

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Епар – Енап 2,5 mg таблети
Епар – Енап 5 mg таблети
Епар – Енап 10 mg таблети
Епар – Енап 20 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 2,5 mg, 5 mg, 10 mg или 20 mg еналаприл малеат, што е еквивалентно на 1,9 mg, 3,8 mg, 7,6 mg или 15,3 mg еналаприл.

Екципиенс со познато дејство:

	2,5 mg таблети	5 mg таблети	10 mg таблети	20 mg таблети
Лактоза	61,7 mg	123,3 mg	118,4 mg	111,9 mg

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

2,5 mg: бели, округли и рамни.

5 mg: бели, округли, рамни, означени со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

10 mg: црвено-кафени, округли, рамни, означени со разделна линија од едната страна. Разделната линија не е наменета за кршење на таблетата на еднакви половини.

20 mg: светло портокалови, округли, рамни, означени со разделна линија од едната страна. Разделната линија не е наменета за кршење на таблетата на еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на:

- хипертензија,
- срцева слабост.

Превенција на:

- симптоматска срцева слабост,
- коронарни исхемични настани.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Хипертензија

Почетна доза е 5 mg до 20 mg во зависност од степенот на хипертензија и од состојбата на пациентот. Лекот треба да се зема еднаш дневно. При блага хипертензија, препорачана почетна доза е 5 mg до 10 mg дневно. Пациентите со силно активиран ренин-ангиотензин-алдостерон систем (на пример, реноваскуларна хипертензија, намалување на солта и/или волуменот, срцева



декомпензација или тешка хипертензија) можат да почувствуваат прекумерен пад на крвниот притисок на почетокот на терапијата. Кај овие пациенти се препорачува почетна доза од 5 mg или помала од 5 mg и терапијата треба да се започне под медицински надзор. Претходната терапија со високи дози на диуретици може да доведе до намалување на волумсот и ризик за хипотензија при започнувањето на терапијата со еналаприл. Кај овие пациенти се препорачува почетна доза од 5 mg или помала од 5 mg. Доколку е возможно, терапијата со диуретикот треба да се прекине 2 - 3 дена пред започнување на терапијата со еналаприл. За време на третманот, треба да се следи функцијата на бубрезите и нивото на калиум во серумот. Вообичаена доза на одржување е 20 mg еднаш дневно. Максимална доза на одржување е 40 mg дневно.

Срцева слабост/асимптоматска лево вентрикуларна дисфункција

Почетна доза на еналаприл малеат кај пациенти со симптоматска срцева слабост или асимптоматска лево вентрикуларна дисфункција е 2,5 mg еднаш дневно и потребно е внимателно следење на почетното дејство врз крвниот притисок.

За терапија на симптоматска срцева слабост, еналаприл малеат вообичено се користи во комбинација со диуретици и бета блокатори, а каде што е соодветно и со гликозиди на дигиталис. (погледете во точка 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Во отсуство или после ефикасен третман на симптоматската хипотензија по започнување на терапија за срцева слабост, дозата треба постепено да се зголемува до вообичаената доза на одржување од 20 mg, дадена како еднократна доза или во две поделени дози (во зависност од толеранцијата на пациентот).

Оваа титрација на дозата се препорачува да се прави во период од 2 до 4 недели. Максимална доза е 40 mg дневно дадена во две поделени дози.

Предложено титрирање на дозата на еналаприл малеат кај пациенти со срцева слабост или асимптоматска лево вентрикуларна дисфункција

Недела	Доза во mg дневно
Недела 1	1-ви до 3-ти ден: 2,5 mg/дневно* во една доза 4-ти до 7-ми ден: 5 mg/дневно во две поделени дози
Недела 2	10 mg во една доза или во две поделени дози
Недели 3 и 4	20 mg во една доза или во две поделени дози

*Потребна е посебна претпазливост кај пациенти со нарушена функција на бубрезите и кај оние кои земаат диуретици (погледнете во точка 4.4).

И пред и по започнување на терапијата со еналаприл малеат, потребно е внимателно следење на крвниот притисок и на функцијата на бубрезите (погледнете во точка 4.4), затоа што беа забележани случаи на хипотензија и (поретко) последователна слабост на бубрезите. Кај пациентите третирани со диуретици, дозата треба да се намали ако е возможно пред започнување на терапијата со еналаприл. Појавата на хипотензија по почетната доза на еналаприл не значи дека таа повторно ќе се појавува за време на долготрајната терапија со еналаприл и не ја спречува континуираната употреба на лекот. За време на терапијата, треба да се следи функцијата на бубрезите и нивото на калиум во серумот.

Дозирање при ренална инсуфициенција

Кај пациентите со ренална инсуфициенција, треба да се продолжат интервалите помеѓу дозите на еналаприл и/или да се намали дозата.

