

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Enap 5 mg tablete  
Enap 10 mg tablete  
Enap 20 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 5 mg, 10 mg ili 20 mg enalaprilmaleata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Enap 5 mg tablete su bijele, okrugle tablete, ravne površine i ukošenih rubova, s urezom na jednoj strani, promjera 8 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Enap 10 mg tablete su crveno-smeđe, okrugle tablete s bijelim točkama, ravne površine i ukošenih rubova, s urezom na jednoj strani, promjera 8 mm. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Enap 20 mg tablete su svijetlo narančaste, okrugle tablete s bijelim točkama, ravne površine i ukošenih rubova, s urezom na jednoj strani, promjera 8 mm. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje:

- hipertenzije,
- simptomatskog zatajenja srca.

Sprječavanje:

- simptomatskog zatajenja srca u bolesnika s asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke (ejekcijska frakcija  $\leq 35\%$ ) (vidjeti dio 5.1.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Dozu je potrebno odrediti individualno, prema profilu bolesnika (vidjeti dio 4.4.) i odgovoru krvnog tlaka.

##### *Hipertenzija*

Početna doza iznosi 5 mg do najviše 20 mg, ovisno o stupnju hipertenzije i stanju bolesnika (vidjeti ispod). Enap se uzima jednom na dan.

Preporučena početna doza za bolesnike s blagom hipertenzijom iznosi 5 mg do 10 mg na dan.

U bolesnika s izrazito aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom (npr. s renovaskularnom hipertenzijom, deplecijom volumena i/ili soli u tijelu, srčanom dekompenzacijom ili teškom hipertenzijom), može se javiti prekomjerno sniženje krvnog tlaka nakon početne doze. Preporučena početna doza za ovu skupinu bolesnika iznosi 5 mg ili manje, a liječenje je potrebno započeti pod liječničkim nadzorom.

Liječenje visokim dozama diuretika prije početka liječenja enalaprilom može prouzročiti depleciju volumena i rizik od pojave hipotenzije pri uvođenju enalapрила u terapiju. Preporučena početna doza za ovu skupinu bolesnika iznosi 5 mg ili manje. Ako je moguće, liječenje diuretikom potrebno je prekinuti dva do tri dana prije početka liječenja enalaprilom. Potrebno je nadzirati funkciju bubrega i koncentraciju kalija u serumu.

Uobičajena doza održavanja iznosi 20 mg jednom na dan. Najveća doza održavanja iznosi 40 mg na dan.

#### *Zatajenje srca/asimptomatska disfunkcija lijeve klijetke*

U zbrinjavanju simptomatskog zatajenja srca, Enap se koristi dodatno uz diuretike, i gdje je to primjereno, i uz digitalis ili beta blokatore. Početna doza Enapa u bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca ili asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke iznosi 2,5 mg i mora se primjenjivati pod strogim liječničkim nadzorom kako bi se utvrdio početni učinak lijeka na krvni tlak.

Bolesnicima koji nemaju simptomatsku hipotenziju, kao i onima u kojih je ista nakon početnog liječenja zatajenja srca Enapom bila uspješno otklonjena, doza se mora postupno povećavati do uobičajene doze održavanja od 20 mg, koja se daje kao pojedinačna doza ili je podijeljena na dvije doze (ovisno o tome kako bolesnik podnosi lijek). Preporučuje se postupno povećavanje doze (titracija) u razdoblju trajanja od dva do četiri tjedna. Najveća dnevna doza iznosi 40 mg, podijeljena na dvije doze.

Tablica 1. Preporučeno postupno povećavanje (titracija) doze Enapa u bolesnika sa zatajenjem srca/asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke

Tjedan	Doza u mg/dan
1. tjedan	<b>1. do 3. dan:</b> 2,5 mg/dan* u jednoj dozi <b>4. do 7. dan:</b> 5 mg/dan podijeljeno u dvije doze
2. tjedan	10 mg jednom na dan ili podijeljeno na dvije doze
3. i 4. tjedan	20 mg jednom na dan ili podijeljeno na dvije doze

\*Posebne mjere opreza moraju se primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika koji uzimaju diuretike (vidjeti dio 4.4.).

Prije početka liječenja Enapom i tijekom liječenja mora se pažljivo pratiti krvni tlak i rad bubrega (vidjeti dio 4.4.) jer postoje izvješća o hipotenziji i posljedičnom zatajenju rada bubrega (rjeđe). Bolesnicima koji uzimaju diuretike potrebno je smanjiti dozu ako je moguće prije početka liječenja Enapom. Pojava hipotenzije nakon početne doze Enapa ne znači da će se hipotenzija ponovno pojaviti tijekom dugotrajnog liječenja Enapom, te ne sprječava daljnju uporabu lijeka. Koncentraciju kalija u serumu i funkciju bubrega također je potrebno pratiti.

#### *Doziranje kod insuficijencije bubrega*

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega između pojedinih doza enalapрила potrebno je uvesti duže razmake i/ili smanjiti dozu.

Tablica 2. Doziranje kod insuficijencije bubrega

Klirens kreatinina u ml/min	Početna doza u mg/dan
klirens kreatinina između 30 ml/min i 80 ml/min	5 mg do 10 mg
klirens kreatinina između 10 ml/min i 30 ml/min	2,5 mg
klirens kreatinina 10 ml/min ili manji	2,5 mg u dane dijalize *

\* Vidjeti dio 4.4.

