

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Енар - Енап раствор за инјектирање 1,25 mg/1 ml

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml од растворот за инјектирање (1 ампула) содржи 1,25 mg еналаприлат.

Експципиенси: бензил алкохол (9 mg/1 ml), натриум (2,5 mg/1 ml).

За целосната листа на експципиенси, види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Растворот за инјектирање е чист и безбоен.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Артериска хипертензија кога оралната терапија не е возможна.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Вообичаена доза за лекување на хипертензија е 1 ампула (1,25 mg) на секои 6 часа. Кога се поминува од лекување со еналаприл на лекување со еналаприлат, вообичаена доза е 1 ампула (1,25 mg) на секои 6 часа.

Кај пациенти кои се на терапија со диуретици, иницијалната доза е ½ ампула (0,625 mg). Доколку и после еден час сеуште нема соодветен клинички одговор, истата доза може да се повтори и терапијата да продолжи со целосната доза по 6 часа (1 ампула на секои 6 часа).

Терапијата со еналаприлат вообичаено трае 48 часа. Потоа терапијата треба да продолжи со еналаприл.

Кога се поминува од парентерална терапија со еналаприлат кон орална терапија со еналаприл, препорачаната почетна доза е 5 mg на ден за пациенти кои примале 1 ампула (1,25 mg) на еналаприлат на секои 6 часа. Доколку е потребно дозата може да се зголеми. Кај пациенти кои на почетокот на терапијата се на пола доза на еналаприлат



1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

(0,625 mg), препорачаната доза за преминување кон орална терапија е 2,5 mg еналаприл на ден.

Дозирање кај ренална инсуфициенција

Кај пациенти со креатинин клиаренс $>0,5$ ml/s (30 ml/min, серумски креатинин до 265 $\mu\text{mol/l}$), почетната доза е 1 ампула (1,25 mg) на секои 6 часа.

Кај пациенти со креатинин клиаренс $<0,5$ ml/s (30 ml/min, серумски креатинин >265 $\mu\text{mol/l}$), почетната доза е $\frac{1}{2}$ ампула (0,625 mg). Доколку и после еден час сеуште нема соодветен клинички одговор, истата доза може да се повтори и терапијата да продолжи со целосната доза по 6 часа (1 ампула на секои 6 часа).

Дозирање кај хемодијализа

Кај пациенти кои се на хемодијализа, препорачана доза е $\frac{1}{2}$ ампула (0,625 mg) на секои 6 часа.

Постари пациенти

Дозата треба да биде во согласност со функцијата на бубрезите и црниот дроб кај постарите пациенти (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Лимитирано е клиничкото искуство за употребата на еналаприлат кај хипертензивни педијатриски пациенти (погледнете во точка 4.4, 5.1 и 5.2).

Начин на употреба

Енап растворот за инјектирање треба да се администрира бавно интравенски, во текот на најмалку 5 минути. Може да се администрира и растворен во 50 ml 5% гликоза, 0,9% раствор на натриум хлорид (физиолошки раствор), 5% гликоза во 0,9% раствор на натриум хлорид или 5% гликоза во Рингеров лактат.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на еналаприл, еналаприлат, некој од ексципиентите или други АКЕ инхибитори.

Историја на ангиоедема пропратена со претходна АКЕ-инхибиторна терапија.

Наследна или идиопатска ангиоедема.

Второ или трето тромесечие од бременоста (види точки 4.4 и 4.6)

Истовремената употреба на Енап растворот за инјектирање со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или бубрежно нарушување

(GFR < 60 ml/min /1,73 m²) (погледнете во точка 4.5 и 5.1).

Истовремена употреба со терапија со сакубитрил/валсартан.