Креатинин клиренс	Почетна доза во mg/дневно
Креатинин клиренс помеѓу 0,5 ml/s и 33 ml/s	5 mg до 10 mg
Креатинин клиренс помеѓу 0,16 ml/s и 0,5 ml/s	2,5 mg



на плазмата. Минливата хипотензија не е контраиндикација за терапија со еналаприл. Откако крвниот притисок и волуменот на плазмата ќе се корегираат, пациентите вообичаено добро ги поднесуваат натамошните дози.

Кај некои пациенти со срцева слабост кои имаат нормален или низок крвен притисок, може да настане дополнително намалување на крвниот притисок со еналаприл. Ова е очекувано дејство и вообичаено не е причина за прекин на терапијата. Доколку хипотензијата стане симптоматска, се препорачува намалување на дозата и/или прекин на терапијата со диуретикот и/или еналаприл.

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 функцијата на бубрезите (вклучувајќи и акутна бубрежна слабост). Според тоа, не се препорачува двојна блокада на RAAS преку комбинирана 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 функцијата на бубрезите, електролитите и крвниот притисок. Не се препорачува истовремена употреба на АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со нефропатија како резултат од дијабетес.

Стеноза на аорталната или митралната валвула /хипертрофична кардиомиопатија

Како што е случај и со сите вазодилататори, потребна е посебна претпазливост при давање на АКЕ инхибитори кај пациенти со опструкција на лево вентрикуларниот излезен тракт и да се избегнуваат во случаи на кардиоген шок и хемодинамски значајна опструкција на лево вентрикуларниот излезен тракт.

Нарушувања на функцијата на бубрезите

Кај пациентите со ренални нарушувања (креатинин клиренс < 1,33 ml/s), дозата прво треба да се прилагоди во зависност од креатинин клиренсот (погледнете во точка 4.2) и потоа во зависност со одговорот од терапијата. Потребно е редовно следење на нивото на креатинин и калиум во серумот.

Кај пациенти со тешка срцева слабост или постоечко заболување на бубрезите, вклучувајќи и стеноза на реналната артерија, за време на терапијата со еналаприл може да настане слабост на бубрезите. Ако се препознае на време и се третира соодветно, вообичаено е реверзибилна.

Кај некои пациенти без очигледна претходно постоечка болест на бубрезите беа забележани мали и минливи зголемувања на нивото на уреа и креатинин во серумот кога еналаприл беше даван заедно со диуретик. Може да има потреба од намалување на дозата на АКЕ инхибиторот и/или прекин на диуретикот. Оваа состојба може да укажува на можноста за постоење на ренална артериска стеноза (погледнете во точка 4.4 *Реноваскуларна хипертензија*).

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик за хипотензија и ренална инсуфициенција кога пациентите со билатерална ренална артериска стеноза или стеноза на артерија на еден функционален бубрег кои се на терапија со АКЕ инхибитори. Може да настане загуба на функцијата на бубрезите со само благи промени на креатинин во серумот. Кај овие пациенти, терапијата треба да се започне под медицински надзор во ниски дози; потребна е внимателна титрација на дозата и следење на функцијата на бубрезите за време на терапијата.

Трансплантација на бубрег

Поради недостаток на искуство, не се препорачува терапија со еналаприл кај пациенти со скоресна трансплантација на бубрег.

Хепатална слабост



Во ретки случаи, АКЕ инхибиторите беа поврзани со синдром кој започнува со холестатска жолтица и можна прогресија до фулминантна некроза на хепарот и (понекогаш) смрт. Механизмот на овој синдром не е јасен. Доколку се појави жолтица или значајни покачувања на хепаталните ензими за време на терапијата со АКЕ инхибитор, терапијата треба веднаш да се прекине, а пациентот треба внимателно да се следи и ако е потребно да се третира.

Неутропенија и агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија беа забележани кај пациенти кои земаат АКЕ инхибитори. Неутропенија ретко настанува кај пациенти со нормална бубрежна функција без други компликации. Потребна е особена претпазливост при употреба на еналаприл кај пациенти со колагенска васкуларна болест (на пр. системски лупус еритематозус, склеродерма), истовремена имunosупресивна терапија, терапија со алопуринол или прокаинамид или комбинација од овие фактори, особено при постоење на претходно нарушена функција на бубрезите. Кај некои од овие пациенти, може да се развијат сериозни инфекции на кои понекогаш не делува интензивна антибиотска терапија. Доколку еналаприл се употреби кај овие пациенти, се препорачува периодично следење на бројот на белите крвни клетки. Пациентите треба да се советуваат да пријават било каков знак на инфекција.

Хиперсензитивност и ангиоедем

Кај пациентите на терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и еналаприл, беше забележана појава на ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот. Ова може да се случи во било кое време во текот на терапијата. Доколку се појави ангиоедем, терапијата треба веднаш да се прекине и пациентот соодветно да се следи за да се осигура целосно повлекување на симптомите пред пуштање од болница. Дури и во случаи кога има само оток на јазикот, без респираторен дистрес, може да има потреба од подолго набљудување на пациентите затоа што терапијата со антихистаминици и кортикостероиди може да не е доволна.

