

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Enap[®], tableta, 5 mg

Pakovanje: blister deljiv na pojedinačne doze, 2 x (10 x 1) tableta

Enap[®], tableta, 10 mg

Pakovanje: blister deljiv na pojedinačne doze, 2 x (10 x 1) tableta

Enap[®], tableta, 20 mg

Pakovanje: blister deljiv na pojedinačne doze, 2 x (10 x 1) tableta

Proizvođač: KRKA D.D., NOVO MESTO

Adresa: Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Slovenija

Podnosilac zahteva: PHARMANOVA D.O.O. OBRENOVAC

Adresa: Obrenovac, Industrijska 8

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap[®], tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap[®], tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap[®], tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

1. IME LEKA

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

INN: enalapril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži: 5 mg, 10 mg ili 20 mg enalapril-maleata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

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

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci pogledajte odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Enap 5 mg, tablete su okrugle, bele tablete, kosih ivica sa podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija nije namenjena lomljenju tablete.

Enap 10 mg, tablete su okrugle, ravne tablete, crvenosmeđe boje i kosih ivica, sa podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija nije namenjena lomljenju tablete.

Enap 20 mg, tablete su okrugle, ravne tablete, svetlonarandžaste boje i kosih ivica, sa podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija nije namenjena lomljenju tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje hipertenzije.

Lečenje simptomatske insuficijencije srca.

Prevenција simptomatske insuficijencije srca kod pacijenata sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore (ejekciona frakcija $\leq 35\%$) (videti odeljak 5.1.).

4.2. Doziranje i način primene

Hrana ne utiče na resorpciju enalapрила.

Dozu uvek treba prilagoditi stanju pacijenta (videti odeljak 4.4) i odgovoru krvnog pritiska na terapiju enalaprilom.

Pedijatrijska populacija

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

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap[®],tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap[®],tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap[®],tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

Primenom leka Enap ne može se postići doza od 2,5 mg. Za postizanje ovih doza koristiti dostupne lekove na tržištu.

Hipertenzija

Početna doza je 5 mg do maksimalnih 20 mg, u zavisnosti od stepena hipertenzije i stanja pacijenta, (videti ispod). Ovaj lek se daje jednom dnevno. Kod blage hipertenzije preporučena početna doza je 5 do 10 mg. Kod pacijenata sa snažnom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron, (npr. renovaskularna hipertenzija, pad volumena i/ili gubitak soli, srčana dekompenzacija ili teška hipertenzija), može doći do velikog pada krvnog pritiska nakon početne doze. Kod takvih pacijenata preporučuje se početna doza od 5 mg ili manja, a uvođenje terapije treba da se odvija pod medicinskim nadzorom.

Ranija terapija visokim dozama diuretika može da dovede do pada volumena i rizika od hipotenzije prilikom započinjanja terapije enalaprilom. Kod ovih pacijenata preporučuje se početna doza od 5 mg ili niža. Ako je moguće, pacijent treba da prestane da uzima diuretik dva do tri dana pre početka terapije lekom Enap. Treba pratiti funkciju bubrega 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 lečenju simptomatske srčane insuficijencije, enalapril se koristi sa diureticima i, po potrebi, sa digitalisom ili beta blokatorima. Preporučena početna doza Enapa kod pacijenata sa simptomatskim srčanom insuficijencijom ili asimptomatskom disfunkcijom leve komore je 2,5 mg i treba je primenjivati pod pažljivim medicinskim nadzorom da bi se utvrdilo početno dejstvo na krvni pritisak. Ako nema simptomatske hipotenzije ili u slučaju efikasne kontrole nakon započinjanja terapije lekom Enap kod srčanom insuficijencijom, dozu treba postepeno povećavati do uobičajene doze održavanja od 20 mg koja se daje kao pojedinačna doza ili u dve podeljene doze, u zavisnosti od tolerancije kod pacijenta. Preporučuje se da se doza titrira tokom perioda od 2 do 4 nedelje. Maksimalna doza je 40 mg dnevno i daje se u dve podeljene doze.

Preporučeno titriranje doze enalapрила kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom/asimptomatskom disfunkcijom leve komore.

Nedelja	Doza u mg dnevno
1. nedelja	Dani 1 do 3: 2,5 mg dnevno* kao pojedinačna doza Dani 4 do 7: 5 mg dnevno u dve podeljene doze
2. nedelja	10 mg dnevno kao pojedinačna doza ili u dve podeljene doze
3. i 4. nedelja	20 mg dnevno kao pojedinačna doza ili u dve podeljene doze

*Treba preduzeti posebne mere opreza kod pacijenata sa poremećajem u radu bubrega ili kod onih koji uzimaju diuretike, (videti odeljak 4.4).

Treba pažljivo pratiti krvni pritisak i rad bubrega pre i posle uvođenja terapije lekom Enap, (videti odeljak 4.4), zato što je zabeležena hipotenzija i ređe, posledično insuficijencija bubrega. Kod pacijenata koji su lečeni diureticima doza diuretika treba da se smanji, ako je moguće, pre započinjanja terapije lekom Enap. Pojava hipotenzije nakon početne doze leka Enap ne znači da će se hipotenzija ponovo javljati tokom hronične terapije ovim lekom i ne sprečava nastavak korišćenja leka. Treba pratiti koncentraciju kalijuma u serumu i funkciju bubrega.

Doziranje leka kod insuficijencije bubrega

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)
Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)
Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega treba povećati intervale između primena enalapрила i/ili smanjiti dozu.