Лекот Енап не смее да се започне 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

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

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна бубрежна инсуфициенција). Поради тоа не се препорачува двојна блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен (погледнете во точка 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно потребна, таа треба да се администрира само под надзор на специјалист и да биде предмет на чест и близок мониторинг на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок. АКЕ-инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Симптоматска хипотензија

Симптоматска хипотензија ретко се јавува кај пациенти со некомплицирани хипертензија. Кај хипертензивни пациенти кои примаат еналаприл или еналаприлат, поверојатно е да дојде до појава на симптоматската хипотензија, доколку пациентите се дехидрирани, на пример ако се на терапија со диуретици, диета со рестрикција на сол, дијализа, дијареја или повраќање (види точки 4.5 и 4.8)

Кај пациенти со срцева слабост, со или без ренална инсуфициенција, регистрирана е симптоматска хипотензија. Ова е поверојатно да се случи кај пациенти со многу посериозна срцева слабост, како резултат на употребата на "loop" диуретици, хипонатремија или ренално нарушување. Кај овие пациенти терапијата треба да започне под медицински надзор и пациентите треба одблиску да се следат при секое зголемување на дозата на еналаприлот и/или диуретикот. Слични размислувања можат да се применат и кај пациенти со исхемично срцево или цереброваскуларно заболување каде што нагло опаѓање на крвниот притисок може да предизвика миокарден инфаркт или цереброваскуларен настан.

Кај некои пациенти со срцева слабост кои имаат нормален или низок крвен притисок, при терапија со еналаприлат може да дојде до дополнително намалување на системскиот крвен притисок. Ова дејство е очекувано, и обично не е причина за прекин на терапијата. Ако хипотензијата стане симптоматска, може да биде потребно намалување на дозата и/или прекин на терапијата со диуретик и/или еналаприлат. Ако лекувањето со диуретици не може да биде прекинато, се препорачува да се отпочне лекувањето со половина доза (1/2 ампула) на еналаприлат.

Ако се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка состојба и ако е потребно да му се даде инфузија од 9 mg/ml раствор на натриум хлорид, за да се зголеми волуменот на плазмата. Минливата хипотензија не е контраиндикација за лекувањето со еналаприл. Откако крвниот притисок и волуменот на плазмата ќе се нормализираат, понатамошните дози пациентите обично добро ги прифаќаат.

Стеноза на аортната или митралната валвула/хипертрофична кардиомиопатија

Како и другите вазодилатори, АКЕ инхибиторите можат да се дадат со особена претпазливост кај пациентите со опструкција на левовентрикуларниот излезен тракт и да се избегнат во случај на кардиоген шок и хемодинамички значајна опструкција на левовентрикуларниот излезен тракт.

Нарушување на реналната функција



1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Кај пациенти со ренални нарушувања (креатинин клиаренс $<1,33 \text{ ml/s}$), дозата треба да биде прилагодена према креатинин клиренсот (види точка 4.2), а потоа според одговорот на терапијата. Рутинско следење на калиум и креатинин се дел од вообичаената медицинска пракса за овие пациенти. Забележана е ренална инсуфициенција при терапија со еналаприл и тоа главно кај пациенти со сериозна срцева слабост или со основно ренално заболување, вклучувајќи и стеноза на бубрежната артерија. Ако навреме се открие и соодветно се лекува, ренална инсуфициенција која е поврзана со терапијата со еналаприл, обично е реверзибилна.

Некои пациенти без очигледно веќе-постоечко заболување на бубрезите имаат развиено мали или минливи зголемувања на нивоата на уреата или креатининот во серумот, кога примале еналаприл истовремено со диуретик. Тука можеби е потребно намалување на дозата на АКЕ инхибиторот и/или прекинување на диуретикот. Оваа ситуација може да ја зголеми можноста од основна стеноза на бубрежната артерија (види точка 4.4. Реноваскуларна хипертензија).

Реноваскуларна хипертензија

Кај пациенти со билатерална ренална артериска стеноза на артеријата на едниот здрав бубрег, кои се лекувани со АКЕ инхибитори, постои зголемен ризик од хипотензија и ренална инсуфициенција. Може да дојде до загуба на бубрежната функција само со благи промени во серумскиот креатинин. Кај овие пациенти, терапијата треба да отпочне под медицински надзор и во мали дози; потребно е внимателно титрирање и следење на реналната функција за време на лекувањето.

Трансплантација на бубрег

Нема искуства за примената на еналаприл кај пациенти со неодамнешна трансплантација на бубрег. Затоа кај овие пациенти не се препорачува лекување со еналаприл.

Хепатална слабост

Ретко, АКЕ инхибиторите се поврзани со, синдром кој почнува со холестатска жолтица и се развива во галопирачка некроза на хепарот и (понекогаш) ретко може да настапи и смрт. Не е познат механизмот на овој синдром. Кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори кај кои се појавува жолтица или се забележи покачување на хепаталните ензими, треба да го прекинат лекувањето, и да добијат соодветен медицински третман.