Многу ретко, беа забележани фатални исходи поради ангиоедем поврзан со ларингеален едем или едем на јазикот. Пациентите кај кои се вклучени јазикот, глотисот или ларинксот веројатно ќе почувствуваат опструкција на дишните патишта, особено оние кои во минатото имале хируршки зафат на дишните патишта. Кога се вклучени јазикот, глотисот или ларинксот при што е можна опструкција на дишните патишта, веднаш треба да се администрира соодветна терапија која може да вклучи субкутан раствор на адреналин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и мерки за обезбедување на проодност на дишните патишта.

Беше забележано дека пациентите од црната раса кои земаат АКЕ инхибитори имаат зголемена инциденца за ангиоедем во споредба со останатите раси.

Пациентите со историја на ангиоедем неповрзан со терапија со АКЕ инхибитор имаат зголемен ризик за ангиоедем за време на терапијата со АКЕ инхибитор (погледнете во точка 4.3).

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

Истовремена употреба на АКЕ инхибитор со рацекадотрил, инхибитори за рапамицин (mTOR) кај цицачи (на пример сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до зголемен ризик од ангиоедем (на пример отекување на дишните патишта или јазикот, со или без нарушување на дишните патишта) (погледнете во точка 4.5). Потребна е претпазливост кога се започнува со терапија со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пример сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин кај пациенти кои веќе се на терапија со АКЕ инхибитор.

Анафилактични реакции за време на десензитизација од инсекти



Пациентите кои земаат АКЕ инхибитори за време на десензитизација од отров од оса или пчела ретко можат да почувствуваат животозагрозувачки реакции слични на алергија (анафилактоидни реакции). Овие реакции можат да се избегнат со привремено повлекување на АКЕ инхибиторот од терапија пред секоја десензитизација.

Анафилактоидни реакции за време на LDL афереза

Пациентите кои земаат АКЕ инхибитори за време на LDL афереза со декстран сулфат можат да почувствуваат животозагрозувачки реакции слични на алергија (анафилактоидни реакции). Овие реакции можат да се избегнат со привремено повлекување на АКЕ инхибиторот од терапија пред секоја афереза.

Пациенти на хемодијализа

Хиперсензитивни реакции слични на алергија (анафилактоидни) беа забележани кај пациенти кои се на дијализа со мембрани со висок флуks (како AN 69) кои се истовремено третирани со некој АКЕ инхибитор. Ако има потреба од хемодијализа, треба да се употребува друг тип на мембрана за дијализа или на пациентот треба прво да му се даде лек од некоја друга група на антихипертензивни лекови кој би бил соодветен за оваа специфична индикација.

Хипогликемија

Кај пациенти со дијабетес третирани со перорални антидијабетици или инсулин, потребно е внимателно следење на нивото на шеќер во крвта за време на првиот месец од терапијата со АКЕ инхибитор (погледнете во точка 4.5).

Кашлица

За време на терапијата со АКЕ инхибитори, може да се појави перзистентна, сува, непродуктивна кашлица која се повлекува по прекин на терапијата. Ова треба да се има во предвид како дел од диференцијалната дијагноза за кашлица.

Операција и анестезија

Кај пациентите кои подлежат на голем оперативен зафат или за време на анестезија со средства кои предизвикуваат хипотензија, еналаприлот може да го блокира формирањето на ангиотензин II како резултат на компензаторно ослободување на ренин. Доколку се појави хипотензија која се должи на овој механизам, таа може да се корегира со експанзија на волуменот.

Хиперкалиемија

АКЕ инхибиторите можат да предизвикаат хиперкалиемија затоа што го прекинуваат лачењето на алдостерон. Вообичаено дејството не е значајно кај пациенти со нормална ренална функција. Во ризик фактори за развој на хиперкалиемија спаѓаат: хипоалдостеронизам, влошување на функцијата на бубрезите, возраст (над 70 години), дијабетес мелитус, интеркурентни настани особено дехидратација, акутна декомпензација на срцето, метаболна ацидоза, истовремена употреба на диуретици кои го штедат калиумот (спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), суплементи на калиум или супститути на сол кои содржат калиум и истовремена употреба на други лекови кои се поврзани со зголемување на нивото на калиум во серумот (како хепарин, триметоприм, или ко-тримоксазол исто така познати како триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерон или ангиотензин рецепторни блокатори).. Употребата на суплементи на калиум, диуретици кои штедат калиум или супститути на сол кои штедат калиумот, може особено кај пациенти со нарушена бубрежна функција да доведе до значајно зголемување на нивото на калиум во серумот. Хиперкалиемијата може да предизвика сериозни и понекогаш фатални аритмии. Диуретиците кои штедат калиум и ангиотензин рецепторни блокатори 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 на реналната функција (погледнете во точка 4.5).