Klirens kreatinina u mL/min	Početna doza u mg dnevno
Klirens kreatinina između 30 i 80 mL/s	5 mg do 10 mg
Klirens kreatinina između 10 i 30 mL/s	2,5 mg
Klirens kreatinina 10 mL/min ili manji	2,5 mg onih dana kada je pacijent na dijalizi*

*Videti odeljak 4.4. Enalapril se može ukloniti dijalizom. Doziranje onim danima kada pacijent nije na dijalizi treba prilagoditi u zavisnosti

Primena kod starijih osoba

Kod starijih osoba dozu treba usaglasiti sa renalnom funkcijom, (videti odeljka 4.4).

Primena kod pedijatrijskih pacijenata

Iskustva sa kliničkim ispitivanjima o upotrebi leka Enap kod hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata su ograničena, (videti odeljke 4.4., 5.1. i 5.2).

Kod pacijenata koji mogu da progutaju tabletu dozu treba odrediti na individualnom nivou prema profilu pacijenta i reakciji krvnog pritiska na lečenje. Preporučena početna doza je 2,5 mg kod pacijenata od 20 do <50 kg i 5 mg kod pacijenata ≥ 50 kg. Lek Enap se daje jednom dnevno. Doziranje treba prilagoditi prema potrebama pacijenta do maksimalne doze 20 mg dnevno za pacijente telesne mase od 20 do <50 kg i 40 mg za pacijente telesne mase ≥ 50 kg. (Videti odeljak 4.4)

Primena leka Enap se ne preporučuje kod novorođenčadi i pedijatrijskih pacijenata sa brzinom glomerularne filtracije <30 mL/min/1,73 m², zato što ne postoje podaci o primeni leka u ovoj populaciji.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na enalapril i na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka ili na neki drugi ACE inhibitor.
- Angioedem povezan sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima u anamnezi.
- Nasledni ili idiopatski angioedem.
- Drugi treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Lek Enap se ne sme istovremeno upotrebljavati sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije GFR <60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se retko javlja kod hipertenzivnih pacijenata bez komplikacija. Kod hipertenzivnih pacijenata koji primaju lek Enap, simptomatska hipotenzija se češće može javiti kod hipovolemičnih pacijenata, npr. usled terapije diureticima, režimom ishrane sa ograničenim unosom soli, dijalizom, dijarejom ili povraćanjem (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa ili bez udružene bubrežne insuficijencije, uočena je simptomatska hipotenzija. Ovo može češće da se javi kod pacijenata sa višim stepenom insuficijencije srca, kao posledica uzimanja većih doza diuretika Henleove petlje, i koji imaju hiponatremiju ili poremećaj u funkciji bubrega. Kod ovih pacijenata terapiju treba otpočeti pod medicinskim nadzorom i pacijente treba pažljivo pratiti kada se doza leka Enap i/ili diuretika prilagođava. Iste mere opreza se mogu primeniti i na pacijente sa ishemijskom srca ili cerebrovaskularnim oboljenjem, jer kod ovih pacijenata preveliki pad krvnog pritiska može da izazove infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult.

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

U slučaju hipotenzije pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i ako je neophodno dati intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za naredne doze, koje se mogu davati, obično bez problema, kada se krvni pritisak normalizuje nakon ekspanzije volumena.

Kod nekih pacijenata sa insuficijencijom srca koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, lek Enap može da dovede do dodatnog snižavanja sistemskog krvnog pritiska. Ovaj efekat može da se predvidi i obično nije razlog za prekidanje terapije. U slučaju ponavljanja simptomatske hipotenzije treba smanjiti dozu ili prekinuti lečenje lekom Enap i/ili diuretikom.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija

Kao i kod svih vazodilatatora, ACE inhibitore bi trebalo propisati sa oprezom pacijenatima sa stenozom mitralnog zaliska i suženjem u izlaznom delu leve komore i izbegavati ih u slučajevima kardiogenog šoka i značajne hemodinamska opstrukcije.

Poremećaj u funkciji bubrega

U slučaju oštećenja bubrega, (klirens kreatinina < 80 mL/min), početnu dozu enalapрила treba prilagoditi prema klirensu kreatinina kod pacijenta, (videti odeljak 4.2), a zatim u skladu sa odgovorom pacijenta na terapiju. Rutinsko praćenje kalijuma i kreatinina je deo standardne medicinske prakse kod ovih pacijenata.

Insuficijencija bubrega, vezana za enalapril, zabeležena je prevashodno kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili osnovnim oštećenjem bubrega, uključujući i stenozu bubrežne arterije. Ako se odmah prepozna i leči na odgovarajući način, otkazivanje bubrega povezano sa terapijom enalaprilom je obično reverzibilno.

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata, bez vidljivog ranije postojećeg oboljenja bubrega, javilo se povećanje uree i kreatinina u krvi, kada je enalapril primenjivan istovremeno sa diureticima. U ovakvim situacijama, možda će biti neophodno smanjenje doze enalapрила i/ili povlačenje diuretika. Ova situacija povećava mogućnost manifestacije ranije postojeće stenozе bubrežne arterije, (videti odeljak 4.4 Renovaskularna hipertenzija).

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili unilateralnom stenozom renalne arterije jedinog funkcionalnog bubrega, leče ACE inhibitorima. Gubitak funkcije bubrega može da se javi pri samo blagim promenama kreatinina u serumu. Kod ovih pacijenata terapiju treba otpočeti pod strogim medicinskim nadzorom uz niske doze, pažljivo titriranje doza i praćenje funkcije bubrega.

Transplantacija bubrega

Ne postoje iskustva u pogledu primene leka Enap kod pacijenata sa nedavno presađenim bubregom. Zbog toga se lečenje lekom Enap ne preporučuje.

