

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Енап Х - Енап-Н 10 mg/25 mg таблети

Енап ХЛ - Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg таблети

Енап ХЛ - Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета Енап-Х 10 mg/25 mg содржи 10 mg еналаприл малеат, што е еквивалентно на 7,64 mg еналаприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

Секоја таблета Енап-ХЛ 10 mg/12,5 mg содржи 10 mg еналаприл малеат, што е еквивалентно на 7,64 mg еналаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Секоја таблета Енап-ХЛ 20 mg/12,5 mg содржи 20 mg еналаприл малеат, што е еквивалентно на 15,29 mg еналаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Екципиенси:

	Енап-Н 10 mg/25 mg	Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg	Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg
лактоза	114,02 mg	123,58 mg	116,05 mg
натриум	1,4 mg	1,4 mg	2,79 mg

За полна листа на ексципиенси, види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети.

Таблетите Енап-Х 10 mg/25 mg се жолти, округли, рамни, означени со разделна линија од едната страна. Разделната линија не е наменета за кршење на таблетата за да се олесни голтањето или за кршење на таблетата на еднакви половини.

Таблетите Енап-ХЛ 10 mg/12,5 mg се бели, округли, рамни, означени со разделна линија од едната страна. Разделната линија не е наменета за кршење на таблетата за да се олесни голтањето или за кршење на таблетата на еднакви половини.

Таблетите Енап-ХЛ 20 mg/12,5 mg се бели, округли, рамни, означени со разделна линија од едната страна. Разделната линија не е наменета за кршење на таблетата за да се олесни голтањето или за кршење на таблетата на еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на артериска хипертензија каде е потребна комбинирана терапија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекот е наменет за перорална терапија.

Дозирањето на лекот е базирано претежно на искуството со активната супстанција еналаприл малеат.



Вообичаена доза е една таблета, еднаш дневно. Ако е потребно дозата може да се покачи на две таблети, еднаш на ден.

Кај повеќето пациенти доволни се 20 mg (во одредени случаи 40 mg) на еналаприл малет или 50 mg хидрохлоротиазид дневно; поради тоа не се препорачуваат повеќе од две таблети Енап-Х 10 mg/25 mg, Енап-ХЛ 10 mg/12,5 mg и Енап-ХЛ 20 mg/12,5 mg во тек на еден ден. Ако не се постигне задоволителен одговор се препорачува додавање на втор лек или промена на терапијата.

Претходна диуретска терапија

По иницијалната доза на лекот може да настапи симптоматска хипотензија; ова е почесто кај пациенти кои имат намален волумен на течности и/или соли како резултат на претходна терапија со диуретици. Поради ова потребно е третманот со диуретик да се прекине 2-3 дена пред започнување на терапијата со лекот Енап-Х 10 mg/25 mg, Енап-ХЛ 10 mg/12,5 mg или Енап-ХЛ 20 mg/12,5 mg.

Дозирање кај ренална инсуфициенција

Тиазидните диуретици не секогаш се соодветен избор за употреба кај пациентите со ренално нарушување. Тие не се ефикасни кај пациенти со вредности на клиренсот на креатинин од 0,5 ml/s или помали (умерена до тешка ренална инсуфициенција).

Кај пациенти со креатинин клиренс помеѓу 0,5 ml/s и 1,3 ml/s, третманот треба да се започне со прилагодена доза на една активна супстанција.

Дозирање кај постари пациенти

Во клиничките студии беше потврдена слична ефикасност и подносливост на еналаприл малет и хидрохлоротиазид дадени заедно, кај постарите како и помладите пациенти со хипертензија.

Дозирање кај децата

Безбедноста и ефикасноста на третманот кај децата се уште не се докажани.

Нема временско ограничување на третманот.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активните супстанции или на некои од ексципиентите.

Ангиедем поврзан со претходен третман со АКЕ инхибитори.

Херeditарен или идиопатски ангиедем.

Преосетливост на сулфонамиди.

Анурија.

Сериозно ренално нарушување.

Ренална артериска стеноза.

Сериозно хепатално нарушување.

Втор и трет триместар на бременоста (видете точки 4.4 и 4.6).

Контраиндицирана е истовремената употреба на Енап-Х 10 mg/25 mg, Енап-ХЛ 10 mg/12,5 mg и Енап-ХЛ 20 mg/12,5 mg со производи кои содржат алискирен кај пациенти со дијабетес мелитус или ренални заболувања ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

Истовремена употреба со сакубитрил/валсартан. Таблетите Енап-Х 10 mg/25 mg, Енап-ХЛ 10 mg/12,5 mg и Енап-ХЛ 20 mg/12,5 mg не смее да се земаат 36 часа пред последната доза на сакубитрил/валсартан (погледнете исто така во точка 4.4 и 4.5).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Еналаприл малеат и хидрохлоротиазид



Хипертензија и електролитен/флуиден дисбаланс

Како и со другите антихипертензивни лекови, кај некои пациенти може да се јави симптоматска хипотензија. Ова ретко се јавува кај некомплицирани пациенти со хипертензија, а многу почесто кога е присутен дисбаланс на електролити и течности (намален волумен на течности, хипонатремија, хипохлоремична алкалоза, хипомагнезијемија или хипокалемија) кои можат да бидат резултат на претходна диуретска терапија, рестрикција на сол во исхраната, дијализа или во тек на интеркурентна дијареа или повраќање (видете точка 4.5 и 4.8). Кај тие пациенти потребно е следење на серумските електролити во соодветни временски интервали.

Особено внимание треба да се обрати кога третманот се започнува кај пациенти со исхемична срцева или мозочна болест, затоа што ексцесивен пад на крвниот притисок може да резултира со миокарден инфаркт или мозочен удар. Кај хипертензивните пациенти со срцева слабост, со или без придружна ренална инсуфициенција, забележана е симптоматска хипотензија.

Ако настапи хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка положба и ако е неопходно треба да прими интравенозна инфузија со физиолошки раствор. Транзиторна хипотензија не претставува контраиндикација за натамошен третман. По воспоставување на нормалните нивоа на притисокот и на плазматскиот волумен, терапијата треба да се продолжи со редуцирани дози; или да се продолжи терапијата само со една од компонентите.

Нарушена ренална функција

Фиксна комбинација на еналаприл и хидрохлоротиазид не треба да се препорачува кај пациенти со ренална инсуфициенција (креатинин клиренс $\leq 1,3$ ml/s или 80 ml/min и $>0,5$ ml/s или 30 ml/min) се додека титрацијата на посебните активни супстанции не покаже потреба за комбинираната таблета.

Кај некои хипертензивни пациенти со неоткриена претходно егзистирачка ренална болест кои земаат еналаприл истовремено со диуретик, можат да се јават минорни и транзиторни покачувања на уреата и креатининот во серумот (види Мерки на претпазливост и посебни предупредувања, Еналаприл малеат, Нарушување на реналната функција; Хидрохлоротиазид, Нарушување на реналната функција во точка 4.4). Ако ова се јави во тек на терапијата со фиксна комбинација на еналаприл и хидрохлоротиазид, третманот треба да се прекине. Терапијата може повторно да се воспостави, со редуцирани дози или само со една од активните супстанции. Ваквата состојба може да ја зголеми можноста за појава на основно заболување-ренална артериска стеноза (види точка 4.4).