Литиум

Вообичаено, не се препорачува комбинирање на литиум и еналаприл (погледнете во точка 4.5).

Педијатриска популација

Постои ограничено искуство за ефикасноста и безбедноста кај деца над 6 годишна возраст со хипертензија, но нема искуство за други индикации. Ограничени фармакокинетски податоци се достапни за деца на возраст над 2 месеци (погледнете во точките 4.2, 5.1 и 5.2). Употреба на еналаприл се препорачува кај деца само за терапија на хипертензија.

Не се препорачува употреба на еналаприл кај новороденчиња и деца со стапка на гломеруларна филтрација < 30 ml/min/1,73 m², затоа што не се достапни податоци.

Бременост и доење

Не треба да се започнува терапија со АКЕ инхибитори за време на бременоста. Освен ако континуираната терапија со АКЕ инхибиторот се смета дека е неопходна, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорачаат други антихипертензивни третмани кои имаат утврден безбедносен профил за употреба при бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и ако е соодветно да се започне со некоја друга терапија (погледнете во точка 4.3 и 4.6).

Не се препорачува употреба на еналаприл при доење (погледнете во точка 4.3 и 4.6).

Расни разлики

Како што е случај и со сите инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим, еналаприлот е помалку ефикасен во намалување на крвниот притисок кај луѓето од црната раса во споредба со оние од останатите раси, веројатно поради повисоката преваленца на состојби со низок ренин.

Посебни предупредувања за екцитиенсите

Енап содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефицит или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Диуретици кои го штедат калиумот, суплементи на калиум или супститути на сол која содржи калиум

АКЕ инхибиторите го ублажуваат губитокот на калиум предизвикан од диуретици. Иако нивото на калиум во серумот, вообичаено останува во нормалните граници, хиперкалемија може да се појави кај некои пациенти кои се на терапија со еналаприл. Диуретиците кои го штедат калиумот (како спиронолактон, триамтерен или амилорид), суплементите на калиум или супститутите на сол кои содржат калиум, можат да доведат до значајно зголемување на калиум во серумот. Потребна е претпазливост кога еналаприл се ко-администрира истовремено со други лекови кои го зголемуваат нивото на калиум во серумот, како што се триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), затоа што триметоприм е познат дека делува како диуретик кој штеди калиум, како амилорид. Затоа, комбинацијата на еналаприл со горе споменатите лекови не се препорачува. Доколку истовремената употреба е индицирана, таа треба да биде со претпазливост и често следење на нивото на калиум во серумот (погледнете во точка 4.4).

Циклоспорин

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

Хепарин



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

Диуретици (тиазидни диуретици или диуретици на хенлеовата петелка)

Претходната терапија со високи дози на диуретици може да доведе до намалување на волуменот и ризик за хипотензија кога се започнува терапијата со еналаприл (погледнете во точка 4.4). Хипотензивното дејство може да се намали со прекин на диуретикот, зголемување на внесот на сол или течности или започнување на терапијата со ниска доза на еналаприл.

Други антихипертензивни лекови

Истовремената употреба на еналаприл со други антихипертензивни лекови може да го зголеми хипотензивното дејство на еналаприл. Истовремената употреба со нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори, може понатамошно да го намали крвниот притисок. 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, хиперкалиемија и намалена функција на бубрезите (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).

Литиум

При истовремена администрација на литиум и АКЕ инхибитори беше забележано реверзибилно зголемување на концентрацијата на литиум во серумот и токсичност. Истовремената употреба на АКЕ инхибитори и тиазидни диуретици може натамошно да го зголеми нивото на литиум во серумот и да го зголеми ризикот за токсичност од литиум. Не се препорачува употреба на еналаприл и литиум, но ако комбинацијата е неопходна, се препорачува внимателно следење на нивото на литиум во серумот (погледнете во точка 4.4).

Трициклични антидепресиви и/или антипсихотици и/или анестетици и/или наркотици

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

Нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ)

Хроничната администрација на НСАИЛ може да го намали антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите. НСАИЛ (вклучувајќи ги и СОХ-2 инхибиторите) и АКЕ инхибиторите имаат адитивно дејство во зголемувањето на нивото на калиум во серумот што може да доведе до влошување на функцијата на бубрезите. Ова дејство вообичаено е реверзибилно. Ретко, може да настане акутна ренална слабост особено кај пациентите со компромитирана функција на бубрезите (на пример, постари пациенти или тешко хиповолемични пациенти, вклучувајќи ги оние на терапија со диуретици). Пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и треба да се следи функцијата на бубрезите по започнувањето на истовремената терапија, а потоа на периоди.