Insuficijencija jetre

ACE inhibitori veoma se retko dovode u vezu sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom ili hepatitisom i koji se razvija do fulminantne hepatičke nekroze, a (ponekad) i do 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 odgovarajuće lečenje.

Neutropenija/agranulocitoza

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore zabeležene su i neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i bez drugih faktora rizika, neutropenija se retko javlja. Enalapril treba veoma obazrivo primenjivati kod pacijenata sa kolagenim oboljenjem krvnih sudova, ili kod pacijenata koji su na imunosupresivnoj terapiji, zatim na terapiji alopurinolom ili prokainamidom te kod

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

onih kod kojih je prisutna kombinacija ovih komplikujućih faktora, naročito ako od ranije postoji oslabljena funkcija bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata razvila se i ozbiljna infekcija koja u nekoliko slučajeva nije mogla da se suzbije intenzivnom terapijom antibioticima. Tokom lečenja Enapom kod ovih pacijenata treba povremeno kontrolisati vrednost leukocita i uputiti ih da prijave svaki znak infekcije.

Preosetljivost/angioneurotski edem

Angioneurotski edem lica, ekstremiteta, jezika, glotisa i/ili larinksa zabeležen je kod pacijenata lečenih inhibitorima angiotenzinske konvertaze, uključujući i Enap. On može da se pojavi bilo kada u toku terapije. U takvim slučajevima treba odmah ukinuti primenu leka Enap, i pacijenta pratiti do potpunog povlačenja svih simptoma. Čak i u slučajevima kada se pojavi samo oticanje jezika bez respiratornih problema, može biti potreban produžen nadzor nad pacijentima, jer lečenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljno.

Veoma retko zabeleženi su i fatalni ishodi prouzrokovani angioedemom udruženog sa edemom larinksa ili jezika. Kod nekih pacijenata sa edemom koji zahvata jezik, glotis ili larinks može da dođe do opstrukcije disajnih puteva, pogotovu kod onih pacijenata kod kojih je u prošlosti na disajnim putevima obavljena neka hirurška intervencija. Kada je prisutan angioedem jezika, glotisa i grla, koji verovatno može da izazove opstrukciju disajnih puteva, treba ga odmah lečiti adrenalinom, (0,3 mL do 0,5 mL rastvora adrenalina u odnosu 1:1000 daje se supkutano) i/ili merama koje obezbeđuju prohodnost disajnih puteva.

Kod pacijenata crne rase koji su dobijali ACE inhibitore zabeležena je veća incidenca angioedema u poređenju sa pacijentima drugih rasa.

I kod pacijenata sa angioedemom u anamnezi, koji nije bio povezan sa terapijom ACE inhibitorima, u toku terapije ACE inhibitorima postoji veći rizik od pojave angioedema. (Videti odeljak 4.3)

Pacijenti koji su istovremeno na terapiji ACE inhibitorima ili mTOR (ciljni molekul za rapamicin kod sisara) inhibitor (npr tensiolimus, sirolimus, everolimus) mogu imati povećan rizik za nastanak angioedema.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera

Kod pacijenata koji su dobijali terapiju ACE inhibitorima tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera (pčele ili ose), retko su se javljale anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ove reakcije su izbegnute privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima pre svake desenzibilizacije.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore za vreme afereze lipoproteina niske gustine (LDL) dekstran-sulfatom, retko su se javljale anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ove reakcije izbegnute su privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

Pacijenti na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije su zapažene kod pacijenata na dijalizi uz korišćenje visoko propustnih membrana (npr. AN 69[®]), i istovremenoj terapiji ACE inhibitorima. Kod takvih pacijenata treba razmotriti mogućnost primene drugog tipa membrane za dijalizu ili druge klase antihipertenzivnog leka.

Hipoglikemija

Dijabetičarima koji se leče oralnim antidijabetičkim lekovima ili insulinom, prilikom započinjanja terapije ACE inhibitorom, treba reći da pažljivo prate pojavu hipoglikemije, naročito tokom prvog meseca kombinovane terapije. (Videti odeljak 4.5)

Kašalj

Tokom primene ACE inhibitora zabeleženi su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično je da ovaj kašalj neproduktivan i uporan i da nestaje posle ukidanja terapije. Kašalj uzrokovan primenom ACE inhibitora mora da se uzme u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

Hirurške intervencije/anestezija

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većim hirurškim intervencijama, ili za vreme anestezije lekovima koji izazivaju hipotenziju, enalapril može, usled kompenzacionog oslobađanja renina, da blokira stvaranje angiotenzina II. Ako se pojavi hipotenzija za koju se smatra da je rezultat ovog mehanizma, može se korigovati nadoknadom tečnosti.

Hiperkalemija

Kod nekih pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore, uključujući i enalapril, primećen je porast koncentracije kalijuma u serumu. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju, pogoršanje funkcije bubrega, kod pacijenata starosni (>70 godina) dijabetes melitus, akutna stanja kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza i istovremena terapija diureticima koji štede kalijum u organizmu, (kao što su spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren) ili preparata za nadoknadu kalijuma ili supstituenti soli koji sadrže kalijum; ili primena drugih lekova koji povećavaju serumski kalijum, (npr. heparin). Primena preparata za dodavanje kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamene za kuhinjsku so koja sadrži kalijum, posebno kod pacijenata sa slabijim radom bubrega, može da dovede do značajnog porasta koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može da izazove teške, ponekad fatalne aritmije. Zato se ne savetuje istovremena primena leka Enap i predhodno nabrojanih lekova. 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

Kombinacija litijuma i enalapрила se uopšteno ne preporučuje, (videti odeljak 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega).

Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema primenom kombinacije blokatora angiotenzin II receptora (ARB) sa inhibitorom angiotenzin konverzujućeg enzima (ACEi) ili aliskirenom (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko se smatra da je dvostruka blokada apsolutno neophodna, ona mora biti pod nadzorom lekara specijaliste i mora se redovno kontrolisati funkcija bubrega, meriti nivo elektrolita i krvni pritisak.

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

Pedijatrijska upotreba

Iskustva o efikasnosti i bezbednosti upotrebe kod hipertenzivne dece starosti > 6 godina ograničena su, a za druge indikacije ne postoje iskustva. Ograničeni farmakokinetički podaci dostupni su za decu stariju od 2 meseca. (Videti i odeljke 4.2, 5.1 i 5.2). Primena leka Enap se ne preporučuje kod dece za druge indikacije osim hipertenzije.

Primena leka Enap se ne preporučuje kod novorođenčadi i pedijatrijskih pacijenata sa brzinom glomerularne filtracije < 30 mL/min/1,73 m², zato što o tome nema dostupnih podataka. (Videti odeljak 4.2)

Trudnoća

ACE inhibitore ne treba uvoditi tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alterantivne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, lečenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i ukoliko je moguće, i primeniti odgovarajuću alternativnu

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

terapiju, (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Etničke razlike

Kao i drugi inhibitori enzima angiotenzinske konvertaze, enalapril je manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne populacija, nego kod drugih rasa, verovatno zbog veće prevalencije stanja sa niskim nivoom renina kod hipertenzivne populacije crne rase.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Enap sadrži laktozu. Pacijenti koji boluju od retkog naslednog oboljenja netolerancije na galaktozu Lapp laktozno deficita ili loše glukozno-galaktozne resorpcije ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da dvostruka blokada renin-angiotenzin aldosteron sistema (RAAS) primenom kombinovane terapije ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena je povezana sa velikom učestalošću neželjenih efekata kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa upotrebom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Diuretici, (tiazidni ili diuretici Henleove petlje)

Ranija terapija visokim dozama diuretika može da dovede do pada volumena i rizika od hipotenzije prilikom započinjanja terapije enalaprilom, (videti odeljak 4.4). Hipotenzivna dejstva mogu se umanjiti ukidanjem diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli ili otpočinjanjem terapije sa malim dozama enalapрила.

Diuretici koji štede kalijum ili preparati za nadoknadu kalijuma

ACE inhibitori umanjuju gubitak kalijuma indukovano primenom diuretika. Diuretici koji štede kalijum, (npr. spironolakton, eplerenon, amilorid ili triamteren), suplementi kalijuma ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, mogu da dovedu do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Ako je istovremena upotreba indikovana zbog dokazane hipokalemije, treba ih primenjivati sa oprezom i sa čestim praćenjem vrednosti serumskog kalijuma (videti odeljak 4.4).

Drugi antihipertenzivni lekovi

Istovremena primena ovih lekova može da pojača hipotenzivno delovanje enalapрила. Istovremena primena nitroglicerina i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može dodatno smanjiti krvni pritisak.

Litijum

Reverzibilni porast koncentracije litijuma u serumu i porast njegove toksičnosti zabeleženi su tokom istovremene terapije litijumom i ACE inhibitorima. Istovremena primena tiazidnih diuretika može dalje da poveća koncentraciju litijuma i da poveća rizik od toksičnosti litijuma sa ACE inhibitorima. Ne preporučuje se upotreba enalapрила sa litijumom istovremeno, ali ako se ovakva kombinacija pokaže kao neophodna, koncentracije litijuma u serumu pacijenta treba pažljivo pratiti, (videti odeljak 4.4).

Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци/narkotici

Istovremena primena određenih anestetičkih lekova, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može izazvati dodatno sniženje krvnog pritiska, (videti odeljak 4.4).

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi, (NSAIL) uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)
Hroničnom primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (COX-2 inhibitore) mogu oslabiti antihipertenzivno dejstvo diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Zbog toga, antihipertenzivni efekat blokatora angiotenzin II receptora ili ACE-inhibitora može biti smanjen prilikom istovremene primene NSAIL, uključujući i selektivne COX-2 inhibitore.

Lekovi NSAIL grupe, (uključujući COX-2 inhibitore) i ACE inhibitori aditivno deluju na povećavanje koncentracije kalijuma u serumu, što može da izazove slabljenje funkcije bubrega. Ove pojave su obično reverzibilne. Retko se može javiti akutno otkazivanje funkcije bubrega, naročito kod pacijenata kod kojih je renalna funkcija ugrožena, (kao što su stariji pacijenti ili oni sa hipovolemijom pacijenti, uključujući i pacijente na terapiji diureticima). Zato, ovu kombinaciju lekova sa posebnim oprezom primenjivati kod osoba sa kompromitovanom renalnom funkcijom. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, i razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon započinjanja istovremene terapije, kao i periodično nakon toga.

Preparati zlata

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

Inhibitori ciljnog proteina za rapamicin kod sisara (mTOR inhibitori)

Pacijenti koji su na istovremenoj terapiji mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, sirolimus, everolimus) mogu imati povećan rizik za nastanak angioedema (videti odeljak 4.4)

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Antidijabetici

Rezultati epidemioloških studija navode na zaključak da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetičkih lekova, (insulina, oralnih hipoglikemika), može pojačati uticaj na sniženje glukoze u krvi sa rizikom od nastanka hipoglikemije. Izgleda da se ovaj fenomen češće javlja tokom prvih nedelja kombinovane terapije (ACE inhibitora i antidijabetika) i kod pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom. (Videti odeljke 4.4 i 4.8).