Хиперкалемија

Комбинација од еналаприл и мали дози на диуретик не ја исклучува можноста од појава на хиперкалемија (види Мерки на претпазливост и посебни предупредувања, Еналаприл малеат, Хиперкалемија во точка 4.4).

Литиум

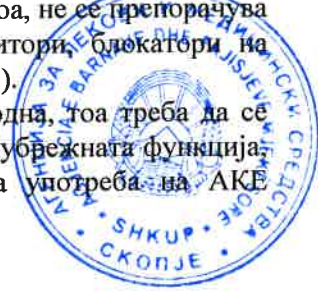
Комбинација на литиум со еналаприл и диуретици генерално не се препорачува. (види точка 4.5).

Еналаприл малеат

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен го зголемува ризикот за хипотензија, хиперкалемија и намалување на бубрежната функција (вклучувајќи и акутна ренална слабост). Според тоа, не се препорачува двојна блокада на RAAS со комбинираната употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

Доколку терапијата со двојна блокада се смета дека е апсолутно неопходна, тоа треба да се врши само под надзор на специјалист и со често внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок. Не се препорачува истовремена употреба на АКЕ



инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Аортна стеноза/хипертрофична кардиомиопатија

Како и со сите други вазодилатори, АКЕ инхибиторите треба да се даваат со претпазливост кај пациенти со опструкција на одводниот тракт на левата преткомора и да се одбегнуваат во случаи на кардиогеничен шок и значителна хемодинамична опструкција.

Нарушување на реналната функција

Пријавени се случаи со ренална слабост со еналаприл кои вообичаено се забележани кај пациенти со тешка срцева слабост или со основно ренално заболување, вклучувајќи ја и реналната артериска стеноза. Ако навреме се открие и ако соодветно се лекува реналната слабост која е резултат на терапијата со еналаприл најчесто е реверзибилна (види точка 4.2 и Мерки на претпазливост и посебни предупредувања, еналаприл малеат и хидрохлоротиазид, Нарушување на реналната функција; Хидрохлоротиазид, Нарушување на реналната функција во точка 4.4).

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик од хипотензија и ренална инсуфициенција кога пациентите со двострана стеноза на реналната артерија или стеноза на артеријата на еден функционален бубрег се лекувани со АКЕ инхибитори. Нарушување на функцијата на бубрезите може да се јави и само со благи промени на креатининот во серумот. Кај овие пациенти терапијата треба да се отпочне под постојан медицински надзор и следење на реналната функција.

Трансплантација на бубрег

Нема искуства во поглед на примената на еналаприл кај пациенти со трансплантиран бубрег. Оттаму лекувањето со еналаприл кај овие пациенти не се препорачува.

Пациенти на хемодијализа

Употребата на еналаприл не е индицирана кај пациентите кои имаат потреба од дијализа поради бубрежна слабост. Хиперсензитивност, анафилактични реакции (отекување на лицето, црвенило, хипотензија и диспнеа) се забележани кај пациенти кои се на дијализа со високо-пропустливи мембрани (на пример AN 69) и истовремено се лекуваат со АКЕ инхибитори. Оваа комбинација треба да се избегнува. Кај овие пациенти треба да се препорача употреба на друг тип на мембрана или друг вид на антихипертензивен лек.

Хепатална слабост

Многу ретко АКЕ инхибиторите се поврзуваат со синдром кој започнува со холестатска жолтица и се развива во галопирачка некроза на хепарот и (понекогаш) смрт. Механизмот на овој синдром не е познат. Пациентите кои примаат АКЕ инхибитори и кои развиваат жолтица или забележително зголемување на хепаталните ензими треба да престанат да земаат АКЕ инхибитори и да добијат соодветна медицинска нега (видете во Мерки на претпазливост и посебни предупредувања, Хидрохлоротиазид, Хепатални заболувања во дел 4.4)

Неутропенија/агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија се пријавени кај пациенти кои примале АКЕ инхибитори. Кај пациенти со нормална ренална функција и без други компликации ретко се јавува неутропенија. Еналаприлот би требало да се употребува со особена претпазливост кај пациенти со колаген-васкуларни заболувања, имunosупресивна терапија, лекување со алопуринол или прокаинамид, или комбинација на овие фактори, особено ако веќе има претходно егзистирачко нарушување на реналната функција. Некои од овие пациенти можат да развијат сериозни инфекции, кои понекогаш не реагираат на интензивна антибиотска терапија. Ако еналаприл/еналаприлат се употребува кај овие пациенти, се препорачува повремено следење на бројот на леукоцитите. Треба да се советуваат пациентите да пријават било каков знак на инфекција.



Хиперкалемија

АКЕ инхибиторите може да предизвикаат хиперкалемија затоа што го инхибираат ослободувањето на алдостерон. Дејството вообичаено не е значајно кај пациенти со нормална ренална функција

Зголемувањето на калиумот во серумот се јавува кај некои пациенти кои се лекувани со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го тука и еналаприл. Ризичните фактори за појава на хиперкалемија вклучуваат ренална инсуфициенција, влошување на работата на бубрезите, возраст (> 70 години), дијабетес мелитус, разни други состојби на пример дехидрирање, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза и истовремена употреба на диуретици на база на калиум (на пр. спиронолактон, еплеренон, тријамтерин или амилорид), додатоци со калиум или замена за сол која содржи калиум; или употребата на други лекови кои доведуваат до зголемување на калиумот во серумот (на пр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол исто така познат како триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерон или ангиотензин-рецепторни блокатори). Употребата на додатоци со калиум, диуретици кои штетат калиум, или соли кои содржат калиум, особено кај пациенти со нарушена ренална функција може да допринесе за значително зголемување на нивото на калиум. Хиперкалемијата може да создаде сериозни, понекогаш фатални аритмии. Диуретици кои штетат калиум и блокатори на рецепторите на ангиотензин треба да се употребуваат со претпазливост кај пациенти кои се на терапија со АКЕ инхибитори, и потребно е следење на нивото на калиум во серумот и реналната функција.

Пациенти со дијабет

На пациентите со дијабетес кои се лекуваат со перорални антидијабетици или инсулин пред започнување на лекувањето со АКЕ инхибитори треба да им се каже да внимаваат на хипогликемијата, особено за време на првите месеци од употребата на двата лека заедно (видете во Мерки на претпазливост и посебни предупредувања, Хидрохлоротијазид, Метабилни и ендокрини дејства во дел 4.4 и дел 4.5)

Хиперсензитивност/ангиоедем

Ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот се јавува многу ретко во тек на третманот со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и еналаприл или еналаприлат. Ова може да се јави во било кое време од лекувањето. Ако се јави ангиоедем третманот мора веднаш да се прекине и пациентот внимателно да се следи до повлекување на сите симптоми. Пациентот не смее да се испушти од болница пред комплетното повлекување на симптомите.

Дури и во оние случаи каде што се јавува отекување на јазикот без било какво нарушување на дишењето, пациентите мораат да бидат под подолготраен медицински надзор затоа што лекувањето со антихистамини и кортикостероиди може да не биде доволно.

Многу ретко се забележани фатални случаи кога ангиоедемот е поврзан со едем на грлото или јазикот. Пациентите кај кои се работи за едем на јазикот, глотисот или ларинксот, најчесто ќе искушат потешкотии при дишењето, особено оние кои имале претходни операции поврзани со дишењето. Онаму каде што се работи за едем на јазикот, глотисот и ларинксот со можност за нарушување на дишењето, се препорачува употреба на поткожен раствор на епинефрин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и / или мерки кои ќе му овозможат на пациентот да дише правилно, а кои треба да бидат администрирани веднаш.