Злато

Кај пациентите кои се на терапија со инјектибилно злато (натриум ауротиомалат) заедно со АКЕ инхибитор, вклучувајќи го и еналаприл, ретко беа забележани нитритоидни реакции (симптомите вклучуваат зацрвенување, гадене, повраќање и хипотензија).

Сакубитрил/валсартан

Контраиндицирана е истовремена употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан затоа што ова доведува до зголемување на 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).

Антидијабетици

Епидемиолошките студии покажаа дека истовремената администрација на АКЕ инхибитори и антидијабетици (инсулини, перорални хипогликемични лекови) може да предизвика зголемено дејство на намалување на глукозата во крвта со ризик за хипогликемија. Овој феномен е поверојатно да се случи за време на првите недели од комбинираната терапија и кај пациенти со нарушувања на бубрезите (погледнете во точките 4.4 и 4.8).

Алкохол

Алкохолот го зголемува хипотензивното дејство на АКЕ инхибиторите.

Симпатомиметици

Симпатомиметиците можат да ги намалат антихипертензивните дејства на АКЕ инхибиторите.

Ацетилсалицилна киселина, тромболитици и β -блокатори

Еналаприлот може безбедно да се администрира заедно со ацетилсалицилна киселина (во кардиолошки дози), тромболитици и β -блокатори.

4.6 Бременост и доење

Бременост

Не се препорачува употреба на АКЕ инхибитори за време на првото тромесечје од бременоста (погледнете во точка 4.4). Контраиндицирана е употребата на АКЕ инхибитори за време на второто и третото тромесечје од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази во врска со ризикот за тератогеност по изложување на АКЕ инхибитори за време на првото тромесечје од бременоста не донесоа заклучок. Сепак, не може да се исклучи благо зголемување на ризикот. Освен ако продолжувањето на терапијата со АКЕ инхибиторот се смета за неопходна, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорачаат други антихипертензивни третмани кои имаат утврдена безбедност при употреба за време на бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и ако е соодветно, да се започне со друга терапија. Познато е дека изложувањето на терапија со АКЕ инхибитори за време на второто и третото тромесечје од бременоста предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалена функција на бубрезите, олигохидрамнија, ретардација на осификација на черепот) и неонатална токсичност (слабост на бубрезите, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3).

Кај мајката беше забележана олигохидрамнија, веројатно како резултат на намалена функција на бубрезите кај фетусот и може да резултира со контрактури на екстремитетите, краниофацијални деформации и хипопластичен развој на белите дробови.

Доколку дојде до изложување на АКЕ инхибитори од второто тромесечје од бременоста, се препорачува проверка со ултразвук на бубрежната функција и на черепот.

Бебињата чии мајки земале АКЕ инхибитори треба внимателно да се следат заради можна хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Доење

Ограничените фармакокинетски податоци покажуваат многу ниски концентрации во мајчиното млеко (погледнете во точка 5.2). Иако овие концентрации не се сметаат за клинички значајни, не се препорачува употреба на Енап при доење на предвремено родени бебиња и во првите



неколку недели по раѓањето поради хипотетичкиот ризик за кардиоваскуларни и бубрежни дејства и затоа што нема доволно клиничко искуство. Во случај на постаро бебе, можна е употреба на Енап кај мајка која дои доколку терапијата е неопходна за мајката и потребно е следење на детето заради можна појава на некое несакано дејство.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

При возење на моторни возила или ракување со машини треба да се има во предвид дека повремено може да се појави зашеметеност или замор.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со Енап се класифицирани во следните групи по редослед на честота на случување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$),
- многу ретки ($< 1/10000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Честота на несакани дејства наведени по поединечни системи на органи:

	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			анемија (вклучувајќи апластична и хемолитична анемија)	неутропенија, хипохемоглобинемија, намалувања на хематокритот, тромбоцитопенија, агранулоцитоза, депресија на коскената срж, панцитопенија, лимфаденопатија, автоимуни заболувања		
Ендокрини нарушувања						синдром на несоодветно лачење на антидиуретичниот хормон (SIADH)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			Хипогликемија (погледнете во точка 4.4)			
НПсихијатриски нарушувања		гдепресија	конфузија, несоница, нервоза,	невообичаени сонисхта, нарушено		



				спиене		
Нарушувања на нервниот систем	зашеметеност	главоболка, синкопа, нарушено сетило на вкус,	поспаност, парестезија, вртоглавица			
Нарушувања на очите	заматен вид					
Нарушување на увото и ушниот лавиринт			Тинитус			
Кардијални нарушувања	з	хградна болка, нарушувања на ритамот, ангина пекторис, тахикардија	опалпитации, миокарден инфаркт или цереброваскуларен акцидент*, можно поради прекумерна хипотензија кај пациенти со висок ризик (погледнете во точка 4.4),	R		
Васкуларни нарушувања		хипотензија (вклучувајќи и ортостатска хипотензија)	поцрвенување, ортостатска хипотензија	Raynaud синдром		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	кашлица	диспнеа	ринореа, болно грло, засипнатост, бронхоспазам /астма	пулмонални инфилтрати, ринитис, алергиски алвеолитис/ еозинофилна пневмонија		
Гастро-интестинални нарушувања	гадење	дијареа, абдоминална болка,	илеус, панкреатитис, повраќање, диспесија, опстипација, анорексија, иритации на желудникот, сува уста, пептичен улкус	стоматитис/ афтозни улцерации, глоситис	интестинален ангиодем	
Хепато-билијарни нарушувања				хепатална слабост, хепатитис – или хепатоцелуларен или холестатски, хепатитис		



