

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

KADRIL 5 mg tablete
KADRIL 10 mg tablete
KADRIL 20 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

KADRIL 5 mg
Svaka tableta sadrži 5 mg enalapril maleata.
KADRIL 10 mg
Svaka tableta sadrži 10 mg enalapril maleata.
KADRIL 20 mg
Svaka tableta sadrži 20 mg enalapril maleata.
Pomoćne supstance navedene su u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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

Hrana ne utječe na apsorpciju enalapрила.

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). Kadril 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, Kadril se koristi dodatno uz diuretike, gdje je to primjereno, digitalis ili beta blokatore. Početna doza Kadrila 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 Kadrilom 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.

Preporučeno postupno povećavanje (titracija) doze Kadrila u bolesnika sa zatajenjem srca/asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke

Sedmična doza u mg/dan

Sedmica	Doza (mg/dan)
1. Sedmica	1.-3. dan : 2.5 mg* u jednoj dozi 4.-7. dan : 5 mg podijeljeno u dvije pojedinačne doze
2. Sedmica	10 mg jedanput na dan ili podijeljeno u dvije pojedinačne doze
3. i 4. Sedmica	20 mg jedanput na dan ili podijeljeno u dvije pojedinačne 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 Kadrilom 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 Kadrilom. Pojava hipotenzije nakon početne doze Kadrila ne znači da će se hipotenzija ponovno pojaviti tijekom dugotrajnog liječenja Kadrilom, 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.

Klirens kreatinina (CrCL) mL/min	Početna doza mg/dan
30 < CrCL < 80 mL/min	5 - 10 mg
10 < CrCL ≤ 30 mL/min	2.5 mg
CrCL ≤ 10 mL/min	2.5 mg 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).

Doziranje u djece

Iskustvo kliničkih ispitivanja o primjeni Kadrila 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. Kadril 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 Kadrila se ne preporučuje u novorođenčadi i u pedijatrijskih bolesnika čija glomerularna filtracija iznosi $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, s obzirom da nema dostupnih podataka.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na enalapril i bilo koju pomoćnu tvar ili druge blokatore konvertaze angiotenzina (ACE inhibitore).
- Anamneza angioedema povezanog 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).
- Istovremena primjena enalapila s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjetidijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija je rijetko zabilježena u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom. Veća je vjerojatnost da će se simptomatska hipotenzija javiti u onih hipertenzivnih bolesnika liječenih Kadrilom 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 te hiponatrijemije ili zatajenja bubrega. Ove je bolesnike pri započinjanju liječenja potrebno nadzirati, a strogi nadzor je potreban i nakon svake prilagodbe doze Kadrila 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 ako je potrebno povećati volumen plazme davanjem infuzije 0,9-postotne otopine natrijevog klorida. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za primjenu daljnjih doza enalapila, 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 Kadrilom 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 Kadrilom.

Suženje aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sve vazodilatatore, i blokatore konvertaze angiotenzina potrebno je koristiti s oprezom u bolesnika s blokadom u izlaznom dijelu lijeve klijetke. Potrebno je izbjegavati uporabu blokatora konvertaze angiotenzina 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) dozu je potrebno prilagoditi klirensu kreatinina (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, a

liječenje je adekvatno, zatajenje bubrega povezano s primjenom enalapril 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 blokatora konvertaze angiotenzina ili ukinuti diuretik ili učiniti oboje. Pritom je povećana mogućnost podležeg 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 Kadrila bolesnicima kojima je nedavno presađen bubreg. Stoga se u takvih bolesnika ne preporučuje liječenje Kadrilom.

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 normalnim funkcijom bubrega i bez drugih komplikacija, neutropenija se rijetko javlja. Enalapril se mora davati s krajnjim oprezom bolesnicima s kolagenskom bolesti žila (npr. sistemski eritematozni lupus, skleroderma), 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. Bolesnike treba uputiti da obavijeste liječnika o pojavi bilo kojeg simptoma infekcije.

Preosjetljivost/angioedem

Tijekom liječenja blokatorima konvertaze angiotenzina, uključujući Kadril, 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 Kadrilom 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 grla vjerojatnije je da će doživjeti opstrukciju dišnih putova, posebno oni s poviješću operacije dišnih putova.

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

U bolesnika crne boje kože 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, op

asnost njegove pojave tijekom liječenja enalaprilom se povećava (vidjeti također dio 4.3).