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 треба да се употребува со особена претпазливост кај пациенти со колаген васкуларни заболувања (како на пример системски лупус еритематозус, склеродерма), истовремена имуносупресивна терапија, лекување со алопуринол или прокаинамид, или комбинација на овие фактори, особено ако веќе има постоечко нарушување на реналната функција. Некои од овие пациенти можат да развијат сериозни инфекции, кои понекогаш не реагираат на интензивна антибиотска терапија. Ако се употребува еналаприл/еналаприлат кај овие пациенти, се препорачува повремено следење на бројот на леукоцитите. На пациентите треба да им се советуваат да известат за било каков знак на инфекција.

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Хиперсензитивност/ангиоедема

Ангиоедем на лицето, екстремитетите, устата, јазикот, гласните жици и/или ларинксот се појавува ретко за време на лекувањето со АКЕ инхибитори, вклучувајќи ги и еналаприл или еналаприлат. Ова може да се појави во било кој период од лекувањето. Во таквите случаи, треба веднаш да се прекине лекувањето и да се воспостави соодветно следење до потполното губење на симптомите пред пациентот да се упати на домашно лекување. Дури и во оние случаи каде што е вклучено отекување само на јазикот, без респираторен дистрес, на пациентите може да им биде потребен продолжен мониторинг, затоа што третманот со антихистаминици и кортикостероиди може да не биде доволен. Многу ретко, пријавени се фатални случаи поради ангиоедем поврзан со ларингеален едем или едем на јазикот. Кај пациентите кај кои е вклучен јазикот, глотисот или ларинксот, најверојатно може да дојде до опструкција на дишните патишта, особено кај оние кои имаат историја на операција на дишните патишта. Онаму каде што има ангиоедем на јазикот, гласните жици или ларинксот кои најверојатно можат да предизвикаат опструкција на дишните патишта, треба веднаш да се примени соодветна терапија која може да вклучи поткожно администрирање на раствор на епинефрин (0,3ml до 0,5 ml субкутан адреналински раствор со однос 1:1000) и/или мерки кои ќе овозможатна пациентот да му се обезбеди проток на воздух.. Кај пациентите од црна раса кои примаат АКЕ инхибитори пријавена е повисока инциденца на појава на ангиоедем во споредба со пациентите од останатите раси. Пациентите со историја на ангиоедем кој не е поврзан со АКЕ инхибиторската терапија се поизложени на ризик од ангиоедем додека примаат АКЕ инхибитор (види точка 4.3.).

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана како резултат на зголемен ризик за ангиоедем. Терапија со сакубитрил/валсартан не смее да се започне 36 часа пред последната доза од еналаприл. Терапијата со еналаприл не смее да се 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 пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведат до зголемен ризик за ангиоедем (на пр. отекување на дишните патишта или на јазикот, со или без респираторно нарушување) (погледнете во точка 4.5). Потребна е претпазливост кога се започнува терапијата со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин кај пациенти кои веќе се на терапија со АКЕ инхибитори.

Анафилактички реакции при десензибилизација

Пациентите кои примаат АКЕ инхибитори при десензибилизација со отров од оса или пчела ретко можат да почувствуваат опасни по живот, налик на алергиски (анафилактоидни) реакции. Овие реакции можат да се избегнат со привремено прекинување со АКЕ инхибиторската терапија пред секоја десензибилизација

Анафилактоидни реакции при ЛДЛ афереза

Пациенти кои примаат АКЕ инхибитори во текот на аферезата на липопротеини со ниска густина (ЛДЛ) со декстран сулфат, ретко можат да почувствуваат опасни по живот, налик на алергиски (анафилактоидни) реакции. Овие реакции можат да се избегнат со привремено прекинување со АКЕ инхибиторската терапија пред секоја афереза.



1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Пациенти на хемодијализа

Хиперсензитивните, налик на алергиски (анафилактоидни) реакции се пријавени кај пациенти на дијализа со мембрана со висок флукс (како на пр. АН 69), истовремено лекувани и со АКЕ инхибитори. Ако е неопходна хемодијализа, пациентот прво треба да се префрли на друга група на лек или треба да се употреби друг вид на мембрана за дијализа.