				вклучувајќи некроза, холестаза вклучувајќи жолтица		
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво**		исип, хиперсензи- тивност/ ангиоедем: беше забележан ангиоедем на лицето, екстремитети те, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот (погледнете во точка 4.4)	дијафореза, пруритус, уртикарија, алопеција	еритема мултиформе, Стивенс- Цонсонов синдром, ексфолијативен дерматитис, токсична епидермална некролиза, пемфигус, ертитродерма		
Нарушувања на мускулно- скелетниот систем и на сврзното ткиво			грчеви во мускулите			
Ренални и уринарни нарушувања			ренална дисфункција, ренална слабост, протеинурија	олигурија		
Нарушувања на репродуктив- ниот систем и градите			импотенција	гинекомастија		
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	астенија	замор	гмачнина, покачена телесна температура			
Истражувања		хипер- калемија, зголемен креатинин во серумот	зголемена уреа во серумот, хипо- натремија	зголемени хепатални ензими, зголемен билирубин во серумот		

* Инциденците беа компарабилни со оние во плацебо групата и активните контролни групи во клиничките испитувања.

**Беше забележан комплекс од симптоми: покачена телесна температура, серозитис, васкулитис, мијалгија/миозитис, артралгија/артритис, позитивни ANA, покачен ESR, еозинофилија и леукоцитоза. Може да се појави и исип, фотосензитивност или други дерматолошки манифестации.

Во случај на тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.



Пријавување на несакани дејства

Несаканите дејства на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или електронски преку веб- страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Податоците за предозирање кај луѓето се ограничени.

Најкарактеристични знаци на предозирање се значајна хипотензија која почнува 6 часа по земањето на таблетите, истовремено пропратена со блокада на ренин-ангиотензин системот и ступор. Симптомите поврзани со предозирање вклучуваат циркулаторен шок, нарушени електролити, слабост на бубрезите, хипервентилација, тахикардија, палпитации, брадикардија, зашеметеност, анксиозност и кашлица. Нивото на еналаприлат во серумот е 100- и 200-пати повисоко по земање на 300 mg и 440 mg еналаприл соодветно, отколку она забележани при тераписки доза.

Препорачан третман при предозирање е интравенска инфузија со нормален солен раствор. Доколку е достапен, може да се земе во предвид и третман со ангиотензин II инфузија и/или интравенски катехоламини. Во случај на скорешно земање на таблетите, превземете мерки да ја спречите апсорпцијата (на пр. емеза, гастрична лаважа, давање на абсорбенти и натриум сулфат). Еналаприлатот може да се отстрани од општата циркулација по пат на хемодијализа (погледнете во точка 4.4). Поставување на пејсмејкер е индицирано при брадикардија резистентна на терапија. Потребно е постојано следење на виталните знаци, електролитите во серумот и концентрацијата на креатинин во серумот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

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

Механизам на дејство

Еналаприл малеат претставува малеатна сол на еналаприл, дериват од две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ) е пептидил дипептидаза кој ја катализира конверзијата на ангиотензин I до пресорната супстанција ангиотензин II. По апсорпцијата, еналаприлот се хидролизира до еналаприлат кој го инхибира АКЕ. Инхибицијата на АКЕ води до намалување на ангиотензин II во плазмата, што води до зголемена ренинска активност во плазмата (поради отстранување на негативната повратна спрега од ослободувањето на ренин) и намалено лачење на алдостерон. АКЕ е идентичен со киназа II. На тој начин, еналаприл може исто така да го блокира и разложувањето на брадикинин, силен вазодепресорен пептид. Сепак, се уште не е јасно каква улога има терапевтското дејство на еналаприл.

Фармакодинамиски дејства

Се смета дека механизмот преку кој еналаприлот го намалува крвниот притисок е претежно преку супресија на ренин-ангиотензин-алдостерон системот кој има најважна улога во регулацијата на крвниот притисок, додека еналаприлот има антихипертензивно дејство дури и кај пациенти со ниско-ренинска хипертензија. Администрацијата на еналаприл кај пациенти со хипертензија води до намалување на крвниот притисок во лежечка и во стоечка положба без зголемување на срцевиот ритам.