Пациентите од црната раса кои земаат АКЕ инхибитори имаат поголема инциденца за појава на ангиоедем споредбено со пациентите кои потекнуваат од друга раса.

Пациентите со историја на ангиоедем кој не е поврзан со терапија со АКЕ инхибитори, немаат зголемен ризик за ангиоедем додека се под терапија со АКЕ инхибитори (видете дел 4.3)

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана како резултат на зголемениот ризик од ангиоедем. Терапијата со сакубитрил/валсартан не смее да се започне 36 часа пред последната доза на еналаприл. Терапија со еналаприл не смее да започне 36 часа пред последната доза на сакубитрил/валсартан (погледнете во точка 4.3 и 4.5).

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пример сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до зголемен ризик за ангиоедем (на пример отекување на дишните патишта или јазикот, со или без респираторно

нарушување) (погледнете во точка 4.5). Потребна е претпазливост кога се започнува терапија со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пример сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин кај пациенти кои веќе се на терапија со АКЕ инхибитор.

Анафилактични реакции во тек на десензибилизација

Пациентите кои примаат АКЕ инхибитори ретко можат да доживеат живото-загрозувачки, анафилактични реакции во текот на десензибилизација со отров од пчела или оса. Овие реакции можат да се избегнат со привремено прекинување на земањето на лекот пред десензибилизацијата.

Анафилактички реакции во тек на ЛДЛ афереза

Кај пациентите кои употребуваат АКЕ инхибитори можна е појава на живото-загрозувачки, анафилактични реакции во тек на ЛДЛ афереза со декстран сулфат. Овие реакции можат да се избегнат со привремено прекинување на терапијата со АКЕ инхибиторот пред секоја афереза.

Кашлица

Перзистентна, сува, непродуктивна кашлица може да се јави во тек на третманот со АКЕ инхибитори, но истата се повлекува по прекин на терапијата. Треба да се земе во предвид диференцијалната дијагноза на кашлицата.

Хирургија/анестезија

Кај пациенти кои подлежат на поголем хирушки зафат или во тек на анестезија со лекови кои предизвикуваат хипотензија, еналаприлот може да го блокира формирањето на ангиотензинот. II секундарно за до го компензира ослободувањето на ренинот. Ако настане хипотензија и се смета дека истата е поради овој механизам, може да се корегира со зголемување на волуменот на течностите во организмот (видете во делот 4.5)

Бременост и доење

Не се препорачува употреба на АКЕ инхибитори во тек на бременоста. Доколку продолжувањето на третманот со АКЕ инхибиторите не е неопходен, пациентките кои планираат бременост треба да се префрлат на други лекови со докажан безбедносен профил во тек на бременоста. Кога ќе се потврди бременоста, третманот со АКЕ инхибитори треба да се прекине веднаш и ако е можно да се започне со алтернативна терапија (видете точки 4.3 и 4.6). Не се препорачува употреба на АКЕ инхибитори за време на доењето.

Етнички разлики

Како и другите АКЕ инхибитори така и еналаприлот е помалку ефикасен во намалувањето на крвниот притисок кај луѓето од црната раса отколку кај луѓето од другите раси, што може да се објасни со високата преваленца на низок ренин кај хипертензивната популација од црната раса.

Хидрохлортијазид

Нарушување на реналната функција

Тијазидните диуретици не секогаш се соодветен избор за употреба кај пациенти со нарушување на бубрезите или не се ефикасни кај вредности на креатининот од 30ml/min или пониски (на пример кај умерено или сериозно нарушување на бубрезите) (видете во дел 4.2 и Мерки на претпазливост и посебни предупредувања, Еналаприл малеат и хидрохлортијазид, Нарушување на реналната функција, Еналаприл малеате, Нарушување на реналната функција, дел 4.4)

Заболувања на хепарот

Тијазидите треба да се употребуваат со претпазливост кај пациентите кои имаат нарушувања на хепарот или пак прогресивно заболување на хепарот, бидејќи и најмалите промени на електролитниот баланс можат да доведат до хепатална кома (видете Мерки на претпазливост и посебни предупредувања, Еналаприл малеат, Хепатална слабост во дел 4.4)



Метаболни и ендокринолошки дејства

Терапијата со тијазидни диуретици може да ја наруши толеранцијата кон глюкозата. Може да се јави потреба од прилагодување на дозите на антидијабетиците, вклучувајќи го и инсулинот (видете Мерки на претпазливост и посебни предупредувања, Еналаприл малеате, Пациенти со дијабет во дел 4.4)

При терапија со тијазидни диуретици можно е зголемување на нивото на холестерол и триглицериди, но најчесто минимални или никакви дејства не се забележани при доза од 12,5 mg на хидрохлоротијазид. Освен тоа во клиничките студии со 6 mg на хидрохлоротијазид не биле забележани клинички значителни дејства на глюкозата, холестеролот, триглицеридите, натриумот, магнезиумот или калиумот.

Терапијата со тијазид може да предизвика хиперурикемија и/или акутен артритис кај некои пациенти. Ова дејство на хиперурикемија е најчесто поврзано со дозирањето, и не е клинички значајно кога се работи за доза од 6 mg хидрохлоротијазид. Еналаприлот може да го зголеми нивото на урична киселина во урината и со тоа да го намали хиперурикемичното дејство на хидрохлоротијазидот.

Кај повеќето пациенти кои примаат диуретска терапија, треба да се врши периодично определување на електролитите во серумот во одредени временски интервали.

Тијазидите (вклучувајќи го и хидрохлоротијазидот) можат да предизвикаат дисбаланс на течностите или пак електролитен дисбаланс (хипокалемија, хипонатраемија и хопохлоремична алкалоза). Предупредувачки знаци за дисбаланс на течностите или електролитен дисбаланс се ксеростомија, жед, слабост, летаргија, поспаност, вознемиреност, болки во мускулите или грчеви, мускулен замор, хипотензија, олигурија, тахикардија и гастроинтестинални нарушувања како што се гадење и повраќање.

Иако може да се развие хипокалемија за време на употребата на тијазидни диуретици, истовремената терапија со еналаприл може да ја намали појавата на хипокалемија предизвикана од диуретици. Ризикот од хипокалемија е поголем кај пациентите со цироза на хепар, кај пациентите кои имаат брзи диурези, кај пациентите со несоодветна перорална терапија со електролити и кај пациентите кои примаат истовремено терапија со кортикостероиди или АСТН (видете дел 4.5).

Хипонатремијата може да се појави кај едематозните пациенти на топло време. Дефицитот од хлориди најчесто е мал и не бара посебен третман.

Тијазидните диуретици можат да ја намалат уринарната екскреција на калциум и да предизвикаат нерамномерно и покачено ниво на калциум во серум. Значително зголемување на калциумот може да биде доказ за скриен хиперпаратироидизам. Тијазидите треба да престанат да се земаат пред да се започне со спроведувањето на тестови за испитување на паратироидната функција.

Се покажало дека тијазидите ја зголемуваат уринарната екскреција на магнезиум, што доведува до појава на хипомагнеземија.