Пациенти со дијабет

Пациенти со дијабет лекувани со орални антидијабетици или инсулин, треба внимателно да се следат заради можна појава на хипогликемија, посебно во првите неколку месеци од истовремената терапијата со АКЕ инхибитори (види точка 4.5)

Кашлица

При употреба на АКЕ инхибитори забележана е појава на кашлица. Карактеристично, кашлицата е непродуктивна, упорна и се решава по прекин на терапијата. Кашлицата предизвикана од АКЕ инхибитор треба да се смета како дел од диференцијалната дијагноза на кашлицата.

Операција/анестезија

Кај пациенти кои имаат некоја посериозна операција или за време на анестезија со супстанции кои доведуваат до хипотензија, еналаприлот може да ја блокира ангиотензин II формацијата што потоа се компензира со ослободување на ренин. Доколку се појави хипотензија која е резултат на овој механизам, може да се корегира со зголемување на волуменот.

Хиперкалемија

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

Ризик факторите за појава на хиперкалемија вклучуваат ренална инсуфициенција, влошување на бубрежната функција, возраст (> 70 години), дијабетес мелитус, пропратни настани, особено дехидратација, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза и истовремена употреба на диуретици кои штедат калиум (на пример, спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиум суплементи или соли кои содржат калиум; или оние пациенти кои земаат други лекови поврзани со зголемување на серумскиот калиум

(како на пр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, исто така познат и како триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерон или на ангиотензин рецепторните блокатори).

Употребата на калиум суплементи, диуретици кои штедат калиум, или соли кои содржат калиум, особено кај пациенти со нарушена бубрежна функција, може да доведе до значително зголемување на серумскиот калиум. Хиперкалемијата може да предизвика сериозни, понекогаш фатални аритмии. Диуретиците кои штедат калиум и ангиотензин рецепторните блокатори треба да се употребуваат со претпазливост кај пациенти кои се на терапија со АКЕ инхибитори, и треба да се следи нивото на калиум во серумот и реналната функција (погледнете во точка 4.5).

Литиум

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Комбинацијата на литиум и еналаприл воглавно не се препорачува (види точка 4.5)

Бременост и лактација

Со АКЕ инхибитори не би требало да се започне за време на бременоста. Освен ако продолжувањето со АКЕ инхибиторска терапија не се смета за есенцијална, пациентките кои планираат бременост би требало да се префрлат на алтернативни антихипертензивни терапии кои се покажале сигурни за употреба при бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, лекувањето со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и, ако е соодветно, да се започне со алтернативна терапија (види точка 4.3 и 4.6).

Етнички разлики

Како и сите АКЕ инхибитори, еналаприлот помалку делува на намалувањето на крвниот притисок кај црната популација отколку кај останатите, веројатно поради високата преваленца на состојбите со низок ренин кај црната хипертензивна популација.

Важни информации за некои од помошните супстанции на лекот Енап

Енап растворот за инјектирање содржи бензил алкохол кој може да предизвика токсични и анафилактични реакции на деца до 3 годишна возраст. Не смее да се дава на предвремено родени бебиња и новороденчиња.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза и е во основа 'без натриум'

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Еналаприлат е метаболит на еналаприл. Оттаму, за време на лекувањето со еналаприлат можат да се појават истите интеракции како и за време на лекувањето со еналаприл.

Диуретици кои штедат калиум, додатоци на калиумот или замена за сол која содржи калиум

АКЕ инхибиторите го намалуваат губењето на калиум од страна на диуретиците. Иако нивото на калиум во серумот вообичаено останува во нормални граници, хиперкалемијата може да настане кај некои пациенти кои се третирани со еналаприл. Диуретиците кои штедат калиум (како на пр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), додатоците на калиум или супститутите на сол што содржат калиум, можат да доведат до значително зголемување на калиум во серумот. Потребно е внимание кога еналаприл се ко-администрира со други лекови кои го зголемуваат нивото на калиум во серумот, како што е триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), затоа што познато е дека триметоприм делува како диуретик кој штеди калиум како амилорид. Затоа, комбинацијата на еналаприл со горе споменатите лекови не се препорачува. Ако истовремената употреба е назначена, треба да се употребуваат со голема претпазливост и со постојано следење на серумскиот калиум (види точка 4.4).