Симптоматската постурална хипотензија не е честа. Кај некои пациенти, за развој на оптимална редукција на крвниот притисок може да бидат потребни неколку недели од терапијата. Наглото



прекинување на терапијата со еналаприл не беше поврзано со брзо зголемување на крвниот притисок.

Ефикасна инхибиција на активноста на АКЕ вообичаено настанува 2 до 4 часа по перорална администрација на поединечна доза на еналаприл. Почеток на антихипертензивното дејство вообичаено се забележува за еден час, со максимална редуција на крвниот притисок за 4 до 6 часа по администрацијата. Времетраењето на дејството зависи од дозата. Сепак, во препорачаните дози, беше утврдено дека антихипертензивните и хемодинамските дејства се одржуваат најмалку 24 часа.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во хемодинамските студии со еналаприл кај пациенти со есенцијална хипертензија, намалувањето на крвниот притисок беше проследено со намалување на периферниот артериски отпор со зголемување на срцевиот минутен волумен и со мала или без никаква промена на срцевиот ритам. По администрација на еналаприл, беше утврдено зголемување на реналниот крвоток; стапката на гломеруларна филтрација беше непроменета. Немаше докази за ретенција на натриум или вода. Сепак, кај пациентите со ниски стапки на гломеруларна филтрација пред терапијата, стапките вообичаено беа зголемени.

При краткотрајните клинички студии кај пациенти со и без дијабетес со болест на бубрезите, беа забележани намалувања на албуминуријата и уринарната екскреција на IgG и на вкупните протеини во урината по администрацијата на еналаприл.

Кога се дава заедно со тиазидни диуретици, дејствата на еналаприл во намалување на крвниот притисок се најмалку адитивни. Еналаприлот може да го намали или спречи развојот на хипокалемија предизвикана од тиазиди.

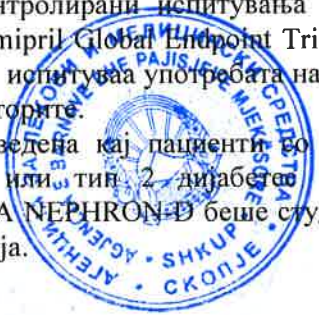
Кај пациентите со срцева слабост кои се на терапија со дигиталис и диуретици, терапијата со еналаприл го намалува периферниот отпор и крвниот притисок. Срцевиот минутен волумен се зголемува, додека срцевиот ритам (вообичаено покачен кај пациентите со срцева слабост) се намалува. Пулмоналниот капиларен притисок е намален. Терапијата со еналаприл ја подобрува толеранцијата за вежбање и тежината на срцевата слабост мерено по критериумите на New York Heart Association. Овие дејства продолжуваат во текот на хроничната терапија со еналаприл. Кај пациентите со блага или умерена срцева слабост, еналаприлот ја успорува прогресивната кардијална дилатација/зголемување и слабост (намалување на лево вентрикуларните и дијастолните и систолните волумени и подобрена ежекциона фракција).

Кај пациентите со лево вентрикуларна дисфункција, еналаприлот го намалува ризикот за голем исхемичен настан, инциденцата за миокарден инфаркт и бројот на хоспитализации за нестабилна ангина пекторис.

Постои ограничено искуство за употреба кај деца со хипертензија над 6 годишна возраст. Во една клиничка студија беа вклучени 110 деца со хипертензија на возраст од 6 до 16 години со телесна тежина ≥ 20 kg и стапка на гломеруларна филтрација $> 0,5$ ml/s/1,73 m². Децата со телесна тежина < 50 kg примаа или 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg еналаприл еднаш дневно и децата со телесна тежина ≥ 50 kg примаа или 1,25 mg, 5 mg или 40 mg еналаприл еднаш дневно. Намалувањето на крвниот притисок беше дозно зависно, а дејството беше конзистентно кај сите подгрупи (возраст, Tanner стадиум, пол, раса). Резултатите од студијата укажуваат на тоа дека најниските дози, 0,625 mg и 1,25 mg, што одговараат на просечно 0,02 mg/kg дневно, немаат терапевска ефикасност. Максимална доза беше 0,58 mg/kg (40 mg) еднаш дневно. Профилот на несакани дејства кај децата не се разликуваше од оној забележан кај возрасните пациенти.

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 целниот 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 морталитетот, 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 нефропатија како резултат на дијабетес.

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 болест на бубрезите, 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.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Еналаприлот брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт, а максимална концентрација во серумот се постигнува за еден час. Степенот на апсорпција изнесува приближно 60% и храната не влијае врз апсорпцијата. По апсорпцијата, еналаприлот брзо и добро се хидролизира до еналаприлат, кој е силен инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим. Максимална концентрација на еналаприлат во серумот се постигнува за 4 часа по перорална доза на еналаприл. Ефективниот полу-живот за акумулација на еналаприлат по повеќекратни дози на еналаприл е 11 часа. Кај лицата со нормална функција на бубрезите, рамнотежни (steady-state) концентрации на еналаприлат во серумот се постигнуваат по 4 дена од терапијата.