Анти-допинг тест

Хидрохлоротијазидот кој е во составот на овој лек може да даде позитивен резултат при анти-допинг тест.

Хиперсензитивност

Кај пациенти кои примаат тијазидни диуретици хиперсензитивните реакции можат да се појават со или без било каква претходна историја на алергии или астма. Влошување или активирање на системски лупус еритематозус исто така е забележано.



Карцином на кожа од не-меланомски тип

Во две епидемиолошки студии кои се базират врз Данскиот Национален Регистер за Карцином при зголемена експозиција на кумулативна доза на хидрохлортијазид (HCTZ) забележан е зголемен ризик за карцином на кожа од не-меланомски тип (NMSC) [карцином на базалните клетки (BCC) и карцином на сквамозните клетки (SCC)]. Фотосензибилизацијата на HCTZ може да дејствуваат како можен механизам за NMSC.

Пациенти кои земаат HCTZ треба да се информираат за ризикот на NMSC и да се советуваат редовно да ја проверуваат кожата за било какви нови лезии и веднаш да пријават било каква сомнителна лезија на кожата. Можни превентивни мерки како што се лимитирана експозиција на сончева светлина и на UV зраци и во случај на експозиција, пациентите треба да се советуваат за соодветна заштита со цел да го намалат ризикот од карцином на кожата. Сомнителни лезии на кожата треба веднаш да се испитаат потенцијално и хистолошки преглед на биопсија. Употребата на HCTZ може да се преиспита кај пациенти кои претходно имале NMSC (погледнете исто така во точка 4.8).

Акутна респираторна токсичност

Пријавени се многу ретки но сериозни случаи на акутна респираторна токсичност, вклучително акутен респираторен дистрес синдром (ARDS) по земање на хидрохлортијазид. Пулмонален едем типично се појавува во период од неколку минути до неколку часови по земање на хидрохлортијазид. На почетокот симптомите вклучуваат диспнеја, треска, пулмонално влошување и хипотензија. Доколку се сомневате на дијагноза на ARDS, лекот Енап-Х/Енап-ХЛ треба да се прекине и да се даде соодветна терапија. Не треба да се дава хидрохлортијазид кај пациенти кои претходно доживеале ARDS последователно на земање на хидрохлортијазид.

Хороидална ефузија, акутна миопија и секундарна глаукома од затворен агол

Сулфонамиди или лекови кои се деривати на сулфонамиди може да предизвикаат идиосинкратска реакција која резултира со хороидална ефузија со дефект на визуелното поле, транзитрна миопија и акутен глауком од затворен агол. Симптомите вклучуваат акутна појава на намалена визуелна острина или болка во окото и типично настанува во период на неколку часови до недели по започнување на терапијата со лекот. Нетретиран глауком од затворен агол може да доведе до трајна загуба на видот. Примарна терапија е да се прекине земањето на лекот колку што е можно побргу. Доколку интраокуларниот притисок остане неконтролиран може да има потреба од навремени медицински или хируршки третмани. Ризик фактори за настанување на акутен глауком од затворен агол може да вклучат историја на алергија со сулфонамиди и пеницилин.

Посебни информации за некои од екипиенсите

Таблетите Енап-Н 10 mg/25 mg, Енап-НЛ 10 mg/12,5 mg и Енап-НЛ 20 mg/12,5 mg содржат лактоза. Пациентите со ретки наследени болести на интолеранција на галактоза, дефицит на Ларп лактоза или синдром на малапсорпција на глукоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Еналаприл малеат и хидрохлортијазид

Други антихипертензивни лекови

Истовремена употреба на овие лекови може да го зголеми хипотензивното дејство на еналаприлот и хидрохлортијазидот. Истовремената употреба со нитроглицерин, други нитрати или други вазодилатори може дополнително да го намали крвниот притисок.

Литиум

Истовремената употреба на диуретици, АКЕ инхибитори и литиум може да доведе до реверзибилно зголемување на концентрацијата на литиум во серум како и до зголемување на токсичноста на литиумот. Истовремената употреба на тиазидни диуретици може дополнително



да го зголеми нивото на литиум и да го зголеми ризикот од токсичноста на литиум кога се зема заедно со АКЕ инхибитори.

Истовремената употреба не се препорачува, но доколку е неопходна треба постојано да се следи нивото на литиум (видете дел 4.4). Видете го внатрешното упатство за лекови кои содржат литиум пред да почнете да ги земате овие лекови.

Нестероидни антиинфламаторни лекови

Долготрајната употреба на нестероидни анти-инфламаторни лекови може да го намали антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите или да го намали диуретскиот, натриуретскиот и антихипертензивното дејство на диуретиците.

НСАИЛ (вклучувајќи ги и СОХ-2 инхибиторите) во комбинација со АКЕ инхибиторите дополнително го зголемуваат нивото на калиум, додека пак кај пациенти со компромитирана бубрежна функција (постари или пациенти кои имаат намален волумен , вклучувајќи ги и оние кои се на терапија со диуретици) можно е намалување на функцијата на бубрезите. Ова дејство во основа е реверзибилно.

Кај некои пациенти, НСАИЛ можат да го намалат диуретското и антихипертензивното дејство на диуретикот.

Еналаприл малеат

Податоците од клиничките испитувања покажаа дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) со комбинираната употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен е поврзана со поголема честота на несакани дејства како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна ренална слабост) во споредба со употребата на еден препарат со дејство на RAAS системот (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.1).

Диуретици кои штедат калиум или додатоци на калиум или замена за сол која содржи калиум
Губењето на калиумот како резултат на употребата на тиазидните диуретици се неутрализира со употребата на еналаприлот. Серумскиот калиум вообичаено останува во нормалните граници, иако во клиничките студии со еналаприл се утврдени неколку случаи на хиперкалемија.

Употребата на диуретици кои штедат калиум (на пр.спиринолактон, триамтерен или амилорид), суплементи на калиум или соли кои содржат калиум, особено кај пациенти со оштетена бубрежна функција, може да биде причина за хиперкалемиа.

Потребно е внимание кога еналаприл се администрира истовремено со други лекови кои го зголемуваат нивото на калиум во серумот, како што е триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) затоа што триметоприм е познато дека делува како амилорид, диуретик кој штеди калиум. Затоа комбинацијата на еналаприл со горе споменатите лекови не е препорачана.

Ако истовремена употреба на овие продукти е неопходна поради хипокалемија, тие треба да се користат со огромно внимание и почесто следење на серумскиот калиум.(види точка 4.4)

Диуретици (тијазиди или диуретици кои штедат калиум)

Претходно лекување со високи дози на диуретици може да резултира со намалување на волуменот и ризик од хипотензија кога се започнува со терапија со еналаприл (видете дел 4.2 и 4.4). Хипотензивното дејство може да се намали со прекинување на терапијата со диуретици или со зголемување на волуменот или со внесување на сол.

Трициклични антидепресиви/антипсихотици/ анестетици

Истовремената употреба на одредени анестетици, трициклични антидепресиви и антипсихотици со АКЕ инхибиторите може да резултира во дополнително намалување на крвниот притисок (видете дел 4.4)



Симпатомиметици

Симпатомиметиците можат да го намалат антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите; пациентите треба внимателно да се следат со цел да се потврди дека се постигнува саканото дејство.

