje rizika 16%; 95% CI; 5-26; p=0,0036). Zabeležen je 461 slučaj kardiovaskularne smrti u placebo grupi u poređenju sa 399 slučajeva u enalapril grupi (smanjenje rizika 18%; 95% CI; 6-28%; p<0,002), uglavnom usled smanjenja smrtnosti uzrokovane progresivnom srčanom insuficijencijom (251 slučaj u placebo grupi nasuprot 209 slučajeva u enalapril grupi, smanjenje rizika 22%, 95% CI, 6-35%). Manje pacijenata je umrlo ili je bilo hospitalizovano zbog pogoršanja srčane insuficijencije (736 u placebo grupi i 613 u enalapril grupi; smanjenje rizika 26%; 95% CI; 18-34%; p<0,0001). Sveukupno u SOLVD studiji, kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore, enalapril je smanjio rizik od infarkta miokarda za 23% (95% CI, 11-34%; p<0,001) i rizik od hospitalizacije usled nestabilne angine pectoris za 20% (95% CI, 9-29%; p<0,001).

Pedijatrijska populacija

Postoji ograničeno iskustvo o upotrebi u terapiji hipertenzije kod pedijatrijskih pacijenata starijih od 6 godina. U kliničkoj studiji koja je uključila 110 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom starosti od 6 do 16 godina, telesne mase jednake ili veće od 20 kg i sa stepenom glomerularne filtraije većim od 30 mL/min/1,73m², pacijenti telesne mase manje od 50 kg primali su ili 0,625; 2,5 ili 20 mg enalapрила dnevno, dok su pacijenti telesne mase jednake ili veće od 50 kg primali 1,25; 5 ili 40 mg enalapрила dnevno. Primena enalapрила jednom dnevno smanjila je krvni pritisak na dozno zavisnan način. Dozno zavisno antihipertenzivno dejstvo enalapрила bilo je konzistentno u svim podgrupama (starost, stepen Tanerove skale, pol, rasa). Međutim, čini se da najniže doze primenjene u studiji, 0,625 mg i 1,25 mg, koje odgovaraju prosečnoj vrednosti od 0,02 mg/kg jednom dnevno, ne daju konzistentan antihipertenzivan efekat. Maksimalna doza primenjena u studiji bila je 0,58 mg/kg (do 40 mg) jednom dnevno. Profil neželjenih dejstava kod pedijatrijskih pacijenata se ne razlikuje od onog uočenog kod odraslih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene enalapril se brzo resorbuje, sa maksimalnim serumskim koncentracijama koje se javljaju u roku od jednog sata. Na osnovu količine izlučene u urinu (eng. *urinary recovery*), resorpcija enalapрила nakon oralne primene u obliku tablete je oko 60%. Na resorpciju enalapрила ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu.

Nakon resorpcije, oralno unet enalapril se brzo i obimno hidrolizuje do enalaprilata, koji je potentan inhibitor ACE. Maksimalne serumske koncentracije enalaprilata javljaju se oko 4 sata nakon oralno primenjene doze enalapрила u obliku tablete. Poluvreme eliminacije enalaprilata nakon ponovljene primene enalapрила oralno je 11 sati. Kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega, ravnotežno stanje serumskih koncentracija enalaprilata postignuto je nakon 4 dana terapije.

Distribucija

U rasponu koncentracija koje su terapijski značajne, vezivanje enalaprilata za humane proteine plazme ne prelazi 60%.

Biotransformacija

Osim konverzije do enalaprilata, ne postoje dokazi o značajnom metabolizmu enalapрила.

Eliminacija

Ekskrecija enalaprilata je primarno renalna. Glavna komponenta u urinu je enalaprilat, u količini od oko 40% doze i nepromenjeni enalapril (oko 20%).