Циклоспорин

Хиперкалемија може да настане за време на истовремена употреба на АКЕ инхибитори со циклоспорин. Препорачливо е следење на нивото на калиум во серумот.



1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Хепарин

Хиперкалемија може да настане за време на истовремена употреба на АКЕ инхибитори со хепарин. Препорачливо е следење на нивото на калиум во серумот.

Диуретици (тијазид или “loop” диуретици)

На почетокот на лекувањето, висока доза на диуретици може да резултира со намалување на волуменот и го зголемува ризикот од прекумерна хипотензија (види точка 4.4). Хипотензивниот ефект може да се намали со прекин на диуретикот, со зголемување на количеството на сол и течности или со почетна терапија со половина доза ($\frac{1}{2}$ ампула) на еналаприлат.

Други антихипертензивни супстанции

Истовремената употреба на еналаприл со други антихипертензивни лекови може да го зголеми антихипертензивниот ефект на еналаприл. Истовремената употреба со нитроглицерин, други нитрати или други вазодилатори може дополнително да го намали крвниот притисок.

Податоците од клиничките испитувања покажаа дека двојната блокадата на ренин-ангиотензин-алдостерон-системот (RAAS) преку комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен е поврзана со повисока фреквенција на несакани дејства како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна бубрежна инсуфициенција) во однос на употребата на еден агенс кој делува на системот RAAS (погледнете во точка 4.3, 4.4 и 5.1).

Литиум

Реверзибилно зголемување на концентрацијата на серумскиот литиум е пријавено при истовремено употреба на литиум со АКЕ инхибитори. Истовремената употреба на АКЕ инхибитори и тијазид диуретици може дополнително да го зголеми нивото на серумскиот литиум и да го зголеми ризикот од литиумската токсичност. Не се препорачува употреба на еналаприл со литиум. Ако се оцени дека комбинацијата е неопходна, треба внимателно да се следи нивото на серумскиот литиум (види точка 4.4).

Трициклични антидепресиви/антипсихотици/анестетици/наркотици

Истовремена употреба на некои анестетици, трициклични антидепресиви и антипсихотици со АКЕ инхибитори може да доведе до понатамошно намалување на крвниот притисок (види точка 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови

Хроничната примена на нестероидни анти-инфламаторни лекови може да го намали антихипертензивниот ефект на АКЕ инхибиторите. Нестероидните анти-инфламаторни лекови (вклучувајќи COX-2 инхибитори) и АКЕ инхибиторите дополнително делуваат на зголемувањето на серумскиот калиумот и може да доведе до влошување на реналната функција. Овие дејства вообичаено се реверзибилни. Во ретки случаи може да се појави акутна ренална слабост, особено кај пациенти со нарушена ренална функција (како што се постарите лица или пациенти со намален циркулирачки волумен, вклучувајќи ги и оние на терапија со диуретици). Пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и по започнувањето на истовремената терапија треба да се размисли за следење на бубрежната функција, а подоцна се препорачува периодично следење.

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Злато

Нитритоидни реакции (симптомите вклучуваат појава на црвенило на лицето, гадење, повраќање и хипотензија) ретко се пријавени кај пациенти на терапија со инјектибилно злато (натриум ауротиомалат) и истовремена терапија со АКЕ инхибитори вклучувајќи го и еналаприл.

Сакубитрил/валсартан

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

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

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

Антидијабетици

Епидемиолошките студии покажаа дека истовремената употреба на АКЕ инхибиторите и антидијабетиците (инсулинот или пероралните хипогликемични лекови) можат да предизвикаат зголемено дејство на намалување на нивоата на гликоза во крвта со ризик од појава на хипогликемија. Поверојатно е овој феномен да се појави во првите недели кај комбинираната терапија и кај пациенти со ренални нарушувања. (погледнете во точка 4.4 и 4.8).

Алкохол

Алкохолот го зголемува хипотензивниот ефект на АКЕ инхибиторите.

Симпатомиметици

Симпатомиметиците можат да го намалат антихипертензивниот ефект на АКЕ инхибиторите.

Ацетилсалицилна киселина, тромболитици и бета-блокатори

Еналаприлатот може безбедно да се прима истовремено со ацетилсалицилна киселина, тромболитици и бета-блокатори.