Антидијабетици (перорални хипогликемици и инсулин)

Епидемиолошките студии покажуваат дека истовремена употреба на АКЕ инхибитори и антидијабетици (инсулин, перорални хипогликемици) може да го зголеми дејството за намалување на глукозата и да предизвика хипогликемија. Овој феномен може почесто да се јави во тек на првите недели од комбинираниот третман и кај пациентите со бубрежно нарушување (види во точка 4.8). Долготрајните контролирани клинички студии со еналаприл не ги докажаа овие тврдења и не ја ограничија употребата на еналаприл кај пациентите со дојабетес. Сепак се советува следење на овие пациенти.

При истовремена употребата на антидијабетици и тиазидни диуретици, можеби ќе биде потребно прилагодување на дозата на антидијабетикот.

Алкохол

Алкохолот го зголемува антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите.

Антациди

Антацидите можат да ја намалат биорасположивоста на АКЕ инхибиторите.

Ацетилсалицилна киселина, тромболитици и бета-блокатори

Еналаприлот може безбедно да се употребува истовремено со ацетилсалицилна киселина (при кардиолошки дози), тромболитици и бета-блокатори.

Злато

Нитритоидните реакции (симптомите вклучуваат црвенување на лицето, мачнина, повраќање и хипотензија) ретко се јавуваат кај пациенти кои се на терапија со инјектирање на злато (натриум ауротиомалат) и истовремена терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и еналаприлот.

Лекови кои го зголемуваат ризикот од ангиоедем

Сакубитрил/валсартан

Контраиндицирана е истовремена употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан затоа што ова го зголемува ризикот од ангиоедем (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пример сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пример сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведат до зголемен ризик за ангиоедем (погледнете во точка 4.4).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

Пациенти кои се на истовремена терапија со ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да имаат зголемен ризик за хиперкалиемија (погледнете во точка 4.4).

Циклоспорин

Хиперкалиемија може да настане при истовремена терапија на АКЕ инхибитори со циклоспорин. Препорачано е следење на нивото на калиум во серумот.

Хепарин

Хиперкалиемија може да настане при истовремена употреба на АКЕ инхибитори со хепарин. Препорачано е следење на нивото на калиум во серумот.



Хидрохлоротијазид

Недеполяризирачки релаксатори на мускулите

Тијазидите можат да ја зголемат осетливоста на тубокурарин.

Алкохол, барбутурати или опојни аналгетици

Можат да потенцираат појава за ортостатска хипотензија.

Антидијабетици (перорални лекови или инсулин)

Може да биде потребно прилагодување на дозирањето на антодијабетиците.(видете дел. 4.8)

Холестирамин и холестиполски смоли

Смолите можат да ја редуцираат апсорбцијата на хидрохлоротиазидот. Единечни дози на холестирамин или холестиполски смоли ја редуцира апсорбцијата на хидрохлоротиазидот од гастроинтестиналниот тракт за 85% односно 43%.

Продолжување на QT интервалот (на пр. квинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол)

Зголемен ризик од torsades de pointes.

Дигиталис гликозиди

Хипокалемијата може да ја зголеми осетливоста или реакцијата на срцето кон токсичното дејство на дигиталисот (на пр.зголемена вентрикуларна иритабилност).

Кортикостероиди, АСТН

Истовремената употреба со тијазидните диуретици резултира со зголемено губење на електролити, особено со хипокалемија.

Калиуретик диуретици (на пр. фуросемид) карбеноксолон или злоупотреба на лаксиви

Хидрохлоротијазидот може да ја зголеми загубата на калиум и/или магнезиум.

Пресор амини (на пр. адреналин)

Тијазидите можат да ја намалат осетливоста кон пресор амините.

Цитостатици (на пр. циклофосфамид, метотрексат)

Тијазидите можат да ја намалат реналната екскреција на цитотоксичните лекови и да го потенцираат нивното миелосупресивно дејство.

4.6. Употреба за време на бременост и доене

Бременост

Употребата на АКЕ инхибиторите не се препорачува во тек на првиот триместар на бременоста (видете точка 4.4) Употребата на АКЕ инхибиторите е контраиндицирана во вториот и третиот триместар на бременоста (видете точки 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази во врска со ризикот за тератогеноста по изложување на АКЕ инхибиторите во тек на првиот триместар на бременоста не потврдуваат ризик; сепак мало покачување на ризикот не може да се исклучи. Доколку продолжувањето на третманот со АКЕ инхибиторите не е есенцијален, пациентките кои планираат бременост треба да се префрлат на други лекови со докажан безбедносен профил во тек на бременоста. Кога ќе се потврди бременоста, третманот со АКЕ инхибитори треба да се прекине веднаш и ако е можно да се започне со алтернативна терапија. Терапијата со АКЕ инхибитори во тек на вториот и третиот триместар е познато дека предизвикува хумана фетотоксичност (намалена ренална функција, олигохидроамниоза, ретардација на остификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија) (види точка 5.3).



Беше забележана појава на олигохидрамнион, веројатно како резултат на намалена ренална функција на фетусот и може да резултира со контрактури на екстремитетите, краниофацијални деформации и хипопластичен развој на белите дробови.

Ако експозиција на АКЕ инхибитори се случи од вториот триместар на бременоста, се препорачува ултразвучна контрола на реналната функција и на черепот на фетусот. Новороденчињата чии мајки земале АКЕ инхибитори треба строго да се контролираат за хипотензија (види точки 4.3 и 4.4).

Постојат ограничени искуства со хидрохлоротиазид во тек на бременоста, особено во тек на првиот триместар. Студиите на животни се недоволни. Хидрохлоротиазидот ја минува плацентата. Врз основа на фармаколошкиот механизам на дејство на хидрохлоротиазидот неговата употреба во тек на вториот и третиот триместар може да ја компромитира фето-плацентарната перфузија и може да предизвика фетални и неонатални дејства како иктерус, нарушување на електролитната рамнотежа и тромбоцитопенија. Хидрохлоротиазидот не треба да се употребува за третман на гестациски едем, гестациска хипертензија или пре-еклампсија поради намален волумен на плазмата и плацентарна хипоперфузија, без корисно дејство за текот на болеста. Хидрохлоротиазидот не треба да се користи за третман на есенцијална хипертензија кај бремени жени, освен во ретки состојби кога употребата на друга терапија не е можна.

Доење

Еналаприл:

Лимитираните фармакокинетски податоци покажуваат многу ниска концентрација во мајчиното млеко (погледнете во точка 5.2). Овие концентрации иако се клинички незначајни, употребата на Енап – X 10 mg/25 mg, Енап - ХЛ 10mg/12,5mg или Енап- ХЛ 20mg/12,5 mg не се препорачува за време на доењето кај предвремено родени бебиња, и во првите неколку недели по породувањето, поради хипотетички можниот ризик за кардиоваскуларни и ренални дејства, и затоа што нема доволно клиничко искуство. Кога станува збор за останатите мајки кои дојат, употребата на Енап – X 10 mg/25 mg, Енап - ХЛ 10mg/12,5mg или Енап- ХЛ 20mg/12,5 mg, може да се земе во предвид, доколку оваа терапија е неопходна за мајката, и доколку новороденчето се следи за можни несакани дејства.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазидот се излучува во мали количини во мајчиното млеко. Тиазидите во високи дози предизвикуваат интензивна диуреза, и можат да го прекинат создавањето на млеко. Употребата на Енап – X 10 mg/25 mg, Енап - ХЛ 10mg/12,5mg или Енап- ХЛ 20mg/12,5 mg за време на бременост не се препорачува. Доколку Енап – X 10 mg/25 mg, Енап - ХЛ 10mg/12,5mg или Енап- ХЛ 20mg/12,5 mg се употребува за време на бременост, дозите треба да бидат што е можно пониски.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Кога се управува со возила или кога се ракува со машини, можна е појава на привремена вртоглавица или истоштеност (видете дел 4.8)

4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на лекувањето со комбинацијата од еналаприл и хидрохлоротиазид се класифицираат во следниве групи по редослед на честота на случување:

- многу чести ($\geq 1/10$),



- чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$),
- многу ретки ($< 1/10,000$),
- непознати (не може да се утврди од достапните податоци).

