

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

Prilenap<sup>®</sup>, 10 mg, tablete  
Prilenap<sup>®</sup>, 20 mg, tablete

INN: enalapril

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

*Prilenap, tablete, 10 mg*

Jedna tableta sadrži 10 mg enalapril-maleata.

*Prilenap, tablete, 20 mg*

Jedna tableta sadrži 20 mg enalapril-maleata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

*Prilenap, tablete, 10 mg*

Okrugle, bikonveksne tablete bele boje, sa podeonom linijom na jednoj strani.  
Tableta se može podeliti na jednake doze.

*Prilenap, tablete, 20 mg*

Okrugle, bikonveksne tablete bele boje, sa podeonom linijom na jednoj strani.  
Tableta se može podeliti na jednake doze.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

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

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Doziranje leka je individualno i prilagođava se stanju pacijenta (videti odeljak 4.4) kao i odgovoru krvnog pritiska na terapiju.

##### Hipertenzija

Inicijalna doza enalapril-maleata je 5 mg, do maksimalno 20 mg, jednom dnevno, u zavisnosti od stepena hipertenzije i stanja pacijenta (videti u nastavku teksta). Kod blage hipertenzije, preporučena početna doza je 5- 10 mg. Kod pacijenata sa izrazitom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. renovaskularna hipertenzija, deplecija volumena i/ili soli, srčana dekompenzacija ili teška hipertenzija) može doći do

izrazitog pada krvnog pritiska posle primene inicijalne doze. Kod ovih pacijenata se preporučuje početna doza 5 mg ili manja i potrebno je da se uvođenje terapije odvija pod medicinskim nadzorom.

Prethodna terapija visokim dozama diuretika može da dovede do smanjenja volumena, kao i rizika od hipotenzije, prilikom započinjanja terapije enalaprilom. Kod ovih pacijenata preporučuje se početna doza enalapril-maleata 5 mg ili manje. Ako je moguće, pacijent treba da prestane sa diuretskom terapijom dva do tri dana pre započinjanja terapije enalaprilom. Potrebno je 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 terapiji simptomatske srčane insuficijencije enalapril se koristi dodatno uz diuretike i, kada je to potrebno, uz digitalis ili beta-blokatore. Inicijalna doza enalapril-maleata kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom ili asimptomatskom disfunkcijom leve komore je 2,5 mg i potrebno ju je primeniti pod strogim medicinskim nadzorom da bi se utvrdili početni efekti na krvni pritisak. Ukoliko se nije javila, ili nakon što se efikasno stabilizuje simptomatska hipotenzija kod srčane insuficijencije nakon početka terapije enalapril-maleatom, dozu treba postepeno povećavati do uobičajene doze održavanja 20 mg, jednom dnevno ili podeljeno u dve doze, u zavisnosti od podnošljivosti leka od strane pacijenta. Preporučuje se titracija doze u periodu od 2 do 4 nedelje. Maksimalna doza je 40 mg dnevno, podeljeno u dve doze.

Tabela 1: Preporučena titracija doza enalapril-maleata kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom/asimptomatskom disfunkcijom leve komore

| Nedelja       | Doze (mg/dan)                                                                                           |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nedelja 1     | <b>Dani 1- 3:</b> 2,5 mg/dan* kao pojedinačna doza<br><b>Dani 4 - 7:</b> 5 mg/dan, podeljeno u dve doze |
| Nedelja 2     | 10 mg/dan kao jedna doza ili podeljeno u dve doze                                                       |
| Nedelja 3 i 4 | 20 mg/dan kao pojedinačna doza ili podeljeno u dve doze                                                 |

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

Pre i nakon započinjanja terapije enalaprilom potrebno je pažljivo pratiti krvni pritisak i funkciju bubrega (videti odeljak 4.4) zato što su prijavljeni slučajevi hipotenzije i (ređe) posledično bubrežne insuficijencije. Kod pacijenata koji su na terapiji diureticima, doza diuretika treba da se smanji, ako je moguće, pre započinjanja terapije enalaprilom. Pojava hipotenzije posle primene inicijalne doze enalapрила ne mora da znači da će se hipotenzija ponovo javljati tokom dugoročne terapije lekom i ne isključuje kontinuiranu primenu leka. Potrebno je, takođe, pratiti koncentraciju kalijuma u serumu i funkciju bubrega.

#### Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

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

Tabela 2: Doziranje kod bubrežne insuficijencije

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

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

#### Primena kod starijih pacijenata

Doziranje treba da bude u skladu sa funkcijom bubrega starijih pacijenata (videti odeljak 4.4)

#### Pedijatrijska populacija

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

Za pacijente koji mogu da progutaju tabletu doziranje je individualno i zavisi od njihovog stanja i odgovora krvnog pritiska na terapiju. Preporučena početna doza je 2,5 mg za pacijente telesne mase od 20 do < 50 kg i 5 mg za pacijente telesne mase  $\geq 50$  kg. Lek Prilenap se daje jednom dnevno. Potrebno je doziranje 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  $\geq 50$  kg (videti odeljak 4.4).

S obzirom na to da nema podataka, enalapril se ne preporučuje kod novorođenčadi i dece čija je glomerularna filtracija <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

#### Način primene

Za oralnu upotrebu.

Hrana ne utiče na resorpciju leka Prilenap.

#### *Napomena:*

*Doza 5 mg enalapril-maleata može se postići deljenjem tablete leka Prilenap jačine 10 mg po podeonoj liniji (1/2 tablete od 10 mg).*

*Doza 2,5 mg enalapril-maleata može se postići primenom drugog leka koji je dostupan na tržištu Republike Srbije.*

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili neki drugi ACE inhibitor
- kod pacijenata kod kojih se tokom ranije terapije ACE inhibitorom javio angioedem
- kod pacijenata sa hereditarnim ili idiopatskim angioedemom
- tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6)
- enalapril se ne sme primenjivati sa aliskirenom kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (videti odeljke 4.5 i 5.1)
- kontraindикована je istovremena primena enalapрила u terapiji sa lekom sakubitril/valsartan. Enalapril se ne sme primeniti ukoliko je prošlo manje od 36 sati od poslednje primenjene doze leka sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se retko viđa kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom. Kod pacijenata sa hipertenzijom koji uzimaju enalapril, verovatnije je da će se javiti simptomatska hipotenzija ako je pacijent hipovolemičan, npr. pri primeni diuretika, dijete sa restrikcijom unosa soli, dijalize, dijareje ili povraćanja (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa ili bez udružene bubrežne insuficijencije, uočena je simptomatska hipotenzija. Veći rizik od nastanka imaju pacijenti sa težim stepenom srčane insuficijencije, kao posledica uzimanja velikih doza diuretika Henleove petlje ili kod pacijenata sa hiponatremijom ili oštećenjem funkcije bubrega. Kod ovih pacijenata, terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom i pacijente pažljivo pratiti pri svakom podešavanju doze enalapрила i/ili diuretika. Sličan oprez je neophodan kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih izraziti pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnih događaja.

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

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

#### Aortna ili mitralna stenoza/Hipertrofična kardiomiopatija

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

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

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

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

#### Renovaskularna hipertenzija

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

#### Transplantacija bubrega

Nema kliničkog iskustva o primeni enalapрила kod pacijenata sa skorijom transplantacijom bubrega. Zbog toga se terapija lekom Prilenap ne preporučuje.

#### Insuficijencija jetre

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

#### Neutropenija/Agranulocitoza

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

#### Hipersenzitivnost/Angioneurotski edem

Kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući enalapril, zapažen je angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa. Ovo se može javiti bilo kada tokom terapije. U ovim

slučajevima primenu enalapрила treba odmah prekinuti i pacijenta pratiti do potpunog povlačenja svih simptoma. Čak i u situacijama kada postoji samo otok jezika, bez respiratornog distresa, može biti potrebno praćenje pacijenta s obzirom na to da terapija antihistaminicima i kortikosteroidima može biti nedovoljna.

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

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

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

Kontraindikovana je istovremena primena enalapрила sa lekom sakubitril/valsartan zbog povećanog rizika od nastanka angioedema. Lečenje lekom sakubitril/valsartan ne sme biti započeto ukoliko nije prošlo najmanje 36 sati od poslednje primenjene doze leka enalapril. Takođe, enalapril se ne sme primeniti ukoliko je prošlo manje od 36 sati od poslednje primenjene doze leka sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od nastanka angioedema (oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratorne insuficijencije) (videti odeljak 4.5). Povećan oprez je neophodan ukoliko se započinje terapija sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) i vildagliptinom kod pacijenata koji već uzimaju neki od ACE inhibitora.

#### Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera

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

#### Anafilaktoidne reakcije za vreme LDL afereze

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

#### Pacijenti na hemodijalizi

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

#### Hipoglikemija

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

#### Kašalj

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

#### Hirurški zahvati /Anestezija

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

### Hiperkalemija:

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibišu oslobađanje aldosterona. Ovaj efekat verovatno nije od značaja kod pacijenata koji imaju normalnu funkciju bubrega. Ipak, do nastanka hiperkalemije može doći kod pacijenata koji imaju oštećenje funkcije bubrega i/ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju diuretike koji štede kalijum, suplemente koji sadrže kalijum (uključujući supstitucionu terapiju solima kalijuma), trimetoprim ili kotrimoksazol (trimetoprim-sulfometoksazol) i naročito antagoniste aldosterona ili blokatore receptora angiotenzina.

Diuretici koji štede kalijum i blokatori receptora angiotenzina moraju se primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, a preporučuje se i stalno praćenje funkcije bubrega i koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

### Litijum

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

### Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin- aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik za nastanak hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS koja se postiže istovremenom primenom ovih lekova se iz tog razloga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

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

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

### Pedijatrijska populacija

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

S obzirom na to da nema dostupnih podataka, primena leka Prilenap se ne preporučuje kod novorođenčadi i dece sa glomerularnom filtracijom  $<30 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (videti odeljak 4.2).

### Trudnoća

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

### Etničke razlike

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

### Laktoza

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

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Kliničke studije su pokazale da je dvostruka blokada sistema renin- angiotenzin- aldosteron (RAAS), istovremenom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa učestalijom pojavom neželjenih reakcija kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjenje funkcije bubrega

(uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju), u poređenju sa upotrebom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

#### Diuretici koji štede kalijum, suplementi koji sadrže kalijum ili drugi lekovi koji mogu povećati serumski kalijum

Iako vrednosti kalijuma u serumu uglavnom ostaju u granicama normalnih vrednosti, kod nekih pacijenata koji primaju enalapril moguća je pojava hiperkalemije. Značajno povećanje vrednosti kalijuma u serumu može nastati pri primeni diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili soli koje se daju za supstituciju kalijuma u organizmu. Potreban je povećan oprez ukoliko se enalapril primenjuje istovremeno sa drugim lekovima koji mogu dovesti do povećanja kalijuma u serumu, kao što je trimetoprim ili kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum, kao što npr. deluje amilorid. Iz tog razloga, kombinovana primena enalapрила i navedenih lekova se ne preporučuje. Ukoliko je kombinovana primena indikovana, treba je sprovoditi oprezno i uz stalno praćenje vrednosti kalijuma u serumu.

#### Ciklosporin

u toku istovremene primene ACE inhibitora i ciklosporina, moguća je pojava hiperkalemije. Preporučuje se praćenje vrednosti kalijuma u serumu.

#### Heparin

u toku istovremene primene ACE inhibitora i heparina, moguća je pojava hiperkalemije. Preporučuje se praćenje vrednosti kalijuma u serumu.

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

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

#### Drugi antihipertenzivni lekovi

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

#### Litijum

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

#### Triciklični antidepresivi/Antipsihotici/Anestetici/Narkotici

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

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

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

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

#### Preparati zlata

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

#### Lekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Kontraindikovana je istovremena primena enalapрила sa lekom sakubitril/valsartan zbog povećanog rizika od nastanka angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pacijenti koji u isto vreme uzimaju racekadotril, inhibitore proliferacijskih signala (mTOR inhibitore, npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin imaju veći rizik od angioedema (videti odeljak 4.4).

#### Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

#### Antidijabetici

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

#### Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivni efekat ACE inhibitora.

#### Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i beta-blokatori

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

#### Pedijatrijska populacija

Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih.

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

#### Trudnoća

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

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

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

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

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

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

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

### Dojenje

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

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Treba uzeti u obzir da se prilikom primene enalapрила mogu javiti vrtoglavica ili osećaj umora. Zbog toga se savetuje oprez pri upravljanju vozilima i rukovanju mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

U kliničkim studijama i prema post-marketinškom praćenju prijavljena su sledeća neželjena dejstva za enalapril, klasifikovana prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema.