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost enalaprilu i enalaprilatu je povećana kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Nakon primene 5 mg jednom dnevno kod pacijenata sa blagom do umereno teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 40-60 mL/min) površina ispod krive (PIK) u ravnotežnom stanju enalaprilata je bila oko 2 puta veća nego kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom. Kod teškog bubrežnog oštećenja (klirens kreatinina \leq 30 mL/min) površina ispod krive je bila povećana oko 8 puta. Poluvreme eliminacije enalaprilata nakon ponovljenih doza enalapril-maleata je produženo na ovom nivou bubrežne insuficijencije, dok je postizanje ravnotežnog stanja odloženo (videti odeljak 4.2). Enalaprilat može biti uklonjen iz cirkulacije hemodijalizom. Klirens pri dijalizi iznosi 62 mL/min.

Deca i adolescenti

Farmakokinetička studija sa ponovljenim dozama sprovedena je kod 40 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata muškog i ženskog pola, uzrasta 2 meseca do \leq 16 godina, nakon dnevne oralne primene 0,07 do 0,14 mg/kg enalapril-maleata. Nije bilo većih razlika u farmakokinetici enalaprilata kod dece u poređenju sa već postojećim podacima za odrasle. Podaci ukazuju na povećanje površine ispod krive (normalizovano u odnosu na dozu po telesnoj masi) sa povećanjem starosti; ipak, povećanje površine ispod krive nije uočeno kada su podaci normalizovani po telesnoj površini. U stanju ravnoteže, prosečno poluvreme eliminacije enalaprilata bilo je 14 sati.

Dojenje

U periodu od 4 do 6 sati nakon oralne primene pojedinačne doze od 20 mg kod 5 žena nakon porođaja prosečna maksimalna koncentracija enalapрила u mleku je bila 1,7 mikrogram/L (opseg 0,54 do 5,9 mikrogram/L). Prosečna maksimalna koncentracija enalaprilata bila je 1,7 mikrogram/L (opseg 1,2 do 2,3 mikrogram/L); vreme postizanja maksimalne koncentracije je bilo različito u toku perioda od 24 h. Uzimajući u obzir podatke o maksimalnim koncentracijama u mleku, procenjeni maksimalni unos kod odojčeta na isključivoj ishrani majčinim mlekom bio bi oko 0,16% doze prilagođene telesnoj masi majke.

Žena koja je uzimala oralno 10 mg enalapрила u periodu od 11 meseci imala je maksimalne koncentracije enalapрила u mleku od 2 mikrogram/L 4 sata nakon doze i maksimalne koncentracije enalaprilata od 0,75 mikrogram/L 9 sati nakon doze. Ukupna koncentracija enalapрила i enalaprilata izmerena u mleku u periodu od 24 h bila je 1,44 mikrogram/L i 0,63 mikrogram/L, redom.

Koncentraciju enalaprilata u mleku 4 sata nakon primene pojedinačne doze enalapрила od 5 mg kod jedne majke i 10 mg kod dve majke nije bilo moguće utvrditi (<0,2 mikrogram/L); koncentracije enalapрила nisu određivane.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, ispitivanja toksičnosti pri ponovljenom doziranju, genotoksičnosti i ispitivanju karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Studije reproduktivne toksičnosti ukazuju da enalapril nema uticaja na fertilitet i reproduktivnu sposobnost pacova, kao i da nije teratogen. U jednoj studiji u kojoj su ženke pacova primale lek, pre parenja, a zatim tokom gestacije, povećana je incidenca smrtnih ishoda kod mladunaca tokom perioda dojenja. Pokazano je da enalapril prolazi placentu i izlučuje se u mleko. Za inhibitore ACE kao grupu lekova dokazana je fetotoksičnost (koja izaziva oštećenje i/ili smrt fetusa) kada se primenjuju u drugom ili trećem trimestru.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, bezvodna;
Maleinska kiselina;
Cink-stearat;
Quinoline Yellow (E104);
Ponceau 4R (E124).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Enalapril Remedica, tableta, 10 mg
Unutrašnje pakovanje: Alu-beli PVC/PVDC blister sa po 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera i Uputstvo za lek.

Enalapril Remedica, tableta, 20 mg.
Unutrašnje pakovanje: Alu-beli PVC/PVDC blister sa po 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Enalapril Remedica, tableta, 10 mg: 515-01-02232-16-001

Enalapril Remedica, tableta, 20 mg: 515-01-02233-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 23.08.2005.

Datum poslednje obnove dozvole: 14.03.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart 2017.