Во секоја група несаканите дејства се дадени по редослед на намалување на сериозноста.

Фреквенција на несаканите дејства наведени по индивидуални системи на органи:

Нарушувања на крвниот и лимфниот систем

- помалку чести: анемија (вклучувајќи ја и апластичната и хемолитичната анемија)
- ретки: неутропенија, намалување на хемоглобинот и хематокритот, тромбоцитопенија, агранулоцитоза, леукопенија, депресија на коскената срж, панцитопенија, лимфаденопатија, автоимуни болести
- Бенигни неоплазми, малигни и неспецифични (вклучително цисти и полипи):
- непознати: не-меланомски карцином на кожа (карцином на базални клетки и карцином на сквамозни клетки)¹

Неоплазми, бенигни, малигни и неспецифични (вклучително цисти и полипи):

- непознати: Карцином на кожата од не-меланомски тип (Карцином на базални клетки и карцином на сквамозни клетки)¹

Ендокрини нарушувања

- непознати: синдром на несоодветно лачење на антидиуретичен хормон (SIADH)

Метаболни нарушувања и нарушувања во исхраната

- чести: хипокалемија, зголемен холестерол, покачување на триглицеридите, хиперурикемија
- помалку чести: хипогликемија (видете дел 4.4) хипомагнезимија, гихт*
- многу ретки: хиперкалцемија (видете дел 4.4)

Нарушувања на нервниот систем и психијатриски нарушувања

- чести: главоболка, депресија, синкопа, промена на вкусот
- помалку чести: збунетост, инсомнија, прекумерна поспаност, нервоза, парестезија, вртоглавица, намалено либидо*
- ретки: кошмари, нарушување на сонот, пареза (поради хипокалемијата)

Нарушувања на очите

- многу чести: заматен вид
- : хороидална ефузија

Нарушувања на увото и лабиринтот

- помалку чести: тинитус

Кардијални и васкуларни нарушувања

- многу често: зашеметеност
- чести: хипотензија, ортостатска хипотензија, нарушување на ритмот, тахикардија, болка во градите
- помалку чести: црвенило, палпитации, миокарден или цереброваскуларен инфаркт, можна секундарна до изразена хипотензија кај високо ризични пациенти (видете дел 4.4)
- ретки: Raynaud' феномен

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

- многу чести: кашлица
- чести: диспнеа
- помалку чести: ринореа, воспалено грло и засипнатост, бронхоспазм /астма



- ретки: пулмонални инфилтрати, респираторен дистрес (вклучувајќи и пневмонија и пулмонален едем), ринитис, алергиски алвеолитис / еозинофилична пневмонија
- многу ретки: акутен респираторен дистрес синдром (ARDS) (погледнете во точка 4.4)

Гастроинтестинални нарушувања

- многу чести: мачнина
- чести: дијареа, абдоминална болка
- помалку чести: илеус, панкреатитис, повраќање, диспепсија, констипација, иритиран желудник, сува уста, пептичен улкус, флатуленција*
- ретки: стоматитис / афтозни улцерации, глоситис
- многу ретки: интестинален ангиоедем

Хепатобилијарни нарушувања

- ретки: хепатална слабост, некроза на хепар (може да биде фатално), хепатитис – или хепатоцелуларен или холестатски, жолтица, холециститис (особено кај пациенти со веќе постоечки холелитијазис)

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- чести: исип (егзантема), хиперсензитивност / ангиоедем: ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот (видете дел 4.4)
- помалку чести: пруритус, дијафорезис, алопеција, уртикарија
- ретки: еритема мултиформе, Стивен-Џонсонов синдром, ексфолијативен дерматитис, токсична епидермална некролиза, пурпура, лупус еритематозус на кожата, еритродерма, пемфигус.

Забележан е и комплекс од симптоми: треска, серозитис, вескулитис, мијалгија / мијозитис, артралгија / артритис, позитивна ANA, зголемено ESR, еозинофилија и леукоцитоза. Можат да се јават и исип, фотосензитивност или други промени на кожата

Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво

- чести: грчеви во мускулите **
- помалку чести: артралгија*

Ренални и уринарни нарушувања

- помалку чести: ренална дисфункција, ренална слабост, протеинурија
- ретки: олигурија, интерстицијален нефритис

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

- помалку чести: импотенција
- ретки: гинекомастија

Оптички нарушувања и состојби на место на администрација

- многу чести: астенија
- чести: болка во градите, умор
- помалку чести: слабост, треска

Лабораториски анализи

- чести: хиперкалемија, зголемување на креатинин во серум
- помалку чести: зголемување на уреа во серум, хипонатремија
- ретки: зголемување на хепаталните ензими, зголемување на билирубинот

* Само при дози на хидрохлоротијазид од 12,5mg и 25 mg.



**** Често несакано дејство грчеви во мускулите, се јавува при дози на хидрохлоротиазид од 12,5 mg и 25 mg, додека пак појавата на грчеви во мускулите е помалку често со доза од 6 mg на хидрохлоротиазид.**

¹ не-меланомски карцином на кожа: базирано врз основа на достапните податоци од епидемиолошки студии, беше забележана кумулативна дозно-зависна поврзаност помеѓу HCTZ и NMSC (погледнете исто така во точка 4.4 и 5.1).

¹ Не-меланомски карцином на кожа: Базирано од достапните податоци од епидемиолошки студии, беа забележани кумулативно дозно-зависни асоцијации помеѓу HCTZ и NMSC (погледнете во делот 4.4 и 5.1).

Доколку се појават сериозни несакани дејства, лекувањето треба да се прекине.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Не се достапни посебни информации за третманот на предозирање со фиксна комбинација на еналаприл и хидрохлоротиазид. Терапијата со лекот треба да се прекине и пациентот внимателно да се опсервира. Првите мерки вклучуваат емеза и/или гастрична лаважа со цел веднаш да се отстранат ингестираните таблети. Третманот е симптоматски - потврдени процедури треба да се користат за да се корегира дехидратацијата, електролитниот дисбаланс и хипотензијата.

Еналаприл малеат

Најизразени симптоми на предозирање кои се забележани до сега се хипотензија што започнува по околу шест часа од земање на таблетата, со истовремена блокада на ренин-ангиотензин системот и ступор. Симптомите поврзани со предозирање од АКЕ инхибитори можат да вклучат циркулаторен шок, електролитно нарушување, ренална слабост, хипервентиација, тахикардија, палпитација, брадикардија, зашеметеност, анксиозност и кашлица. Нивото на еналаприлат во серум е 100 – и 200 – пати повисоко од вообичаено при тераписки дози отколку при земањето на дози од 300 mg и 400 mg од еналаприл малеат, соодветно.