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 vitalno opasne, alergiji slične (anafilaktoidne) reakcije. Ove reakcije mogu se izbjeći privremenim ukidanjem ACE inhibitora prije svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije tijekom LDL afereze

U bolesnika koji uzimaju blokatore konvertaze angiotenzina 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. Tijekom liječenja blokatorima konvertaze angiotenzina može se pojaviti trajan, suh, neproduktivan kašalj, koji se nakon prekidanja liječenja povlači. Takav kašalj 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

Tijekom liječenja blokatorima konvertaze angiotenzina, uključujući enalapril, u nekih bolesnika može se povećati koncentracija kalija u krvi. Rizik od hiperkalijemije veći je u bolesnika sa zatajenjem bubrega, 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). Primjena dodataka 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. Ako je istodobna primjena enalapрила i bilo kojeg od iznad navedenih lijekova neophodna, oni se moraju primjenjivati s oprezom te se preporučuje redovito praćenje koncentracije kalija u serumu (vidjeti dio 4.5).

Litij

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

Istodobno liječenje s ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina

Kombinirana primjena ACE inhibitora s blokatorom receptora angiotenzina mora biti ograničena na individualno definirane slučajeve sa strogim nadzorom funkcije bubrega, razine kalija i krvnog tlaka. (vidi dio 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena

povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom 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 neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

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

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 glomerularnom filtracijom manjom od 30 ml/min/1,73 m² jer o liječenju ove skupine bolesnika nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.2).

Trudnoća

Liječenje ACE inhibitorima se ne smije započeti tijekom trudnoće. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja s ACE inhibitorom smatra neophodnim, u liječenju bolesnica koje planiraju trudnoću potrebno je primijeniti alternativno antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti za primjenu tijekom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje enalaprilom mora se odmah prekinuti te započeti alternativno liječenje, ukoliko je odgovarajuće (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 bijele rase, vjerojatno uslijed veće prevalencije stanja s malom koncentracijom renina u crnoj populaciji s hipertenzijom.

Kadriol sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija

Blokatori konvertaze angiotenzina smanjuju gubitak kalija uzrokovan diuretikom. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij, mogu uzrokovati značajno povišenje kalija u serumu. U slučaju kada je istodobna primjena zbog dokazane hipokalijemije potrebna, mora ih se koristiti s oprezom i učestalim praćenjem koncentracije kalija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Diuretici (tiazidi ili diuretici petlje)

Liječenje velikim 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 enalapрила.

Drugi antihipertenzivni lijekovi

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

Litij

Reverzibilno povećanje koncentracije litija u serumu i toksičnost je zabilježena tijekom istodobnog liječenja litija s ACE inhibitorima. Tijekom istodobnog uzimanja blokatora konvertaze angiotenzina i tiazidskih diuretika može se dodatno povećati razina litija u serumu te rizik od njegovih toksičnih učinaka s ACE inhibitorima. Istodobno uzimanje enalapрила i litija se ne preporučuje. Ako se pokaže da liječenje tom kombinacijom ne možemo izbjeći, treba brižljivo pratiti koncentraciju 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 razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon započinjanja istodobnog liječenja te periodički nakon toga. *Zlato*
Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica s osjećajem vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su prijavljene u bolesnika na terapiji s injektabilnim zlatom (natrijev aurotiomalat) i konkomitantnom terapijom ACE inhibitorom, uključujući enalapril.

Simptomimeticici

Simptomimeticici 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.

Acetilsalicilatna kiselina, trombolitici i blokatori beta receptora

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

Istodobno liječenje s ACE inhibitorom i blokatorom receptora angiotenzina

Zabilježeno je u literaturi da je u bolesnika s utvrđenom aterosklerozom, zatajenjem srca, ili dijabetesom s oštećenjem organa, istodobna terapija s ACE inhibitorom i blokatorom receptora angiotenzina povezana s višom učestalosti pojave hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom lijeka koji utječe na renin-angiotenzin-aldosteron u monoterapiji. Dvostruka blokada (npr. kombinacija ACE inhibitora s antagonistom angiotenzin receptora) mora se ograničiti na individualno određene slučajeve sa strogim nadzorom funkcije bubrega, razine kalija i krvnog tlaka.

Dvostruka blokada RAAS sustava kombinacijom aliskirena (inhibitora renina) s ACE inhibitorom se ne preporučuje.