4.6 Употреба за време на бременост и лактација

Бременост:

Употребата на АКЕ инхибиторите не се препорачува за време на првиот триместар од бременоста (види точка 4.4). Употребата на АКЕ инхибиторите е контраиндицирана во вториот и третиот триместар од бременоста (види точка 4.3 и 4.4).

Епидемиолошки доказ за ризик од тератогеност при изложеност на АКЕ инхибиторите во првиот триместар од бременоста не е пронајден; сепак не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Освен ако продолжувањето со АКЕ инхибиторната терапија не се смета за суштинско, пациентките кои планираат бременост би требало да се префрлат на алтернативни антихипертензивни терапии кои се покажале сигурни за

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

употреба при бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, лекувањето со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и, ако е соодветно, да се започне со алтернативна терапија. Изложеност на терапија со АКЕ инхибитор во вториот и третиот триместар може да индицира фетотоксичност кај човекот (намалена ренална функција, олигохидрамниоза, ретардација при осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија (види точка 5.3). Се има појавено и олигохидрамнион кај мајката, за кој се претпоставува дека претставува намалување на бубрежната функција на фетусот, кој може да резултира со контрактури на екстремитетите, краниофацијални деформитети и хипопластичен развој на белите дробови. Ако изложеноста на АКЕ инхибитори се појавила во вториот триместар од бременоста, се препорачува проверка на бубрежната функција и черепот со ултразвук. Децата чии мајки земале АКЕ инхибитори треба детално да се надгледуваат заради можна хипотензија. (види во точка 4.3 и 4.4)

Лактација:

Ограничен број на фармакокинетички податоци покажуваат многу мали концентрации во мајчиното млеко (види точка 5.2). Иако овие концентрации изгледаат клинички ирелевантни, употребата на Енап при лактација не се препорачува кај недоносени бебиња и во првите неколку недели по породувањето, поради хипотетички ризик од кардиоваскуларни и бубрежни ефекти и поради недостаток на доволно клиничко искуство. Кај поголемо бебе, може да се ревидира употребата на Енап кај доилката, ако терапијата е неопходно за мајката и детето се следи за секое несакано дејство.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

При управување со моторни возила или ракување со машини, повремено може да се појават вртоглавица или замор.

4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства кои можат да се појават во текот на употребата на еналаприл се класифицирани во следниве групи според честотата на јавување:

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

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

- помалку чести: анемија (вклучувајќи апластична и хемолитична).
- ретки: неутропенија, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопенија, агранулоцитоза, депресија на коскената срцевина, панцитопенија, лимфаденопатија, автоимунни болести.

Ендокрини нарушувања:

непознати: синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (SIADH).

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

- помалку чести: хипогликемија (види точка 4.4)

Нарушувања на нервниот систем

- многу чести: зашеметеност
- чести: главоболка, синкопа, нарушено сетило за вкус;
- помалку чести: сомноленција, парестезија, вртоглавица.

Нарушувања на очите

- многу чести: замаглен вид.

Нарушувања на увото и лавиринтот:

- помалку чести: тинитус

Нарушувања на срцето

- чести:
- , болка во градите, нарушување на срцевиот ритам, ангина пекторис, тахикардија
- помалку чести: палпитации, миокарден инфаркт или цереброваскуларен настан*, веројатно како последица на прекумерна хипотензија кај пациенти со висок ризик (погледнете во точка 4.4).

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

- многу чести: кашлица.
- чести: диспнеа.
- помалку чести: ринореја, воспаление на грло, засипнатост, бронхоспазам (астма).
- ретки: пулмонални инфилтрати, ринитис, алергиски алвеолитис/еозинофилна пнеумонија.

Гастроинтестинални нарушувања

- многу чести: мачнина.
- чести: дијареја, абдоминална болка,
- помалку чести: илеус, панкреатитис, повраќање, диспепсија, констипација, анорексија, гастрични иритации, сува уста, пептичен улкус.
- ретки: стоматитис/афтозни улцерации, глоситис.
- многу ретки: интестинална ангиоедема.

Психијатриски нарушувања

- чести: депресија.
- помалку чести: конфузија, поспаност, несоница, ретки: невообичасени соништа, нарушен сон.