Препорачан третман за предозирање е интравенска инфузија со физиолошки раствор. Доколку се појави хипотензија пациентот треба да се постави во шок позиција. Доколку е можно, третманот со ангиотензин II инфузија и/или интравенски катехоламини може да се земе со предвид. Доколку внесувањето на лекот е неодамнешно, превземете мерки за елиминирање на еналаприл малеат (на пр. емеза, гастрична лаважа, внесување на апсорбенти, и натриум сулфат). Еналаприлат, активниот метаболит на еналаприлот, може да се отстрани со хемодијализа (видете дел. 4.4). Терапијата со пејсмекер е назначена како терапија при отпорна брадикардија. Виталните знаци на живот, нивото на електролити и концентрациите на креатинин треба постојано да се следат.

Хидрохлоротиазид

Најчестите знаци и симптоми кои се забележани до сега се оние кои се предизвикани од губењето на електролити (хипокалемија, хипохлоремија, хипонатремија) и дехидратација, кое резултира од зголеменото количество на диуретици. Доколку истовремено бил земен и дигиталис, хипокалемијата може да предизвика аритмии.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: АКЕ-инхибитори и диуретици, АТЦ код: C09BA02.

Еналаприлот е АКЕ инхибитор. Во организмот брзо се метаболизира во еналаприлат, кој е потентен АКЕ инхибитор.

Главни дејства на инхибицијата на АКЕ се: намалени концентрации на ангиотензин II и алдостерон во крвта, инхибиција на активноста на крвниот ангиотензин II, зголемено ослободување на ренин, стимулација на вазодепресорниот систем каликреин-кинин, супресија на симпатичниот нервен систем и зголемено ослободување на простагландини и релаксирачки фактор од васкуларниот ендотел. Еналаприлот исто така ја блокира деградацијата на брадикининот, кој претставува силен вазодепресорен пептид. Сепак останува да се утврди улогата на брадикининот во терапевтското дејство на еналаприлот. Иако се верува дека механизмот преку кој еналаприлот го снижува крвниот притисок примарно е супресијата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, кој игра главна улога во регулацијата на крвниот притисок, еналаприлот има антихипертензивно дејство дури и кај пациенти со ниско-ренинска хипертензија.

Максималното дејство на еналаприлот се јавува по 6 до 8 часа. Дејството вообичаено трае до 24 часа, што овозможува еднаш до два пати дозирање во тек на еден ден.

Две големи рандомизирани, контролирани испитувања (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитуваа употребата на комбинацијата од АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецепторите.

ONTARGET беше студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларно или цереброваскуларно заболување или тип 2 дијабетес мелитус придружено со доказ за оштетување на таргет орган. VA NEPHRON-D беше студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетична нефропатија.

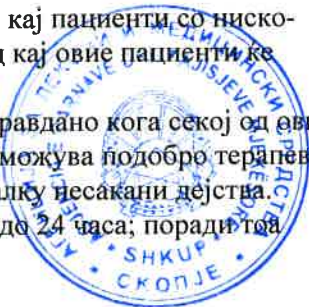
Овие студии покажаа дека нема сигнификантно корисно дејство врз реналните и/или кардиоваскуларните исходи и mortalitetot, додека беше забележан зголемен ризик за хиперкалемија, акутно бубрежно оштетување и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Поради нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се однесуваат и за други АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите.

Според тоа, не се препорачува истовремена употреба на АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) беше студија дизајнирана за испитување на користа од додавање на алискирен на стандардната терапија од некој АКЕ инхибитор или блокатор на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и хронична бубрежна болест, кардиоваскуларно заболување или и двете. Студијата беше завршена порано поради зголемениот ризик за несакани дејства. Кардиоваскуларната смрт и мозочниот удар беа бројно почести во групата со алискирен отколку во плацебо групата и несаканите дејства и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија и ренална дисфункција) беа почесто забележани во групата со алискирен отколку во плацебо групата.

Хидрохлоротиазидот е диуретик и антихипертензив кој ја зголемува плазматската активност на ренинот. Иако еналаприлот сам по себе е антихипертензив дури и кај пациенти со ниско-ренинска хипертензија, истовремено давање на хидрохлоротиазид кај овие пациенти ќе предизвика поголема редукција на крвниот притисок.

Истовремено давање на АКЕ инхибитор и хидрохлоротиазид е оправдано кога секој од овие два лека сам по себе е недоволно ефикасен. Кoadминистрацијата овозможува подобро терапевтско дејство со пониски дози на еналаприл и хидрохлоротиазид и помалку несакани дејства. Антихипертензивното дејство на комбинацијата вообичаено трае до 24 часа; поради тоа дозирање еднаш до два пати на ден е доволно.



Не-меланомски карцином на кожа: Базирано врз основа на достапните податоци од епидемиолошките студии, забележана е кумулативна дозно-зависна поврзаност помеѓу HCTZ и NMSC. Една студија вклучува популација од 71,533 случаи на BCC и 8,629 случаи на SCC регистрирани при 1,430,833 и 172,462 прегледи на популација, соодветно. Употреба на високи дози на HCTZ ($\geq 50,000$ mg кумулативно) беше асоцирано со прилагодено OR на 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) за BCC и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) за SCC. Беше забележан чист кумулативно дозно зависен однос за BCC и за SCC. Друга студија покажа можна зависност помеѓу карцином на усни (SCC) и изложување на HCTZ: 633 случаи на карцином на усни беа регистрирани при 63,067 прегледи на популација, користејќи стратегија за земање на примероци со ризик. Кумулативна врска на доза-одговор беше прикажана со прилагоден OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) зголемувајќи се до OR 3,9 (3,0-4,9) за употреба на високи дози ($\sim 25,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за највисоката кумулативна доза ($\sim 100,000$ mg) (погледнете во точка 4.4).

5.2 Фармакокинетика

Еналаприл

Апсорбција

Еналаприлот брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Степенот на апсорбцијата е 60% и таа не е афектирана од храната. Максимални концентрации во серумот се јавуваат по 1 час; по 4 часа, концентрациите нагло паѓаат. Еналаприлот во хепарот се метаболизира во активен метаболит еналаприлат. Максимална концентрација на еналаприлатот во серумот се јавува 3-4 часа по пероралната доза на еналаприл. Кај лица со нормална ренална функција, стабилни серумски концентрации се постигнуваат по четвртиот ден од администрацијата на еналаприл.

Дистрибуција

Еналаприлот се дистрибуира во повеќето ткива, претежно белите дробови, бубрезите и крвните садови, нема докази за навлегување во мозокот при земање на терапевтски дози. Полу-животот на дистрибуција е 4 часа. Од 50 до 60% се врзува за плазматските протеини.

Метаболизам

Освен конверзијата во еналаприлат, не постојат докази за сигнификантен метаболизам на еналаприлот.