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i β -blokatori

Enalapril se bezbedno može primenjivati istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom, (u kardiološkim dozama), tromboliticima i β -blokatorima.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija su rađene samo na odraslim pacijentima.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

ACE inhibitori:

Ne preporučuje se upotreba ACE inhibitora 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 vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili konačni, međutim ne može se isključiti malo povećanje rizika. Osim ako se ne smatra da je

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje 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 dijagnostikuje trudnoća, lečenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je neophodno, treba otpočeti alternativnu terapiju.

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

Ako je do izloženosti došlo nakon drugog trimestra trudnoće, renalnu funkciju i okoštavanje lobanje treba proveriti ultrazvukom.

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

Laktacija

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju veoma malu koncentraciju u mleku majke, (videti odeljak 5.2). Iako se čini da su ove koncentracije klinički beznačajne, ne preporučuje se upotreba leka Enap kod majki prevremeno rođene dece i tokom prvih nekoliko nedelja nakon porođaja, zbog pretpostavljenog rizika od dejstva na kardiovaskularni sistem i bubrege i zbog toga što nema dovoljno kliničkog iskustva. Primena enalaprilu 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

Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanjem mašinama treba uzeti u obzir da se povremeno može javiti vrtoglavica ili umor. Stoga se savetuje oprez pri upravljanju motornim vozilom i rukovanju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije sa enalaprilom razvrstana su po učestalosti u sledeće grupe:

- veoma česta ($\geq 1/10$),
- česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremena ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- retka ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- veoma retka ($< 1/10.000$),
- nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih dejstava na pojedine sisteme organa:

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema:

povremena: anemija, (uključujući aplastičnu anemiju i hemolitičku anemiju),

retka: neutropenija, smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimuna oboljenja.

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

Endokrinološki poremećaji:

nepoznata: sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog sekrecionog hormona, (SIADH).

Poremećaji metabolizma i ishrane:

povremena: hipoglikemija, (videti odeljak 4.4).

Psihijatrijski poremećaji:

česta: -depresija,

povremena: konfuzija, nesаница, nervoza,

retka: neuobičajeni snovi, poremećaji sna.

Poremećaji nervnog sistema:

veoma česta: vrtoglavica

česta: glavobolja, sinkopa, poremećaj čula ukusa

povremena: somnolencija, parestezija, vertigo

Poremećaji na nivou oka:

veoma česta: zamagljen vid.

Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu

povremena: tinnitus

Kardiloški poremećaji:

česta: bol u grudima, poremećaj ritma srca, angina pectoris, tahikardija,

povremena: palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult*, verovatno usled ekscesivne hipotenzije kod pacijenata sa faktorima rizika, (videti odeljak 4.4),

Vaskularni poremećaji:

česta: hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju)

povremena: naleti crvenila, ortostatska hipotenzija,

retka: Rejnoov fenomen.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

veoma česta: kašalj,

česta: dispnea,

povremena: rinoreja, bol u grlu i promuklost, bronhospazam / astma,

retka: plućni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis / eozinofilni pneumonitis.

Gastrointestinalni poremećaji:

veoma česta: mučnina,

česta: dijareja, abdominalni bol

povremena: ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, opstipacija, gubitak apetita, iritacija želuca, suva usta, peptički ulkus,

retka stomatitis/aftozne ulceracije, glositis,

veoma retka: intestinalni angioedem.

Hepatobilijarni poremećaji:

retka: hepatična insuficijencija, hepatitis –(hepatocelularni ili holestatski hepatitis), uključujući nekrozu, holestaza, (uključujući žuticu).

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

česta: osip, preosetljivost/angioneurotski edem: zabeležen je angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa, (videti odeljak 4.4),

povremena: prekomerno znojenje, pruritus, urtikarija, opadanje kose,

retka: multififormni eritem, *Stivens-Johnson-ov* sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermna nekroliza, pemfigus, eritroderma/eritrodermija.

Nepoznata: Zabeležen je kompleks simptoma koji može da uključuje samo pojedine ili sve navedene simptome: groznica, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgijska/artritis, pozitivna ANA, povišena sedimentacija eozinofilija leukocitoza. Mogu se javiti i osip fotoosetljivost ili druge promene na koži.

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva:

povremena: grčevi u mišićima

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema:

povremena: renalna disfunkcija, renalna insuficijencija, proteinurija,

retka: oligurija.

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki:

povremena: impotencija,

retka: ginekomastija.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

veoma česta: astenija,

česta: zamor,

povremena: slabost, groznica.

Laboratorijska ispitivanja:

česta: hiperkalemija, porast vrednosti serumskih kreatinina,

povremena: porast vrednosti uree u krvi, hiponatrijemija,

retka: povišene 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 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

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

4.9. Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju kod ljudi. Najizraženije simptom predoziranja je značajna hipotenzija koja se javlja 6 sati nakon unosa leka i praćena je blokadom renin-angiotenzinskog sistema i stuporom. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu biti cirkulatorni šok, poremećaji elektrolita, insuficijencija bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, vrtoglavica, anksioznost i kašalj. Zabeležena je koncentracija enalapрила u serumu koja je bila 100 i 200 puta veća od uobičajene koncentracije obično zabeležene nakon terapijskih doza unosa 300 mg i 440 mg enalapрила, tim redosledom.