Хепатобилијарни нарушувања

- ретки: хепатална слабост, хепатитис-хепатоцелуларен или холестатски, хепатитис вклучувајќи и некроза, холестаза вклучувајќи и жолтица.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

- чести: исип, хиперсензитивност/ пријавени се ангионевротски едем, ангионевротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот (види точка 4.4)
- помалку чести: диафореза, пруритус, уртикарија, алопеција.

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

- ретки: мултиформна еритема, Стивен-Џонсоновиот синдром, ексфолијативен дерматитис, токсична епидермална некролиза, пемфигус, еритродерма.
- Пријавен е комплекс на симптоми кој може да вклучи некои или сите од следниве симптоми: треска, серозитис, васкулитис, миалгија/миозитис, артралгија/артритис, позитивен АНА тест (антинуклеарни антитела во крвта), покачена седиментација, еозинофилија и леукоцитоза. Може да се појави и исип, фотосензитивност или други дерматолошки манифестации.

Нарушувања на мускулоскелетниот систем, сврзното ткиво, и нарушување на коските:

- Помалку чести: грчеви во мускулите

Ренални и уринарни нарушувања

- помалку чести: ренална дисфункција, бубрежна слабост, протеинурија;
- ретки: олигурија.
- *Нарушувања на репродуктивниот систем и градите* помалку чести: импотенција.
- ретки: гинекомастија.

Васкуларни нарушувања

- чести: хипотензија (вклучувајќи и ортостатска хипотензија).
- Помалку чести: црвенило, ортостатска хипотензија
- ретки: Raynaud-ов феномен.

Општи нарушувања и промени на местото на апликација

- многу чести: астенија.
- чести: замор.
- помалку чести: слабост, температура.

Лабораториски испитувања

- чести: хиперкалемија, покачен серумски креатинин.
- помалку чести: зголемена уреа во крвта, хипонатремија.
- ретки: покачени хепатални ензими, покачен серумски билирубин.

*Стапките на инциденца во клиничките испитувања се споредливи кај плацебо и активно контролираните групи.

Ако се појави некое сериозно несакано дејство, терапијата треба да се прекине.

4.9. Предозирање

Достапни се само ограничени податоци за предозирање кај луѓето.

Најизразен знак за предозирање е хипотензијата, која почнува околу шест часа по внесувањето на таблетите, проследена со блокада на ренин-ангиотензин системот и ступор. Симптомите поврзани со предозирање со АКЕ инхибитори може да вклучат појава на циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, ренална инсуфициенција, хипервентилација, тахикардија, палпитации, брадикардија, вртоглавица, анксиозност и кашлица.

Серумски нивоа на еналаприл кои се 100 и 200 нати повисоки од вообичаените по администрација на тераписки дози, биле пријавени по ингестија на еналаприл од 300 mg и 440 mg, соодветно. Препорачаниот третман при предозирањето е интравенска

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

инфузија на обичен физиолошки раствор. Доколку се јави хипотензија, пациентот треба да се стави во шок положба.

Ако се достапни, исто така, може да се смета на терапија со инфузија со блокатори на ангиотензин II рецепторите и/или интравенски катехоламини. Ако предозирањето се случило неодамна, треба да се преземат мерки за елиминирање на еналаприл малеат (на пример, повраќање, гастрична лаважа, администрација на апсорбенти и натриум сулфат).

Еналаприлатот може да биде отстранет од циркулацијата со хемодијализа. (погледнете во точка 4.4) Пејсмејкер терапијата е индицирана за брадикардија отпорна на терапија. Виталните знаци, серумските електролити и концентрацијата на креатинин треба да бидат под постојан надзор.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Механизам на дејство

Фармакотерапевтска група: АКЕ инхибитори, обични, АТС код: C09AA02.

Еналаприлат го инхибира ангиотензин-конвертирачкиот ензим, кој ја катализира конверзијата на ангиотензин I во ангиотензин II. Инхибицијата на ангиотензин-конвертирачкиот ензим резултира со намалување на концентрациите на ангиотензин II, зголемување на плазматската ренална активност и намалено лачење на алдостерон. Антихипертензивниот и хемодинамичкиот ефект на еналаприлат кај пациенти со покачен крвен притисок се резултат на дилатацијата на резистентните крвни садови и намалувањето на вкупната периферна резистентност, која постепено го намалува крвниот притисок. Ритамот на срцето и кардијалниот 'output' обично остануваат непроменети.