Елиминација

Еналаприлот примарно се елиминира преку бубрези. Главни компоненти во урината се еналаприлат (приближно 40% од дозата) и непроменет еналаприл. Екскрецијата е комбинација на гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. Реналниот клиренс на еналаприлот и еналаприлатот е 0,005 ml/s (18 l/h) односно 0,00225 до 0,00264 ml/s (8.1 до 9,5 l/h). Постојат неколку фази на екскреција. Долготрајниот полу-живот на елиминација индицира цврста врска помеѓу еналаприлатот и серумскиот АКЕ. Ефективниот полу-живот на акумулираниот еналаприлат по повеќекратни перорални дози на еналаприл малеат е 11 часа. Полу-животот на елиминација на еналаприлатот е 35 часа. Еналаприлатот може да се отстрани од плазмата со хемодијализа или перитонеална дијализа. Хемодијализниот клиренс на еналаприлатот е 0,63 до 1,03 ml/s (38 до 62 ml/min); серумските концентрации на еналаприлатот по 4-часовна хемодијализа се намалуваат за 45 до 57%.

Лактација

По еднократна перорална доза од 20 mg дадена кај пет жени после породување, средната максимална вредност на еналаприл во млекото изнесуваше 1,7 $\mu\text{g/L}$ (опсег од 0,54 до 5,9 $\mu\text{g/L}$) 4 до 6 часа по администрација на дозата. Средната максимална вредност на еналаприлат во млекото изнесуваше 1,7 $\mu\text{g/L}$ (опсег од 1,2 до 2,3 $\mu\text{g/L}$); максималните вредности се постигнуваат во различни временски интервали во период од 24 часа. Употребувајќи ги податоците за максимални вредности во млекото, процената за максималниот внес кај новороденчињата исклучиво се хранат со доене, претставува 0,16% од дозата кај мајката која е прилагодена во однос на тежината. Жена која земала перорално еналаприл од 10 mg дневно, во период од 11



месеци, имала максимални вредности за еналаприл од 2 µg/L 4 часа по земање на дозата, и максимални вредности од 0,75 µg/L приближно 9 часа по земање на дозата. Вкупната количина на еналаприл и еналаприлат измерени во млекото во период од 24 часа изнесува 1,44µg/L и 0,63 µg/L соодветно. Нивоата на еналаприлат не беа мерливи (<0,2µg/L) 4 часа по еднакратна доза на еналаприл од 5 mg, мерени кај една доилка, и од 10 mg мерени кај две доилки; нивоата на еналаприл не беа определени.

Хидрохлоротиазид

Апсорбција

Хидрохлоротиазидот се апсорбира претежно во дуоденумот и во горниот јејунум. Степенот на апсорбција е 70% и се зголемува за 10% ако хидрохлоротиазидот се земе во тек на оброкот. Максимално ниво во серумот се достигнува во рок од 1,5 до 5 часа.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција е приближно 3 l/kg. Околу 40% се врзува за плазматските протеини. Исто така се акумулира во еритроцитите, по непознат механизам.

Хидрохлоротиазидот ефикасно ја минува плаценталната бариера и се акумулира во амнионската течност. Нивото на хидрохлоротиазидот во мајчиното млеко е многу ниско.

Метаболизам

Хидрохлоротиазидот претежно се отстранува неметаболизиран, повеќе од 95% непроменет хидрохлоротиазид се екскретира во урината.

Елиминација

Екскрецијата е резултат на тубуларна секреција. Реналниот клиренс на хидрохлоротиазидот кај здрави лица и пациенти со хипертензија е приближно 5,58 ml/s (335 ml/min). Елиминацијата е бифазна. Полу-животот во плазмата е околу 2,5 часа, а полу-животот на елиминација е од 5,6 до 14,8 часа.

Лактација: По единечна перорална доза од 20 mg кај 5 жени по пораѓањето, просечното максимално ниво на еналаприлот во млекото било 1,7 µg/l (во опсег од 0,54 до 5,9 µg/l), 4 до 6 часа по земањето на дозата. Просечното максимално ниво на еналаприлатот било 1,7 µg/l (во опсег од 1,2 до 2,3 µg/l); максималните вредности биле постигнати во различно време во тек на 24-часовен период. Употребувајќи ги овие податоци за највисокото ниво во мајчиното млеко, очекуваниот максимален внес на еналаприл кај доенчиња кои се исклучиво на исхрана со мајчино млеко би бил околу 0,16% од дозата која ја зема мајката. Жена која примала 10 mg еналаприл дневно, во тек на 11 месеци, ќе има највисоко ниво на еналаприл во млекото од околу 2 µg/l, 4 часа по земање на дозата и околу 0,75 µg/l на еналаприлат после 9 часа од земање на дозата. Вкупните количини на еналаприл и еналаприлат измерени во мајчиното млеко во тек на 24 часа биле 1,44 µg/l и 0,63 µg/l респективно. Нивото на еналаприлатот биле немерливи (<0,2 µg/l), 4 часа по единечна доза на 5 mg еналаприл кај една мајка и 10 mg кај две мајки; нивото на еналаприл не било одредено.

Истовремена употреба на еналаприл и хидрохлоротиазид не влијае на биорасположивоста и фармакокинетиките на поединечните лекови.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Дејствата во неклиничките испитувања биле утврдени само при изложувања на дози кои се далеку поголеми од максимално дозволените дози кај луѓето и поради тоа имаат мала релевантност при клиничката употреба.

Токсиколошките испитувања кај глувци и стаорци индицираат пониска акутна токсичност на комбинацијата на еналаприл и хидрохлоротиазид во споредба со еналаприл малеатот. Пероралните LD₅₀ вредности на комбинацијата надминуваат 5 g/kg и кај глувците и кај



стаорците. Пролонгирано давање на споменатата комбинација води до променета бубрежна функција и морфолошки оштетувања на гастроинтестиналниот тракт. Студиите за репродуктивна токсичност кај лабораториски животни покажуваат фетотоксични дејства на еналаприл малеат и хидрохлоротиазид, дадени посебно или во комбинација. Не е потврден мутаген потенцијал на комбинацијата на еналаприл и хидрохлоротиазид.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблети Енап-Х 10 mg/25 mg

лактоза монохидрат
кинолин жолта боја (Е104)
пченкарен скроб
прежелатиниран скроб
талк (Е553b)
натриум хидроген карбонат
магнезиум стеарат (Е572)

Таблети Енап-ХЛ 10 mg/12,5 mg

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
прежелатиниран скроб
талк (Е553b)
натриум хидроген карбонат
магнезиум стеарат (Е572)

таблети Енап-ХЛ 20 mg/12,5 mg

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
натриум хидроген карбонат
прежелатиниран скроб
талк (Е553b)
магнезиум стеарат (Е572)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

Енап-Х 10 mg/25 mg: 5 години.
Енап-ХЛ 10 mg/12,5 mg: 3 години.
Енап-ХЛ 20 mg/12,5 mg: 3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

Пакување

Таблети Енап-Х 10 mg/25 mg, Енап-ХЛ 10 mg/12,5 mg и Енап-ХЛ 20 mg/12,5 mg



Блистери (АI фолија, АI/полиамид/ПВЦ фолија): 20 таблети (2 блистер пакувања по 10 таблети) во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Неискористените лекови или отпаден материјал треба да се отстранат во согласност со локалните законски одредби.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Енап-Х 10 mg/25 mg: 11-2761/2

Енап-ХЛ 10 mg/12,5 mg: 11-455/3

Енап-ХЛ 20 mg/12,5 mg: 15-9328/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Енап Х 10 mg/25 mg: 10.02.1995/13.02.2017

Енап ХЛ 10 mg/12,5 mg: 21.10.1996/13.02.2017

Енап ХЛ 20 mg/12,5 mg: 28.03.2005/07.04.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2024 година