Preporučena terapija u slučaju predoziranje je intravenska infuzija fiziološkog rastvora. U slučaju hipotenzije pacijenta postaviti u šok položaj (ležeći položaj) sa podignutim nogama. Može biti razmotrena i primena infuzije angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina, ako su dostupni .

Ako se ingestija dogodila nedavno, primeniti mere za eliminaciju enalaprilmaleata (npr. povraćanje, gastričnu lavazu, primenu adsorbensa i natrijum sulfat).

Enalaprilat se može ukloniti iz krvotoka hemodijalizom, (videti odeljak 4.4).

Pejsmejker je indikovani za bradikardiju koja ne reaguje na terapiju. Neprekidno treba pratiti vitalne parametre i koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE)

ATC kod: C09AA02

Enalapril-maleat je maleatska so enalapрила, derivat dve aminokiseline, L-alanina i L-prolina. Angiotenzin konvertujući enzim (ACE) je peptidil dipeptidaza koja katalizuje konverziju angiotenzina I u presorsku supstancu angiotenzin II. Nakon resorpcije, enalapril se hidrolizuje u enalaprilat, koji inhibira ACE. Inhibicija ACE dovodi do smanjenog angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (zbog uklanjanja negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjenog lučenja aldosterona.

ACE je identičan kininazi II. Zbog toga enalapril-maleat može takođe blokirati i razgradnju bradikininina, snažnog vazodepresorskog peptida. Međutim, još uvek nije razjašnjena uloga koju ovo blokiranje ima u terapijskom dejstvu enalapril-maleata.

Mehanizam dejstva

Iako se smatra da je mehanizam pomoću koga enalapril snižava krvni pritisak primarno putem supresije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, enalapril deluje antihipertenzivno čak i kod hipertenzivnih pacijenata sa niskim vrednostima renina.

Farmakodinamski efekti

Primena enalapрила kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju bez značajnijeg porasta srčane frekvencije.

Simptomatska posturalna hipotenzije se retko javlja. Kod nekih pacijenata razvoj optimalnog snižavanja krvnog pritiska može da zahteva i nekoliko nedelja terapije. Nagli prekid terapije enalaprilom nije bio povezan sa naglim porastom krvnog pritiska.

Efikasna inhibicija ACE aktivnosti obično se javlja 2 do 4 sata nakon oralne primene pojedinačne doze enalapрила. Početak antihipertenzivnog dejstva se obično može primetiti u roku od sat vremena, dok se maksimalno smanjenje krvnog pritiska dostiže za 4 do 6 sati nakon primene. Trajanje antihipertenzivne

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

aktivnosti je dozno zavisno. Međutim, pri preporučenim dozama, pokazalo se da se antihipertenzivno i hemodinamsko dejstvo se održava najmanje 24 sata.

U istraživanjima hemodinamike kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom sniženje krvnog pritiska bilo 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 ostala je nepromenjena. Nije bilo dokaza o zadržavanju natrijuma ili vode. Međutim, kod pacijenta sa malom brzinom glomerularne filtracije pre terapije, ta brzina je obično bila povećana.

U kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa oboljenjem bubrega, sa dijabetesom ili bez njega, primećeno je smanjenje albuminurije i urinarne ekskrecije IgG i ukupnog proteina nakon primene enalapрила. Kada se daje zajedno sa diureticima tipa tiazida, dejstvo na snižavanje krvnog pritiska enalapril-maleata je najmanje aditivno. Enalapril-maleat može da smanji ili da spreči razvoj hipokalemije indukovane tiazidima. Kod pacijenata sa insuficijencijom srca koji su na terapiji digitalisom i diureticima, terapija oralnim enalapril-maleatom ili injekcijama enalapril-maleata bila je povezana sa smanjenjem perifernog otpora i krvnog pritiska. Minutni volumen srca je bio povećan, dok je brzina rada srca (obično povećana kod pacijenata sa insuficijencijom srca) bila smanjena. Plućni kapilarni pritisak je takođe bio smanjen. Tolerancija na napor i stepen težine insuficijencije srca, mereno po klasifikaciji NYHA (New York Heart Association), bile su poboljšane. Ova dejstva su se nastavila tokom hronične terapije.

Kod pacijenta sa blagom do umerenom insuficijencijom srca, enalapril je usporio progresivno širenje/uvećanje i insuficijenciju srca, što je potvrđeno smanjenjem krajnjeg diastolnog i sistolnog volumena leve komore i poboljšanim udelom protoka.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dve velike, randomizirane, kontrolisane studije (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su istovremenu primenu ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora.

ONTARGET je studija sprovedena na pacijentima sa istorijom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti u anamnezi ili sa dijabetesom tip 2 udruženim sa potvrđenim oštećenjem ciljnih organa.

VA NEPHRON-D je bila studija na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajne korisne efekte na renalni ili /kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je uočen povećan rizik za nastanak hiperkalemije, akutnog bubrežnog oštećenja i/ili hipotenzije u poređenju sa primenom monoterapije. Uzimajući u obzir slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

Zbog toga, ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata koji boluju od dijabetesne nefropatije.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je studija koja je bila dizajnirana tako da se ispita korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorima ili blokatorima receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip II i hroničnom bubrežnom bolešću, kardiovaskularnom bolešću ili obema. Studija je ranije prekinuta zbog povećanog rizika za nastanak neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili brojačano mnogo češći u grupi sa aliskirenom nego u placebo grupi, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) su mnogo češće beležene u grupi sa aliskirenom u poređenju sa placebo grupom.