Enalaprilat se tijekom dijalize izlučuje iz organizma. Tijekom dana kada bolesnici nemaju dijalizu, dozu je potrebno prilagoditi ovisno o odgovoru krvnog tlaka.

#### *Doziranje u starijih bolesnika*

Doziranje enalapрила u starijih bolesnika mora se prilagoditi funkciji bubrega (vidjeti dio 4.4.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Iskustvo kliničkih ispitivanja o primjeni enalaprilmaleata u djece s hipertenzijom je ograničeno (vidjeti dijelove 4.4., 5.1. i 5.2.).

Za bolesnike koji mogu progutati tabletu, doza mora biti pojedinačno prilagođena prema bolesnikovom stanju i odgovoru krvnog tlaka. Za bolesnike s tjelesnom masom od 20 kg do 50 kg preporučena početna doza iznosi 2,5 mg, a za bolesnike s tjelesnom masom od 50 kg i više početna doza iznosi 5 mg. Enap se uzima jednom na dan. Doziranje je potrebno prilagoditi s obzirom na bolesnikove potrebe. Najveća preporučena doza za bolesnike s tjelesnom masom od 20 kg do 50 kg iznosi 20 mg na dan, a za bolesnike s tjelesnom masom od 50 kg i više najveća preporučena doza iznosi 40 mg na dan (vidjeti dio 4.4.).

Primjena Enapa se ne preporučuje u novorođenčadi i u pedijatrijskih bolesnika čija brzina glomerularne filtracije iznosi  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , s obzirom da nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Hrana ne utječe na apsorpciju enalapрила.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili druge blokatore konvertaze angiotenzina (ACE inhibitore).
- Angioedem u anamnezi, povezan s prethodnom primjenom drugih blokatora konvertaze angiotenzina (ACE inhibitora).
- Prirođeni ili idiopatski angioedem.
- Drugo ili treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Istodobna primjena Enapa s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje Enapom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Simptomatska hipotenzija*

Simptomatska hipotenzija je rijetko zabilježena u bolesnika s nekompliciranom hipertenzijom. Veća je vjerojatnost da će se simptomatska hipotenzija javiti u onih hipertenzivnih bolesnika liječenih Enapom koji istodobno imaju depleciju volumena, npr. zbog liječenja diureticima, restrikcije uzimanja soli, dijalize, proljeva ili povraćanja (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.). U bolesnika sa zatajenjem srca, koje jest ili nije povezano sa zatajenjem bubrega, zabilježena je simptomatska hipotenzija. Vjerojatnije će se javiti u bolesnika s teškim stupnjem zatajenja srca, kao posljedica uzimanja visokih doza diuretika petlje te hiponatremije ili zatajenja funkcije bubrega. Ove je bolesnike pri započinjanju liječenja potrebno nadzirati, a strogi nadzor je potreban i nakon svake prilagodbe doze Enapa i/ili diuretika. Podjednako je potrebno nadzirati i bolesnike s ishemičnom srčanom ili cerebrovaskularnom bolešću u kojih preveliki pad krvnog tlaka može uzrokovati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

U slučaju pojave hipotenzije, bolesnika se mora položiti u vodoravni položaj s niskim uzglavljem te mu, ako je potrebno, povećati volumen plazme davanjem intravenske infuzije 0,9%-tne otopine natrijevog klorida. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za primjenu daljnjih doza enalapрила, koje se mogu primijeniti obično bez poteškoća nakon uravnoteženja krvnog tlaka

povećanjem volumena plazme.

U nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalan ili niski krvni tlak, tijekom liječenja Enapom može se javiti dodatno snižavanje krvnog tlaka. Taj je učinak očekivan i obično zbog njega nije potrebno prekinuti liječenje. Ako hipotenzija postane simptomatska, možda će biti potrebno smanjiti dozu i/ili prekinuti liječenje diuretikom i/ili Enapom.

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

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

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

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

#### *Suženje aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija*

Kao i sve vazodilatatore i ACE inhibitore je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika s blokadom u izlaznom dijelu lijeve klijetke. Potrebno je izbjegavati uporabu ACE inhibitora kod kardiogenog šoka i hemodinamički značajne blokade izlaznog dijela lijeve klijetke.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 80 ml/min) početnu dozu je potrebno prilagoditi klirensu kreatinina bolesnika (vidjeti dio 4.2.), a tek potom odgovoru bolesnika na liječenje. Redovito se moraju pratiti koncentracije kreatinina i kalija u serumu.

U bolesnika s teškim zatajenjem srca ili već postojećom bolesti bubrega, uključujući suženje bubrežne arterije, tijekom liječenja enalaprilom može se javiti zatajenje bubrega. Ako je pravodobno utvrđeno i odgovarajuće liječeno, zatajenje bubrega povezano s primjenom enalapрила je obično reverzibilno.

U nekih hipertenzivnih bolesnika bez očite postojeće bolesti bubrega, koji su uzimali enalapril istodobno s diuretikom, javilo se povećanje serumskih vrijednosti ureje i kreatinina. U tom slučaju potrebno je smanjiti dozu enalapрила i/ili ukinuti diuretik. Pritom je povećana mogućnost podležećeg suženja bubrežne arterije (vidjeti dio 4.4. *Renovaskularna hipertenzija*).