По интравенската инекција, ефектот настапува веќе за 5-15 минути, максималниот ефект е од 1-4 часа, а дејството трае околу 6 часа.

Двојна блокада со ренин-ангиотензин-алдостерон систем (RAAS)

Во две големи, рандомизирани, контролирани студии ONTARGET и VA NEPHRON-D беше испитана употребата на комбинација на АКЕ-инхибитор со блокатори на ангиотензин II рецепторите.

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест, или со тип 2 дијабетес мелитус, придружена со докази за оштетување на органите. VA NEPHRON -D е студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значајно корисно дејство врз функцијата на бубрезите и/или кардиоваскуларните исходи и морталитетот, а бил забележан зголемен ризик од појава на хиперкалемија, акутно нарушување на бубрежната функција и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ-инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите.

АКЕ-инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецептори поради тоа не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Студија со Алискирен при дијабетес тип 2 во користење на кардиоваскуларно и бубрежно заболување како критични точки) е студија дизајнирана со цел да се тестира користа од додавање на алискирен во стандардната терапија со АКЕ-

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

инхибитори или блокатори на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината рано, поради зголемениот ризик од појава на несакани исходи. Појавата на кардиоваскуларната смрт и удар била почеста кај групата третирана со алискирен отколку кај плацебо групата, и исто така негативните настани и сериозните несакани настани од интерес (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) почесто биле пријавени кај групата третирана со алискирен отколку кај плацебо групата.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Еналаприлатот слабо се апсорбира по орална администрација и е практично неактивен; затоа се дава исклучиво интравенски.

Дистрибуција

По интравенската инекција, тој многу брзо се дистрибуира во сите ткива, со најголема концентрација во белите дробови, бубрезите и крвните садови, но нема доказ дека терапевтската доза пенетрира и во мозокот. Полуживотот на дистрибуцијата е 4 часа. 50-60% од еналаприлатот е врзан за серумските протеини.

Метаболизам

Еналаприлатот не се метаболизира; 100% од еналаприлатот се излучува преку урината.

Елиминација

Екскрецијата на еналаприлатот првенствено е преку бубрезите. Тоа е комбинација на гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. Полуживотот на елиминацијата е околу 35 часа.

Оштетувања на бубрезите

Кај пациентите со бубрежна инсуфициенција, зголемена е изложеноста на еналаприл и еналаприлат. Елиминацијата е забавена; затоа и прилагодувањето на дозата треба да се направи во согласност со бубрежната функција.

Еналаприлатот може да биде отстранет од циркулацијата со хемодијализа.

Хемодијализниот клиренс на еналаприлатот е 1,03 ml/s (62 ml/min).

Лактација

По единечна 20 mg орална доза кај пет жени после породување, просечното најголемо ниво на еналаприл во млекото бил 1,7 µg/l (од 0,54 до 5,9 µg/l) по 4 до 6 часа по земањето на дозата. Просечниот пик на нивото на еналаприл бил 1,7 µg/l (од 1,2 до 2,3 µg/l); пиковите се појавиле во различен временски период во текот на 24 часа. Ако се земат податоците за пикот на нивото во млекото, проценката за максималниот внес на дете кое е исклучиво на мајчино млеко, би требало да е околу 0,16% од дозата која ја прима мајката во однос на килажата. Жена која земала орална доза од 10 mg еналаприл дневно, за 11 месеци, имала пик на еналаприлот во млекото од 2 µg/l 4 часа по дозата и пик на нивото на еналаприлат од 0,75 µg/l 9 часа по дозата. Вкупното количество на еналаприл и еналаприлат мерено во млекото во текот на 24 часовниот период било 1,44 µg/l и 0,63 µg/l на млеко, соодветно. 4 часа по единечната доза на еналаприл кај една од

1.3.1	Enalaprilat
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

6.5. Пакување

Ампула (безбојна стаклена туба , Ph. Eur. Тип 1 со хидролитички отпор): 5 ампули со по 1 ml раствор за инјектирање, во кутија.

6.6. Упатство за употреба

Секој неискористен производ или материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со локалните закони.

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

11-2758/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

25.09.1996/11.11.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