Klinička efikasnost i bezbednost

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slepom ispitivanju kontrolisanom placebo (SOLVD studija prevencije) ispitivana je populacija sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore (LVEF<35%). 4.228 pacijenta je slučajnim uzorkom raspoređeno da dobija ili placebo (n=2.117) ili enalapril (n=2.111). U grupi koja je dobijala placebo, 818 pacijenta je imalo insuficijenciju srca ili je umrlo (38,6%) u poređenju sa 630 u grupi sa enalaprilom (29,8%) (smanjenje rizika: 29%; 95% CI; 21–36%; p<0,001). 518 pacijenata u placebo grupi

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

(24,5%) i 434 u grupi sa enalaprilom (20,6%) umrlo je ili je bilo hospitalizovano zbog novonastale ili pogoršane srčane insuficijencije (smanjenje rizika 20%; 95% CI; 9–30%; $p < 0,001$).

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slepom ispitivanju kontrolisanom placebom (SOLVD istraživanje terapije) ispitivana je populacija sa simptomatskom kongestivnom insuficijencijom srca zbog sistolne disfunkcije (udeo protoka $< 35\%$). 2.569 pacijenata koji su dobijali konvencionalnu terapiju za srčanu insuficijenciju bilo je slučajnim uzorkom raspoređeno da dobija ili placebo ($n=1.284$) ili enalapril ($n=1.285$). Zabeleženo je 510 smrtnih slučajeva u grupi sa placebom (39,7%) u poređenju sa 452 u grupi sa enalaprilom (35,2%) (smanjenje rizika, 16%; 95% CI, 5–26%; $p=0.0036$). Zabeleženo je 461 smrtnih slučajeva usled kardiovaskularnih uzroka u grupi koja je primala placebo u poređenju sa 399 u grupi koja je primala enalapril (smanjenje rizika 18%, 95% CI, 6–28%, $p < 0,002$), uglavnom zbog smanjenja smrtnih slučajeva usled progresivne insuficijencije srca (251 u grupi sa placebom naspram 209 u grupi sa enalaprilom, smanjenje rizika 22%, 95% CI, 6–35%). Manje pacijenata je umrlo ili bilo hospitalizovano zbog pogoršanja insuficijencije srca (736 u grupi sa placebom i 613 u grupi sa enalaprilom; smanjenje rizika, 26%; 95% CI, 18–34%; $p < 0,0001$). Uopšteno, u istraživanju SOLVD, kod pacijenta sa disfunkcijom leve komore, enalapril je smanjio rizik od infarkta miokarda za 23% (95% CI, 11–34%; $p < 0,001$) i smanjio rizik od hospitalizacije zbog nestabilne angine pektoris za 20% (95% CI, 9–29%; $p < 0,001$).

Pedijatrijska populacija

Postoje samo ograničena iskustva o upotrebi na hipertenzivnim pedijatrijskim pacijentima > 6 godina. U kliničkom ispitivanju koje je uključilo 110 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata od 6 do 16 godina sa telesnom masom ≥ 20 kg i brzinom glomerularne filtracije > 30 mL/min/1,73 m², pacijenti koji su imali telesnu masu < 50 kg dobijali su ili 0,625, 2,5 ili 20 mg enalapрила dnevno i pacijenti koji su imali telesnu masu ≥ 50 kg dobijali su ili 1,25, 5 ili 40 mg enalapрила dnevno. Primena enalapрила jednom dnevno snizila je krvni pritisak na dozno zavistan način.

Antihipertenzivno dejstvo enalapрила zaviso od doze bilo je konzistentno u svim podgrupama (uzrast, stepen Tanerove skale, pol, rasa). Međutim, deluje da najniže primenjene doze, 0,625 mg i 1,25 mg, što odgovara proseku od 0.02 mg/kg jednom dnevno, ne pružaju doslednu antihipertenzivnu efikasnost. Maksimalna ispitivana doza bila je 0,58 mg/kg (i do 40 mg) jednom dnevno. Profil neželjenih dejstava kod pedijatrijskih pacijenata se ne razlikuje od onoga koji je zabeležen kod odraslih.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Oralno primenjen enalapril se brzo resorbuje, a njegove maksimalne koncentracije u serumu se javljaju u roku od jednog sata. Na osnovu prisustva u urinu, stepen resorpcije enalapрила iz oralne tablete je približno 60%. Na oralnu resorpciju enalapрила ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu.

Nakon resorpcije, enalapril se brzo i u visokom stepenu hidrolizuje u enalaprilat, snažan inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima. Maksimalna koncentracija enalaprilata u serumu javlja se 4 sata nakon oralne doze tablete enalapрила. Poluvreme eliminacije enalaprilata nakon višestrukih doziranja oralnog enalapрила je 11 sati. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, stabilno stanje koncentracije enalaprilata u serumu se dostiže nakon 4 dana terapije.

Distribucija

U opsegu koncentracija koje su od terapijskog značaja, vezivanje enalaprilata za proteine plazme kod ljudi ne prelazi 60%.

Biotransformacija

Osim pretvaranja u enalaprilat, nema dokaza o značajnijem metabolizmu enalapрила.

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

Eliminacija

Ekskrecija enalaprilata je primarno putem bubrega. Osnovni metaboliti u urinu su enalaprilat, u količini koja iznosi 40% doze i neizmenjeni enalapril, (oko 20%).