#### *Renovaskularna hipertenzija*

Rizik hipotenzije i bubrežne insuficijencije tijekom liječenja blokatorima konvertaze angiotenzina povećan je u bolesnika s obostranim suženjem bubrežnih arterija ili suženjem arterije jedinog bubrega. Gubitak funkcije bubrega može se pojaviti kod samo malih promjena koncentracija serumskog kreatinina. Ove bolesnike na početku liječenja potrebno je strogo nadzirati te liječenje započeti malom dozom, dozu oprezno povećavati i tijekom liječenja pratiti funkciju bubrega.

#### *Presadivanje bubrega*

Ne postoje iskustva s davanjem Enapa bolesnicima kojima je nedavno presađen bubreg. Stoga se u takvih bolesnika ne preporučuje liječenje Enapom.

#### *Zatajenje jetre*

Tijekom liječenja enalaprilom rijetko se može pojaviti sindrom koji započinje kolestatskom žuticom ili hepatitisom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrti. Uzrok nastanka ovog sindroma nije u cijelosti pojašnjen. Ako se tijekom liječenja enalaprilom pojavi žutica ili izrazito povećana aktivnost jetrenih enzima, liječenje se mora odmah prekinuti i bolesnika pažljivo nadzirati, te po potrebi i liječiti.

#### *Neutropenija/agranulocitoza*

Postoje izvješća o neutropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji i anemiji, koje su se pojavile tijekom

liječenja blokatorima konvertaze angiotenzina. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplikacija, neutropenija se rijetko javlja. Enalapril se mora davati s krajnjim oprezom bolesnicima s kolagenskom vaskularnom bolesti (npr. sistemski eritematozni lupus, sklerodermija), tijekom istodobnog imunosupresivnog liječenja, liječenja alopurinolom ili prokainamidom ili kombinacijom tih čimbenika, posebice ako bolesnici imaju već postojeće oštećenje funkcije bubrega. U nekih se bolesnika mogu javiti ozbiljne infekcije, koje ponekad ne reagiraju na intenzivno liječenje antibioticima. Tijekom liječenja takvih bolesnika enalaprilom potrebno je u redovitim vremenskim razmacima pratiti broj leukocita i bolesnike uputiti da obavijeste liječnika o pojavi bilo kojeg simptoma infekcije.

#### *Preosjetljivost/angioedem*

Tijekom liječenja blokatorima konvertaze angiotenzina, uključujući Enap, zabilježena je pojava angioedema lica, udova, usnica, jezika, glasnica i/ili grla. To se može dogoditi u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Ako se pojavi angioedem, liječenje Enapom se mora odmah prekinuti, a bolesnikovo stanje odgovarajuće nadzirati sve dok se ne povuku svi simptomi. Bolesnika se može otpustiti tek kada se povuku svi simptomi. Čak i kada dođe samo do razvoja otoka jezika, bez respiratornog distresa, može biti potrebno produljeno praćenje bolesnika, s obzirom da liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima ne mora biti dostatno.

Vrlo rijetko, prijavljeni su smrtni ishodi zbog angioedema povezanog s edemom larinksa ili jezika. Za bolesnike s angioedemom jezika, glotisa ili larinksa vjerojatnije je da će doživjeti opstrukciju dišnih putova, posebno oni s poviješću operacije dišnih putova.

Bolesnike s angioedemom jezika, glotisa ili larinksa koji uzrokuje opstrukciju dišnih putova odmah se mora liječiti, što može uključivati adrenalin (0,3 ml do 0,5 ml otopine adrenalina u odnosu 1:1000 daje se supkutano), te osigurati prohodnost dišnih putova.

U bolesnika crne rase koji primaju ACE inhibitore prijavljena je veća incidencija angioedema, u usporedbi s ostalim bolesnicima.

U bolesnika s angioneurotskim edemom u anamnezi, koji nije povezan s uporabom blokatora konvertaze angiotenzina, opasnost njegove pojave tijekom liječenja enalaprilom se povećava (vidjeti također dio 4.3.).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze enalapрила. Liječenje enalaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitriila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

#### *Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije na otrov osa i pčela (Hymenoptera)*

U bolesnika koji uzimaju blokatore konvertaze angiotenzina, tijekom desenzibilizacije protiv otrova ose ili pčele rijetko se javljaju po život opasne, alergiji slične (anafilaktoidne) reakcije. Ove reakcije mogu se izbjeći privremenim ukidanjem ACE inhibitora prije svake desenzibilizacije.

#### *Anafilaktoidne reakcije tijekom LDL afereze*

U bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore tijekom liječenja aferezom lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom rijetko se mogu pojaviti alergiji slične (anafilaktoidne) reakcije opasne po život. Ove reakcije mogu se izbjeći privremenim ukidanjem ACE inhibitora prije svake afereze.

#### *Bolesnici na hemodijalizi*

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika koji se liječe hemodijalizom s visokoprotocnim

membranama (npr. AN 69®) i istodobno s blokatorima konvertaze angiotenzina. U ovih bolesnika potrebno je razmotriti uporabu drugačije dijalizne membrane ili prelazak na lijek iz druge skupine antihipertenziva.