U cilju klasifikovanja učestalosti pojave neželjenih dejstava korišćena je dalje navedena terminologija:

- *Veoma česta* ( $\geq 1/10$ )
- *Česta* ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- *Povremena* ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )
- *Retka* ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )
- *Veoma retka* ( $< 1/10000$ )
- *Nepoznata učestalost* (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

| <b>Organski sistem</b>                   | <b>Veoma česta</b> | <b>Česta</b>                              | <b>Povremena</b>                               | <b>Retka</b>                                                                                                                                                   | <b>Veoma retka</b> | <b>Nepoznata učestalost</b>       |
|------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i> |                    |                                           | anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku) | neutropenija, smanjenje hemoglobina i hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti |                    |                                   |
| <i>Endokrini poremećaji</i>              |                    |                                           |                                                |                                                                                                                                                                |                    | sindrom neadekvatne sekrecije ADH |
| <i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>  |                    |                                           | hipoglikemija (videti odeljak 4.4)             |                                                                                                                                                                |                    |                                   |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i>         |                    | depresija                                 | konfuzija, nervoza, insomnija,                 | poremećaji spavanja i sna                                                                                                                                      |                    |                                   |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i>        | vrtoglavica        | glavobolja, sinkopa, poremećaj čula ukusa | somnolencija, parestezije, vertigo             |                                                                                                                                                                |                    |                                   |
| <i>Poremećaji</i>                        | zamaglje           |                                           |                                                |                                                                                                                                                                |                    |                                   |

| oka                                                         | n vid   |                                                               |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                     |                          |  |
|-------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--|
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i>                           |         |                                                               | tinitus                                                                                                                                                        |                                                                                                                                     |                          |  |
| <i>Kardiološki poremećaji</i>                               |         | bol u grudima, poremećaji ritma, angina pectoris, tahikardija | palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj*, verovatno usled ekscitativne hipotenzije kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4) |                                                                                                                                     |                          |  |
| <i>Vaskularni poremećaji</i>                                |         | hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju),            | iznenadno crvenilo lica, ortostatska hipotenzija                                                                                                               | <i>Raynaud</i> -ov fenomen                                                                                                          |                          |  |
| <i>Respiratorni torakalni i medijastinalni i poremećaji</i> | kašalj  | dispnea                                                       | rinoreja, bol u grlu i promuklost, bronhospazam/astma                                                                                                          | pulmonalni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija                                                        |                          |  |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>                        | nauzeja | dijareja, abdominalni bol                                     | ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, konstipacija, anoreksija, iritacija želuca, suva usta, peptički ulkus                                             | stomatitis/aftozne ulceracije, glositis                                                                                             | intestinalni i angioedem |  |
| <i>Hepatobilijarni poremećaji</i>                           |         |                                                               |                                                                                                                                                                | hepatična insuficijencija, hepatitis (hepatocelularni ili holestatski), hepatitis uključujući nekrozu,olestaza (uključujući žuticu) |                          |  |

|                                                             |          |                                                                                                                              |                                                             |                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                    |          | osip, hipersenzitivnost/angioneurotski edem (lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa) (videti odeljak 4.4) | dijaforeza, pruritus, urtikarija, alopecija                 | multiformni eritem, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritroderma |  | skup simptoma, koji može uključivati nešto od navedenog: groznica, serozitis, vaskulitis, mijalgija/miozitis, artralgija/artritis, pozitivni ANA, povećana sedimentacija, eozinofilija i leukocitoza. Mogu se javiti i ospa, fotoosetljivost ili druge promene na koži. |
| <i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>               |          |                                                                                                                              | disfunkcija bubrega, bubrežna insuficijencija, proteinurija | oligurija                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>            |          |                                                                                                                              | impotencija                                                 | ginekomastija                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i> |          |                                                                                                                              | mišićni grčevi                                              |                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>         | astenija | umor                                                                                                                         | slabost, groznica                                           |                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Ispitivanja</i>                                          |          | hiperkalemija, porast vrednosti serumskih kreatinina                                                                         | porast vrednosti uree u krvi, hiponatremija                 | povećane vrednosti enzima jetre, povećane 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

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

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

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; inhibitori ACE, monokomponentni

**ATC šifra:** C09AA02

Enalapril-maleat je so enalapрила, derivat dve aminokiseline, L-alanina i L-prolina. Angiotenzin konvertujući enzim (ACE) je peptidil dipeptidaza, koja katalizuje konverziju angiotenzina I u presornu supstancu angiotenzin II. Nakon resorpcije, enalapril se hidrolizuje u enalaprilat, koji inhibira ACE. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja koncentracije angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećana aktivnost renina u plazmi (usled blokade negativne povratne sprege oslobađanja renina), i smanjene sekrecije aldosterona.