4.6 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 uvjerljiv; dakako, mali porast rizika se ne može isključiti. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja s ACE inhibitorima smatra neophodnim, u liječenju bolesnica koje planiraju trudnoću mora se primijeniti alternativno antihipertenzivno liječenje, koje ima utvrđen profil sigurnosti za primjenu tijekom trudnoće.

Kada se ustanovi trudnoća, liječenje enalaprilom potrebno je odmah prekinuti te uključiti alternativno

liječenje, ukoliko je odgovarajuće.

Za izloženost ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesjeća trudnoće je poznato da inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) te neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

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, potrebno je pažljivo nadzirati zbog 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 Kadriila 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 djece 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 rukovanja mašinama

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

4.8 Neželjeni efekti

Učestalost nuspojava je klasificirana na sljedeći način:

- Vrlo često (1/10)
- Često (1/100 i <1/10)
- Manje često (1/1000 i <1/100)
- Rijetko (1/10 000 i <1/1000)
- Vrlo rijetko (<1/10 000)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Prijavljeni neželjeni efekti za enalapril uključuju sljedeće:

Poremećaji krvotoka i limfnog sistema

- manje česti: anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičnu);
- rijetki: neutropenija, hipohemoglobinemija, smanjeni hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti.

Endokrini poremećaji

- nije poznato: sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH).

Poremećaji metabolizma i prehrane

- neuobičajeno: hipoglikemija (vidi 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka, Hipoglikemija)

Psihijatrijski i poremećaji nervnog sistema

- česti: glavobolja, depresija;
- manje česti: konfuzija, somnolencija, nesanicna, živčanost, parestezija, vrtoglavica;
- rijetki: neuobičajeni snovi, poremećaji spavanja.

Poremećaji oka

- veoma često: nejasan (zamagljen) vid.

Kardiovaskularni poremećaji

- vrlo česti: omaglica;

- česti: hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju), sinkopa, bolovi u prsima, poremećaji ritma, angina pectoris, tahikardija;
- manje česti: ortostatska hipotenzija, palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj (stope incidencije su bile usporedive s onima u skupinama s placebom i aktivnom kontrolom u kliničkim ispitivanjima) kao moguća posljedica zbog prekomjerne hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4);
- rijetki: Raynaudov fenomen.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

- vrlo česti: kašalj;
- česti: dispneja;
- manje česti: rinoreja, upala grla, promuklost, bronhospazam/astma;
- rijetki: plućni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna upala pluća.

Gastrointestinalni poremećaji

- vrlo česti: mučnina;
- česti: proljev, bolovi u abdomenu, promjena okusa;
- manje česti: ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, konstipacija, anoreksija, nadraženi želudac, suha usta, peptički ulkus;
- rijetki: stomatitis/aftozne ulceracije, glositis;
- vrlo rijetki: intestinalni angioedem.

Hepatobilijarni poremećaji

- rijetki: zatajenje jetre, hepatitis - hepatocelularni ili kolestatski; hepatitis uključujući nekrozu, kolestaza (uključujući žuticu).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- česti: osip, preosjetljivost/angioedem: prijavljen je angioneurotski edem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4);
 - manje česti: znojenje, svrbež, urtikarija, alopecija;
 - rijetki: multififormni eritem, Steven-Johnsonov sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritrodermija.
- Postoje izvješća o kompleksu simptoma: vrućica, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgija/artritis, povećanje titra ANA, ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza. Može doći do pojave osipa, fotosenzibilnosti ili drugih dermatoloških manifestacija.

Bubrežni i urinarni poremećaji

- manje česti: poremećaj rada bubrega, zatajenje bubrega, proteinurija;
- rijetki: oligurija.

Poremećaji reproduktivnog sistema i prsa

- manje česti: impotencija;
- rijetki: ginekomastija.

Opći poremećaji i promjene na mjestu aplikacije

- vrlo česti: astenija;
- česti: umor;
- manje česti: grčevi u mišićima, crvenilo uz osjećaj vrućine, tinitus, opće loše stanje, vrućica.

Pretrage

- često: hiperkalijemija, povećana koncentracija kreatinina u serumu;
- manje često: povećana koncentracija ureje u serumu, hiponatrijemija;
- rijetko: povećana aktivnost jetrenih enzima, povećan bilirubin u serumu.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za

formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju u ljudi su ograničeni.