#### *Hipoglikemija*

Ako se dijabetičarima liječenima oralnim antidijabeticima ili inzulinom u terapiju uvodi ACE inhibitor, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog hipoglikemije, osobito u prvom mjesecu liječenja kombinacijom ovih lijekova (vidjeti dio 4.5.).

#### *Kašalj*

Kašalj je zabilježen tijekom liječenja ACE inhibitorima. Karakterističan je suhi, neproduktivni, trajni kašalj, koji se nakon prekidanja liječenja povlači. Takav kašalj izazvan ACE inhibitorima potrebno je uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

#### *Kirurgija/anestezija*

U bolesnika nakon većeg kirurškog zahvata i u onih koji su tijekom anestezije dobivali sredstvo koje uzrokuje hipotenziju, uslijed kompenzacijskog oslobađanja renina enalapril blokira stvaranje angiotenzina II. U slučaju pojave hipotenzije, koja je po liječnikovoj procjeni posljedica opisanog mehanizma, to stanje može se korigirati nadoknadom volumena (povećanjem količine tekućine u plazmi).

#### *Hiperkalijemija*

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Rizik od hiperkalijemije veći je u bolesnika sa zatajenjem bubrega, hipoaldosteronizmom, pogoršanjem renalne funkcije, u dobi >70 godina, šećernom bolesti, interkurentnim događajima, osobito dehidracijom, akutnom srčanom dekompenzacijom, metaboličkom acidozom i prilikom istodobnog liječenja diureticima koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), pri istodobnom uzimanju nadomjestaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij; ili pri istodobnom liječenju lijekovima koji mogu uzrokovati hiperkalijemiju (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol te osobito antagonist aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora). Primjena dodatka kalija, diuretika koji štede kalij, ili zamjena soli koje sadržavaju kalij, osobito u bolesnika s poremećajem renalne funkcije, može dovesti do značajnog porasta kalija u serumu. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

#### *Litij*

Istodobno uzimanje litija i enalapрила se, općenito uzevši, ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

#### *Primjena u pedijatrijskoj populaciji*

Iskustva o djelotvornosti i sigurnosti enalapрила u djece s hipertenzijom, starije od 6 godina, ograničena su, nema iskustva s liječenjem kod drugih indikacija. Raspoloživi farmakokinetički podaci za djecu, stariju od 2 mjeseca su ograničeni (vidjeti dijelove 4.2., 5.1. i 5.2.). Enalapril se u djece preporučuje samo za liječenje hipertenzije.

Enalapril se ne preporučuje za liječenje novorođenčadi i djece s brzinom glomerularne filtracije manjom od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> jer o liječenju ove skupine bolesnika nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.2.).

#### *Trudnoća*

Liječenje ACE inhibitorima se ne smije započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije s ACE inhibitorom ne smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću se mora prebaciti na zamjensku antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje enalaprilom se mora odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti zamjensku terapiju (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

#### *Etničke razlike*

Kao i svi blokatori konvertaze angiotenzina, enalapril je u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase u manjoj mjeri učinkovit nego u bolesnika drugih rasa, vjerojatno uslijed veće prevalencije stanja s malom koncentracijom renina u hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Enap sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### *Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij*

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih enalaprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se enalapril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija enalaprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu. (vidjeti dio 4.4.).

##### *Diuretici (tiazidi ili diuretici petlje)*

Liječenje visokim dozama diuretika prije početka liječenja enalaprilom može uzrokovati depleciju volumena i rizik od pojave hipotenzije pri uvođenju enalaprija u terapiju (vidjeti dio 4.4.). Ti hipotenzivni učinci mogu se umanjiti prekidom primjene diuretika, povećanjem unosa soli i tekućine ili započinjanjem liječenja s niskom dozom enalaprila.

##### *Drugi antihipertenzivni lijekovi*

Istodobna primjena enalaprila i drugog antihipertenzivnog lijeka može povećati hipotenzivne učinke enalaprila (vidjeti dio 4.4.). Istodobna primjena nitroglicerina, drugih nitrata ili drugih vazodilatacijskih lijekova može dodatno sniziti krvni tlak.

##### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

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

##### *Litij*

Reverzibilno povećanje koncentracije litija u serumu i toksičnost zabilježeni su tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima. Tijekom istodobnog uzimanja blokatora konvertaze angiotenzina i tiazidnih diuretika može se dodatno povećati razina litija u serumu te rizik od njegovih toksičnih učinaka s ACE inhibitorima. Istodobno uzimanje enalaprila i litija se ne preporučuje. Ako se pokaže da liječenje tom kombinacijom ne možemo izbjeći, moraju se pažljivo pratiti koncentracije litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

##### *Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци/narkotici*

Prilikom istodobnog uzimanja ACE inhibitora i određenih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika može se pojaviti dodatno snižavanje krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4.).

*Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)*  
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-

2), mogu smanjiti učinak diuretika i drugih antihipertenzivnih lijekova. Stoga antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II ili ACE inhibitora može biti umanjen djelovanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2).

Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (uključujući inhibitore COX-2) i antagonista receptora angiotenzina II ili ACE inhibitora ima aditivni učinak na povećanje koncentracije kalija u serumu, što može rezultirati smanjenjem funkcije bubrega. Taj je učinak većinom reverzibilan. Rijetko se može javiti akutno zatajenje bubrega i to posebno u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (npr. u starijih ili bolesnika s deplecijom volumena, uključujući bolesnike na terapiji diureticima). Zbog toga je kombinaciju potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. Bolesnici moraju biti odgovarajuće hidrirani, a potrebno je pratiti funkciju bubrega nakon započinjanja istodobnog liječenja te periodički nakon toga.

#### *Zlato*

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su prijavljene u bolesnika na terapiji s injektabilnim zlatom (natrijev aurotiomalat) i konkomitantnom terapijom ACE inhibitorom, uključujući enalapril.

#### *Sakubitril/valsartan*

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### *Racekadotril, mTOR inhibitori i vildagliptin*

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

#### *Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora.

#### *Antidijabetici*

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da istodobno uzimanje blokatora angiotenzin konvertaze i antidijabetičkih lijekova (inzulina ili peroralnih antidijabetika) može uzrokovati povećanje učinka snižavanja glukoze u krvi s rizikom od pojave hipoglikemije. Vjerojatnost pojave hipoglikemije veća je tijekom prvih tjedana istodobnog liječenja i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

#### *Alkohol*

Alkohol povećava hipotenzivni učinak ACE inhibitora.

#### *Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)*

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povećan rizik za nastanak hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4.).

#### *Acetilsalicilatna kiselina, trombolitici i blokatori beta receptora*

Istodobno liječenje enalaprilom i acetilsalicilatnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i blokatorima beta receptora je sigurno.

#### *Ciklosporin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

#### *Heparin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.



#### *Pedijatrijska populacija*

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### *Trudnoća*

**Primjena ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.). Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).**

Epidemiološki dokaz koji se odnosi na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije konačan; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak liječenja s ACE inhibitorima ne smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću se mora prebaciti na zamjensku terapiju antihipertenzivima koji imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći.

Kada se ustanovi trudnoća, liječenje enalaprilom potrebno je odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti sa zamjenskom terapijom.

Za izloženost ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće je poznato da izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) te neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) (vidjeti dio 5.3.). Pojavio se oligohidramnion u majke koji vjerojatno predstavlja smanjenu funkciju bubrega u fetusa, te može dovesti do kontrakcija udova, kraniofacijalnih deformacija i hipoplastičnog razvoja pluća.

U slučaju izloženosti ACE inhibitoru u drugom i trećem tromjesečju trudnoće preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i kostiju lubanje.

Dojenčad, čije su majke uzimale enalapril se mora pomno promatrati radi moguće pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### *Dojenje*

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju vrlo niske koncentracije u majčinom mlijeku (vidjeti dio 5.2.). Iako izgleda da ove koncentracije nisu klinički značajne, primjena Enapa u razdoblju dojenja se ne preporučuje u prijevremeno rođene djece i u prvih nekoliko tjedana nakon porođaja, zbog pretpostavljenog rizika od kardiovaskularnih i renalnih učinaka te zbog nedostatnog kliničkog iskustva. U slučaju starije dojenčadi može se razmotriti primjena enalapрила u dojilje, ako je liječenje neophodno za majku, pri čemu se dijete mora pratiti radi bilo koje nuspojave.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Valja uzeti u obzir da se povremeno mogu pojaviti omaglica ili iznemoglost koji mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju enalaprilom tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka na tržište:

Klasa organskog sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku)	neutropenija, snižen hemoglobin, sniženi hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti		
<b>Endokrini poremećaji</b>						sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			hipoglikemija (vidjeti dio 4.4.)			
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		depresija	konfuzija, nesanica, nervoza	neuobičajeni snovi, poremećaji spavanja		
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	omaglica	glavobolja, sinkopa, promjena osjeta okusa	somnolencija, parestezija, vrtoglavica			
<b>Poremećaji oka</b>	nejasan (zamagljen) vid					
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>			tinitus			
<b>Srčani poremećaji</b>		bolovi u prsima, poremećaji ritma, angina pektoris, tahikardija	palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj*, kao moguća posljedica prekomjerne hipotenzije u bolesnika s visokim			

Klasa organskog sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
			rizikom (vidjeti dio 4.4.)			
<b>Krvožilni poremećaji</b>		hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju)	ortostatska hipotenzija, naleti crvenila uz osjećaj vrućine	Raynaudov fenomen		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	kašalj	dispneja	rinoreja, upala grla, promuklost, bronhospazam/astma	plućni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna upala pluća		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	mučnina	proljevi, bolovi u abdomenu	ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, konstipacija, anoreksija, nadraženi želudac, suha usta, peptički ulkus	stomatitis/aftozne ulceracije, glositis	intestinalni angioedem	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				zatajenje jetre, hepatitis – hepatocelularni ili kolestatski; hepatitis uključujući nekrozu, kolestaza (uključujući žuticu)		

Klasa organskog sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		osip, preosjetljivost/angioedem: prijavljen je angioneurotski edem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4.)	znojenje, svrbež, urtikarija, alopecija	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritrodermija		Postoje izvješća o kompleksu simptoma koji može uključivati sve ili samo neke od sljedećih simptoma: vrućica, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgija/artritis, pozitivni ANA (antinuklearna antitijela), ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza. Može doći do pojave osipa, fotosenzibilnosti ili drugih dermatoloških manifestacija.
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			grčevi u mišićima			
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			poremećaj rada bubrega, zatajenje bubrega, proteinurija	oligurija		
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			impotencija	ginekomastija		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	astenija	umor	opće loše osjećanje (malaksalost), vrućica			
<b>Pretrage</b>		hiperkalijemija, povećana koncentracija	povećana koncentracija ureje u	povišene vrijednosti jetrenih		