Pacijenti sa smanjenom bubrežnom funkcijom

Izloženost enalaprila i enalaprilata su povećane kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega, (klirens kreatinina 40–60 mL/min), vrednost PIK-a u ravnotežnom stanju za enalaprilat je približno dva puta veća nego kod pacijenata sa normalnim radom bubrega nakon primene 5 mg jednom dnevno. Kod teške bubrežne insuficijencije, (klirens kreatinina \leq 30 mL/min), PIK je bila povećana približno 8 puta. Kod teškog oštećenja bubrega, efektivno poluvreme eliminacije enalaprilata nakon višestrukih doza enalapril-maleata je na ovom nivou bubrežne insuficijencije produžen, a vreme do postizanja stabilnog stanja odloženo. (Videti odeljak 4.2) Enalaprilat se iz opšte cirkulacije može ukloniti hemodijalizom. Klirens pri dijalizi je 62 mL/min.

Deca i adolescenti

Farmakokinetičko ispitivanje sa višestrukim dozama sprovedeno je na 40 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata muškog i ženskog pola uzrasta od 2 meseca do 16 godina nakon dnevne oralne primene od 0,07 do 0,14 mg/kg enalapril-maleata. Nije bilo značajnijih razlika u farmakokinetici enalaprilata kod dece u poređenju sa ranijim podacima kod odraslih. Podaci ukazuju na povećanje PIK-a, (normalizovano prema dozi po telesnoj masi), sa povećanjem starosti, međutim, nije primećeno povećanje PIK-a kada su podaci normalizovani prema površini tela. U stabilnom stanju, prosečno poluvreme eliminacije enalaprilata iznosi 14 sati.

Laktacija

Nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg kod pet žena nakon porođaja, prosečna maksimalna koncentracija enalaprila u mleku bila je 1,7 mikrograma/L, (u opsegu od 0,54 do 5,9 mikrograma/L), 4 do 6 sati nakon primenjene doze. Prosečna maksimalna koncentracija enalaprilata bila je 1,7 mikrograma/L, (u opsegu od 1,2 do 2,3 mikrograma/L), maksimalne koncentracije su se javljale u različitim vremenima tokom perioda od 24 sata. Na osnovu podataka o maksimalnoj koncentraciji u mleku, procenjeni maksimalni unos kod odojčeta koje isključivo doji, trebalo bi da bude oko 0,16 % doze prilagođene masi majke. Žena koja je uzimala oralno enalapril od 10 mg dnevno tokom 11 meseci imala je maksimalnu koncentraciju enalaprila u mleku od 2 mikrograma/L, 4 sata nakon doziranja i maksimalnu koncentraciju enalaprilata od 0,75 mikrograma/L oko 9 sati nakon doziranja. Ukupna količina enalaprila i enalaprilata, izmerena u mleku tokom perioda od 24 sata bila je 1,44 mikrograma/L i 0,63 mikrograma/L mleka, tim redosledom.

Koncentraciju enalaprilata u mleku nije bilo moguće registrovati, ($< 0,2$ mikrograma/L), 4 sata nakon pojedinačne doze enalaprila od 5 mg kod jedne majke i 10 mg, kod dve majke; koncentracija enalaprila nije utvrđena.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovnu konvencionalnih studija o farmakološkoj bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenom potencijalu ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude. Studije reproduktivne toksičnosti ukazuju da enalapril nije imao dejstva na fertilitet i reproduktivni učinak kod pacova, i nije bio teratogen. U studiji na ženama pacova kod kojih je primenjen enalapril pre parenja i zatim tokom čitave gestacije, javila se povećana smrtnost mladunaca pacova tokom laktacije. Dokazano je da ovo jedinjenje prolazi kroz placentu i da se izlučuje u mleko. Pokazano je da su inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao klasa, fetotoksični (izazivaju povrede i/ili smrt fetusa) kada se daju u drugom ili trećem trimestru.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

Enap 5 mg tablete:

laktoza, monohidrat
hidroksipropilceluloza (E463)
skrob, kukuruzni
natrijum-hidrogenkarbonat
talk
magnezijum-stearat

Enap 10 mg tablete:

laktoza, monohidrat
skrob, kukuruzni
natrijum-hidrogenkarbonat
talk
magnezijum-stearat
gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172)

Enap 20 mg tablete:

laktoza, monohidrat
skrob, kukuruzni
natrijum-hidrogenkarbonat
talk
magnezijum-stearat
gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172)
gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje: blister OPA/A1/PVC-aluminijumski blister deljiv na pojedinačne doze sa 10 tableta.

Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 perforirana OPA/A1/PVC-aluminijumska blistera deljiva na pojedinačne doze. Svaki blister sadrži po 10 tableta (ukupno 20 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.

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMANOVA D.O.O., OBRENOVAC, Industrijska 8, Obrenovac

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole za stavljanje u promet leka Enap® 5 mg tablete: 213/2005/12.

Broj prve dozvole za stavljanje u promet leka Enap® 10 mg tablete: 214/2005/12.

Broj prve dozvole za stavljanje u promet leka Enap® 20 mg tablete: 215/2005/12.

Broj obnove dozvole za stavljanje u promet leka Enap® ,5 mg, tablete:

515-01-03521-15-001

Broj obnove dozvole za stavljanje u promet leka Enap® ,10 mg, tablete:

515-01-03522-15-001

Broj obnove dozvole za stavljanje u promet leka Enap® ,20 mg, tablete:

515-01-03523-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole za stavljanje u promet leka Enap® tablete: 15.08.2005.

Datum obnove dozvole za stavljanje u promet leka Enap® tablete:

12.09.2016.god.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2016.god.

Broj rešenja: 515-01-03521-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (5 mg)

Broj rešenja: 515-01-03522-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (10 mg)

Broj rešenja: 515-01-03523-15-001 od 12.09.2016 za lek Enap®, tableta, blister deljiv na pojedinačne doze, 20 x (20 mg)