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 uporabom prevelike doze 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.

Nakon predoziranja preporučuje se intravensko infundiranje 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 katekolamina. 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 stimulator (pacemaker). Redovito je potrebno pratiti bolesnikove vitalne znakove, te koncentraciju elektrolita i kreatinina u serumu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamički podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori tkivnog i sistemskog angiotenzin konvertirajućeg enzima
ATC: C09AA02

Kadriil (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 presornu 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 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.

Iako se vjeruje da je primarni mehanizam djelovanja kojim enalapril snižava krvni tlak vjerojatno blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava koji ima najznačajniju ulogu u uravnoteživanju krvnog tlaka, enalapril je učinkovit antihipertenziv i u bolesnika s niskom vrijednošću renina. Primjenom enalapрила u bolesnika s hipertenzijom snižava se krvni tlak, mjeren u stojećem i sjedećem 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 inhibitora 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 enalaprilom 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 enalaprilom povećao se protok krvi kroz bubrege, dok je vrijednost glomerularne filtracije ostala nepromijenjena. Retencija natrija ili vode nije opažena. Međutim, u bolesnika koji su prije početka liječenja enalaprilom imali niske vrijednosti glomerularne filtracije, vrijednosti su obično povećane.

U kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u dijabetičkih i nedijabetičkih bolesnika s bolešću bubrega, utvrđeno je da se nakon uzimanja enalaprilom 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 frekvencija se smanjuje (ista je u bolesnika sa zatajenjem srca obično povećana). Tlak u plućnim kapilarama se smanjuje. Tolerancija na opterećenje i težina zatajenja srca mjerena prema NYHA (New York Heart Association) klasifikaciji je poboljšana. Učinci se održavaju tijekom cijelog razdoblja dugotrajnog liječenja enalaprilom.

U bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem srca enalaprilom usporava progresivnu dilataciju/povećanje i zatajenje srca (smanjenje volumena lijeve klijetke, „end“ diastoličkog i sistoličkog volumena i poboljšanje ejekcijske frakcije).

Multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje (SOLVD Prevention trial) ispitalo 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 (SOLVD Treatment trial) ispitalo je populaciju sa simptomatskim kongestivnim zatajenjem srca zbog sistoličke 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 pectoris za 20% (95% CI, 9 - 29%; p<0,001).

Dva velika randomizirana, 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 primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora).

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod

bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. 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 kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom 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 grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi 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, teških 20 kg ili više s glomerularnom filtracijom većom od 30 ml/min/1,73 m². Djeca teška 50 kg ili manje uzimala su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg enalapрила jednom na dan, a djeca teška 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 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 Farmakokinetički podaci

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 bilokada 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 razina enalapрила u mlijeku bila je 1,7 µg/L (raspon 0,54 do 5,9 µg/L) od 4 do 6 sati nakon doziranja. Prosječna vršna razina 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 5 mg kod 1 majke i 10 mg kod 2 majke; vrijednosti enalapрила nisu bile određene.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti lijeka

Neklinički podaci ne otkrivaju posebne opasnosti za ljude na osnovi konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. 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 Pomoćne supstance

- laktoza monohidrat
- preželatinizirani kukuruzni škrob
- kukuruzni škrob
- maleinska kiselina
- magnezij stearat
- koloidni silicij dioksid
- željezo oksid crveni (E172)
- titan dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnost

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

KADRIL tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 20 okruglih, bikonveksnih tableta, bijele boje, od 5 mg enalapril maleata u blister pakovanju (2 blistera x 10 tableta).

Kartonska kutija lijeka sa 20 okruglih, bikonveksnih tableta, roza boje, sa prekriznom linijom na jednoj strani, od 10 mg enalapril maleata u blister pakovanju (2 blistera x 10 tableta).

Kartonska kutija lijeka sa 20 okruglih, bikonveksnih tableta, roza boje, sa prekriznom linijom na jednoj strani, od 20 mg enalapril maleata u blister pakovanju (2 blistera x 10 tableta)

6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

KADRIL, 20 tableta po 5 mg u kutiji: 04-07.3-2-4858/15 od 09.09.2015.

KADRIL, 20 tableta po 10 mg u kutiji: 04-07.3-2-4859/15 od 09.09.2015.

KADRIL, 20 tableta po 20 mg u kutiji: 04-07.3-2-4860/15 od 09.09.2015.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:

Septembar, 2015.