Klasa organskog sustava	Vrlo često ( $\geq 1/10$ )	Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Rijetko ( $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$ )	Vrlo rijetko ( $< 1/10000$ )	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
		kreatinina u serumu	serumu, hiponatrijemi ja	enzima, povećan bilirubin u serumu		

\* stope incidencije su bile usporedive s onima u skupinama s placebo i aktivnom kontrolom u kliničkim ispitivanjima

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

#### **4.9. Predoziranje**

Podaci o predoziranju u ljudi su ograničeni.

##### Simptomi

Najznačajniji znakovi predoziranja su izrazita hipotenzija koja se javlja 6 sati nakon uzimanja tableta istodobno s blokadom sustava renin-angiotenzin-aldosteron, kao i stupor. Simptomi povezani s predoziranjem uključuju cirkulacijski šok, smetnje ravnoteže elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost i kašalj. Nakon uzimanja 300 mg i 440 mg enalapрила, serumske vrijednosti enalaprilata su 100 do 200 puta više od onih nakon uzimanja terapijskih doza.

##### Liječenje

Nakon predoziranja preporučuje se intravenska infuzija fiziološke otopine. U slučaju pojave hipotenzije, bolesnika je potrebno postaviti u šok položaj. Ako je na raspolaganju, može se razmotriti i liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskim katekolaminima. Ako od uzimanja prevelike količine lijeka nije prošlo previše vremena, potrebno je provesti mjere za sprječavanje apsorpcije, kao što su primjerice, povraćanje, ispiranje želuca i davanje adsorbensa i natrijevog sulfata. Enalaprilat se iz sustavne cirkulacije može odstraniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.). Bolesnicima s rezistentnom bradikardijom ugrađuje se srčani elektrostimulator (pacemaker). Redovito je potrebno pratiti bolesnikove vitalne znakove, te koncentraciju elektrolita i kreatinina u serumu.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori, čisti; ATK oznaka: C09AA02.

Enap (enalaprilmaleat) je maleatna sol enalapрила, derivat dvije aminokiseline: L-alanina i L-prolina. Enzim konvertaza angiotenzina (ACE) je peptidil dipeptidaza koja katalizira pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktivnu supstanciju angiotenzin II. Nakon apsorpcije enalapril se hidrolizira u enalaprilat, koji inhibira ACE. Inhibicija ACE rezultira smanjenjem angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane reninske aktivnosti plazme (zbog uklanjanja negativne povratne sprege na oslobađanje renina) i smanjenja izlučivanja aldosterona.

Konvertaza angiotenzina (ACE) je istovjetna s enzimom kininaza II, stoga enalapril može blokirati i razgradnju bradikininina koji je potentan vazodepresorni peptid. Uloga blokade razgradnje bradikininina u

terapijskim učincima enalapрила još nije posve razjašnjena.

#### Mehanizam djelovanja

Iako se vjeruje da je primarni mehanizam djelovanja kojim enalapril snižava krvni tlak blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava koji ima najznačajniju ulogu u uravnoteživanju krvnog tlaka, enalapril je učinkovit antihipertenziv i u bolesnika s niskom vrijednošću renina.

#### Farmakodinamički učinci

Primjenom enalapрила u bolesnika s hipertenzijom snižava se krvni tlak, mjereno u stojećem i ležećem položaju, dok se brzina pulsa ne povećava.

Simptomatska ortostatska hipotenzija nije učestala. U nekih se bolesnika krvni tlak snižava na optimalnu razinu tek nakon nekoliko tjedana liječenja. Nagli prekid uzimanja enalapрила nije povezan s brzim povećanjem krvnog tlaka.

Učinkovita inhibicija aktivnosti ACE obično se javlja unutar 2 do 4 sata nakon peroralnog uzimanja pojedinačne doze enalapрила. Nastup antihipertenzivnog djelovanja obično počinje unutar 1 sata, a najveće snižavanje krvnog tlaka postiže se 4 do 6 sati nakon primjene lijeka. Trajanje učinka ovisi o dozi. U bolesnika koji su uzimali preporučene doze pokazalo se da je antihipertenzivni i hemodinamički učinak trajao najmanje 24 sata.

U hemodinamičkim ispitivanjima enalapрила u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom snižavanje krvnog tlaka praćeno je snižavanjem perifernog arterijskog otpora s povećanjem minutnog volumena srca, dok se puls mijenjao vrlo malo ili se uopće nije mijenjao. Nakon primjene enalapрила povećao se protok krvi kroz bubrege, dok je brzina glomerularne filtracije ostala nepromijenjena. Retencija natrija ili vode nije opažena. Međutim, u bolesnika koji su prije početka liječenja enalaprilom imali niske vrijednosti brzine glomerularne filtracije, vrijednosti su obično povećane.

U kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u dijabetičkih i nedijabetičkih bolesnika s bolešću bubrega, utvrđeno je da se nakon uzimanja enalapрила smanjilo izlučivanje albumina, IgG i ukupnih proteina urinom.

Tijekom istodobnog liječenja enalaprilom i tiazidskim diureticima učinci na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. Enalapril može smanjiti ili spriječiti hipokalijemiju induciranu uporabom tiazidskih diuretika.

U bolesnika sa zatajenjem srca, koji uzimaju digitalis i diuretike, liječenje enalaprilom bilo je povezano sa smanjenjem perifernog otpora i krvnog tlaka. Srčani minutni volumen se povećava, a srčana frekvencija se smanjuje (ista je u bolesnika sa zatajenjem srca obično povećana). Tlak u plućnim kapilarama se također smanjuje. Tolerancija na opterećenje i težina zatajenja srca mjerena prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji je poboljšana. Učinci se održavaju tijekom cijelog razdoblja dugotrajnog liječenja enalaprilom.

U bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem srca enalapril usporava progresivnu dilataciju/povećanje i zatajenje srca (smanjenje završnog dijastoličkog i sistoličkog volumena lijeve klijetke i poboljšanje ejekcijske frakcije).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje (engl. *SOLVD Prevention trial*) ispitivalo je populaciju s asimptomatskom disfunkcijom lijevog ventrikula (LVEF<35%). 4228 bolesnika je randomizirano ili na placebo (n=2117) ili na enalapril (n=2111). U skupini s placebom, 818 bolesnika je imalo zatajenje srca ili je umrlo (38,6%) u usporedbi sa 630 u skupini s enalaprilom (29,8%) (smanjenje rizika: 29%; 95% CI; 21 - 36%; p<0,001). 518 bolesnika u skupini s placebom (24,5%) i 434 u skupini s enalaprilom (20,6%) je umrlo ili je bilo hospitalizirano zbog novog ili pogoršanog zatajenja srca (smanjenje rizika 20%; 95% CI; 9 - 30%; p<0,001).

Multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje (engl. *SOLVD Treatment trial*) ispitivalo je populaciju sa simptomatskim kongestivnim zatajenjem srca zbog

sistolicheske disfunkcije (ejekcijska frakcija <35%). 2569 bolesnika koji su primali konvencionalnu terapiju za zatajenje srca, slučajnim odabirom je podijeljeno u skupine koje su primale ili placebo (n=1284) ili enalapril (n=1285). Zabilježeno je 510 smrtnih slučajeva u skupini s placebom (39,7%) u usporedbi s 452 u skupini s enalaprilom (35,2%) (smanjenje rizika: 16%; 95% CI, 5 - 26%; p=0,0036). 461 kardiovaskularna smrt je zabilježena u skupini s placebom u usporedbi s 399 u skupini s enalaprilom (smanjenje rizika 18%, 95% CI, 6 - 28%, p<0,002), uglavnom zbog smanjenja smrtnih slučajeva zbog progresivnog zatajenja srca (251 u skupini s placebom nasuprot 209 u skupini s enalaprilom, smanjenje rizika 22%, 95% CI, 6 - 35%). Manje bolesnika je umrlo ili je hospitalizirano zbog pogoršanja zatajenja srca (736 u skupini s placebom i 613 u skupini s enalaprilom; smanjenje rizika: 26%; 95% CI, 18 - 34%; p<0,0001). Ukupno, u SOLVD studiji, u bolesnika s disfunkcijom lijevog ventrikula, enalapril je smanjio rizik od infarkta miokarda za 23% (95% CI, 11 - 34%; p<0,001), te je smanjio rizik od hospitalizacije zbog nestabilne angine pektoris za 20% (95% CI, 9 - 29%; p<0,001).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

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

#### Pedijatrijska populacija

Iskustva u liječenju djece s hipertenzijom starije od 6 godina su ograničena. U kliničkom ispitivanju sudjelovalo je 110 djece s hipertenzijom, u dobi od 6 do 16 godina, tjelesne težine 20 kg ili više s brzinom glomerularne filtracije većom od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Djeca težine 50 kg ili manje uzimala su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg enalapрила jednom na dan, a djeca težine 50 kg ili više 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg enalapрила jednom na dan. Krvni tlak se snižavao ovisno o dozi, a učinak je bio ravnomjeran u svim podskupinama (dob, spolna razvijenost, spol, rasa). Rezultati ispitivanja pokazuju da najniže doze, od 0,625 mg i 1,25 mg, što odgovara prosječnoj dozi 0,02 mg/kg na dan, ne pokazuju konzistentnu terapijsku djelotvornost. Najveća doza je iznosila 0,58 mg/kg jednom na dan (do 40 mg). Profil nuspojava u djece nije se razlikovao od onog uočenog u odraslih bolesnika.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Oralno primijenjen enalapril se brzo apsorbira, a vršna koncentracija u serumu se dostiže unutar 1 sata. Na temelju vrijednosti nađenih u urinu, opseg apsorpcije enalapрила iz enalapril peroralnih tableta je približno 60 %. Na apsorpciju oralnog enalapрила ne utječe prisutnost hrane u probavnom traktu.