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

#### *Mehanizam dejstva*

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

#### *Farmakodinamski efekti*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

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

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

VA NEPHRON-D je ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom. Ova ispitivanja nisu pokazala značajan povoljan uticaj na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, ali je uočen povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa primenom monoterapije. S obzirom na njihova slična farmakokinetička svojstva, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

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

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

#### *Klinička efikasnost i bezbednost*

Multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija (SOLVD Studija prevencije) ispitivala je populaciju sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore (LVEF < 35%). 4228 pacijenata je

randomizovano na primenu placeba (n=2117) ili enalapрила (n=2111). U grupi koja je primala placebo, 818 pacijenata je imalo srčanu insuficijenciju ili je umrlo (38,6%) u poređenju sa 630 u grupi koja je primala enalapril (29,8%) (redukcija rizika: 29%, 95% CI; 21-36%; p<0,001). 518 pacijenata u grupi koja je primala placebo (24,5%) i 434 u grupi koja je primala enalapril (20,6%) umrlo je ili je bilo hospitalizovano zbog novonastale ili pogoršanja već postojeće srčane insuficijencije (redukcija rizika: 20%, 95% CI, 9-30%; p<0,001).

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

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

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

### Distribucija

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

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

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

### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Izloženost enalaprilu i enalaprilatu je povećana kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 40-60 mL/min) posle primene 5 mg enalapрила jednom dnevno, PIK u ravnotežnom stanju bio je oko 2 puta veći nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  mL/min), PIK je bio veći za oko 8 puta. Kod teškog oštećenja bubrega, efektivni polужivot enalaprilata posle multiplih doza enalapril-maleata je produžen i vreme postizanja ravnotežnog stanja je odloženo (videti odeljak 4.2). Enalaprilat se može ukloniti iz cirkulacije putem hemodijalize. Klirens pri dijalizi je 62 mL/min.

### Deca i adolescenti

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

### Dojenje

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

Žene koje su oralno uzimale 10 mg enalapрила dnevno tokom 11 meseci, imale su maksimalne koncentracije enalapрила u mleku od 2 mikrograma/L, 4 sata nakon primene i maksimalne koncentracije enalaprilata od 0,75 mikrograma/L, 9 sati nakon primene. Ukupne koncentracije enalapрила i enalaprilata merenih u mleku tokom 24 sata bile su 1,44 mikrograma/L, odnosno 0,63 mikrograma/L.

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

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Prilenap, tablete, 10 mg:*

- Laktoza, monohidrat
- Magnezijum-karbonat, teški
- Želatin
- Krospovidon
- Magnezijum-stearat

*Prilenap, tablete, 20 mg:*

- Laktoza, monohidrat
- Magnezijum-karbonat, laki
- Želatin
- Krospovidon
- Magnezijum-stearat

## 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

## 6.3. Rok upotrebe

*Prilenap, tablete, 10 mg:* 3 godine.

*Prilenap, tablete, 20 mg:* 3 godine.

## 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

*Prilenap, tablete, 10 mg:*

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC-Al blister (*cold-form*) koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 20 tableta) ili 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

*Prilenap, tablete, 20 mg:*

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC-Al blister (*cold-form*) koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

## 7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

## 8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

*Prilenap, 10 mg, 20 tableta:* 515-01-00541-22-001

*Prilenap, 10 mg, 30 tableta:* 515-01-00542-22-001

*Prilenap, 20 mg, 30 tableta:* 515-01-00543-22-001

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

Datum prve dozvole:

*Prilenap, 10 mg, 20 tableta:* 07.11.1995.

*Prilenap, 10 mg, 30 tableta:* 04.09.2013.

*Prilenap, 20 mg, 30 tableta:* 04.09.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:

*Prilenap, 10 mg, 20 tableta: 20.02.2023.*

*Prilenap, 10 mg, 30 tableta: 20.02.2023.*

*Prilenap, 20 mg, 30 tableta: 20.02.2023.*

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2023.