Nakon apsorpcije, peroralno primijenjen enalapril se brzo i opsežno hidrolizira u enalaprilat, koji je potentni inhibitor konvertaze angiotenzina. Vršne koncentracije enalaprilata u serumu javljaju se oko 4 sata nakon peroralnog uzimanja enalapрила. Efektivno poluvrijeme akumulacije enalaprilata nakon višekratnih peroralnih doza enalapрила iznosi 11 sati. U osoba s normalnom funkcijom bubrega, koncentracije enalaprilata u serumu u stanju dinamičke ravnoteže dostižu se nakon 4 dana liječenja.

#### Distribucija

Unutar raspona terapijski važnih koncentracija, vezanje enalaprilata na proteine plazme u ljudi ne prelazi 60%.

#### Biotransformacija

Osim za pretvorbu u enalaprilat, nema dokaza o značajnijem metaboliziranju enalapрила.

#### Eliminacija

Enalaprilat se izlučuje primarno putem bubrega. U urinu je najviše enalaprilata, približno 40% doze i nepromijenjenog enalapрила (približno 20%).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika sa zatajenjem bubrega izloženost enalaprilu i enalaprilatu je povećana. Nakon uzimanja 5 mg enalapрила jednom dnevno u bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega (klirens kreatinina od 40 ml/min do 60 ml/min) AUC enalaprilata u stanju dinamičke ravnoteže je približno dva puta veći nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 ml/min ili manje) AUC je bio povećan za približno osam puta. Na toj razini zatajenja bubrega, efektivno poluvrijeme enalaprilata nakon višestrukih doza enalaprilmaleata je produženo, kao i vrijeme za postizanje stanja dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 4.2).

Enalaprilat se može ukloniti iz sustavne cirkulacije hemodijalizom. Hemodijalizni klirens enalaprilata iznosi 62 ml/min.

#### *Djeca i adolescenti*

Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje višestrukih doza enalapрила u 40 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom muškog i ženskog spola u dobi od 2 mjeseca do 16 godina. Peroralno su uzimali 0,07 mg/kg do 0,14 mg/kg enalaprilmaleata na dan. Nisu zabilježene veće razlike u farmakokinetici enalaprilata u djece u usporedbi s podacima dobivenim za odrasle osobe. Rezultati su pokazali povećanje AUC (normalizirana za dozu po tjelesnoj masi) s povećanjem dobi, dok povećanja nije bilo kada je AUC bio normaliziran prema tjelesnoj površini. U stanju dinamičke ravnoteže, srednje efektivno poluvrijeme akumulacije enalaprilata iznosilo je 14 sati.

#### *Dojenje*

Nakon jednokratne peroralne doze od 20 mg u 5 žena nakon porođaja, prosječna vršna koncentracija enalapрила u mlijeku bila je 1,7 µg/L (raspon 0,54 do 5,9 µg/L) 4 do 6 sati nakon doziranja. Prosječna vršna koncentracija enalaprilata bila je 1,7 µg/L (raspon 1,2 do 2,3 µg/L); vršne vrijednosti su se pojavile u različitom vremenu tijekom razdoblja od 24 sata. Prema podacima o maksimalnim razinama u mlijeku, procijenjeni maksimalan unos dojenčeta koje je isključivo na majčinom mlijeku, bio bi oko 0,16% majčine doze prilagođene prema tjelesnoj težini.

Žena koja je peroralno uzimala enalapril 10 mg dnevno tijekom 11 mjeseci imala je maksimalne vrijednosti enalapрила u mlijeku od 2 µg/L 4 sata nakon doziranja te maksimalne vrijednosti enalaprilata od 0,75 µg/L oko 9 sati nakon doziranja. Ukupna količina enalapрила i enalaprilata izmjerena u mlijeku tijekom razdoblja od 24 sata bila je 1,44 µg/L, odnosno 0,63 µg/L mlijeka.

Vrijednosti enalaprilata u mlijeku nisu se mogle ustanoviti (<0,2 µg/L) 4 sata nakon jednokratnog doziranja enalapрила od 5 mg kod 1 majke i od 10 mg kod 2 majke; vrijednosti enalapрила nisu bile određene.



### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti ukazuju da enalapril nema učinke na plodnost i reproduktivna svojstva u štakora te da nije teratogen. U ispitivanju u kojem su ženama štakora davane doze prije parenja i tijekom gestacije, javila se povećana incidencija smrti u mladunčadi štakora tijekom razdoblja dojenja. Poznato je da ova djelatna tvar prolazi posteljicu te se izlučuje u mlijeku. Pokazalo se da su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao skupina, fetotoksični (izazivaju oštećenje i/ili smrt fetusa) kada se daju u drugom ili trećem tromjesečju.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

*Enap tablete od 5 mg*  
natrijev hidrogenkarbonat  
laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
talk  
hidroksipropilceluloza  
magnezijev stearat

*Enap tablete od 10 mg*  
natrijev hidrogenkarbonat  
laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
željezov oksid, crveni (E172)  
talk  
magnezijev stearat

*Enap tablete od 20 mg*  
natrijev hidrogenkarbonat  
laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
talk  
magnezijev stearat  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Blistar (OPA/Al/PVC//Al): 20 tableta (2 blistera po 10 tableta), u kutiji.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Enap 5 mg tablete: HR-H-335461582  
Enap 10 mg tablete: HR-H-378572738  
Enap 20 mg tablete: HR-H-026284533

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23.05.1994.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 07.11.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Prosinac, 2019.