Дистрибуција

Во рамките на терапевските концентрации, 60% од еналаприлатот се врзува со серумски протеини.

Биотрансформација

Освен за конверзијата до еналаприлат, нема докази за значаен метаболизам на еналаприлот.

Елиминација

Еналаприлатот се излачува претежно ренално. Главните компоненти во урината се еналаприлат кој изнесува приближно 40% од дозата и неизменет еналаприл (околу 20%).

Нарушувања на бубрезите

Изложеноста на еналаприл и еналаприлат е зголемена кај пациенти со ренална инсуфициенција. Кај пациентите со блага до умерена ренална инсуфициенција (креатинин клиренс 0,6 ml/s до 1 ml/s), рамнотежната AUC вредност на еналаприлат беше приближно два пати повисока отколку кај пациентите со нормална функција на бубрезите по администрација на 5 mg еднаш дневно. При тешки бубрежни нарушувања (креатинин клиренс $\leq 0,5$ ml/s), вредноста на AUC е приближно 8 пати зголемена. Ефективниот полу-живот на еналаприлат е продолжен на ова ниво на ренална инсуфициенција и одложено е времето до постигнување на рамнотежна состојба (погледнете во точка 4.2).

Еналаприлатот може да се отстрани од општата циркулација по пат на хемодијализа. Клиренсот на дијализа на еналаприлат е 1,03 ml/s.

Деца и адолесценти



Една фармакокинетска студија со повеќекратно дозирање беше спроведена кај 40 машки и женски педијатриски пациенти со хипертензија на возраст од 2 месеци до 16 години по дневна перорална администрација на 0,07 mg/kg до 0,14 mg/kg еналаприл малеат. Немаше големи разлики во фармакокинетиката на еналаприл кај децата во споредба со претходните податоци за возрасните. Податоците укажаа на зголемување на AUC (нормализирано на доза по телесна тежина) со зголемување на возраста; сепак, не беше забележано зголемување на AUC кога податоците ќе се нормализираат по телесна површина. При рамнотежна (steady state) состојба, просечниот ефикасен полу-живот за акумулација на еналаприлат беше 14 часа.

Доење

По еднакратна перорална доза од 20 mg кај 5 жени во постпородилниот период, просечното максимално ниво на еналаприл во млекото беше 1,7 µg/l (во опсег од 0,54 до 5,9 µg/l) на 4 до 6 часа по дозата. Просечното максимално ниво на еналаприлат беше 1,7 µg/l (во опсег од 1,2 до 2,3 µg/l); пикови се појавија во различни времиња од 24-часовниот период. Со употреба на податоците за максимално ниво во млекото, предвидениот максимален внес кај бебе кое се храни само со доење би бил околу 0,16% од дозата за мајката прилагодена на телесната тежина. Жена која земала перорално еналаприл во доза од 10 mg дневно во период од 11 месеци имаше максимално ниво на еналаприл во млекото од 2 µg/l, 4 часа по дозата и максимално ниво на еналаприлат од 0,75 µg/l приближно 9 часа по дозата. Вкупната количина на еналаприл и еналаприлат измерена во млекото за време на 24-часовниот период беше 1,44 µg/l и 0,63 µg/l млеко, соодветно. Нивото на еналаприлат во млекото беше немерливо (<0,2 µg/l) 4 часа по еднакратна доза на еналаприл од 5 mg кај една мајка и 10 mg кај две мајки; нивоата на еналаприл не беа одредени.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Токсиколошките студии кај различни видови на лабораториски животни покажаа ниска токсичност на еналаприл малеат и еналаприлат по еднакратна или повеќекратна перорална, интра-перитонеална, субкутана и интравенска администрација. Повторената администрација на еналаприл малеат покажува ниска токсичност иако високите дози давани при долготрајните испитувања може да предизвикаат промени во функцијата на бубрезите и морфологија. Студиите за испитување на репродуктивната токсичност покажаа дека еналаприлот нема тератоген потенцијал. Фетотоксични дејства на активната супстанција беа забележани кај неколку видови на лабораториски животни. При *in vivo* и *in vitro* тестовите, беше утврдено дека еналаприл малеат и еналаприлат немаат мутагени дејства. Не беа забележани канцерогени дејства на активната супстанција.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на еципиенс

Таблети од 2,5 mg и 5 mg:

лактоза монохидрат
хидроксипропилцелулоза (E463)
пченкарен скроб
натриум хидроген карбонат
талк (E553b)
магнезиум стеарат (E572)

Таблети од 10 mg и 20 mg:

лактоза монохидрат



пченкарен скроб
натриум хидроген карбонат
талк (E553b)
магнезиум стеарат (E572)
црвен железо оксид (E172)
жолт железо оксид (E172) – само во таблетите од 20 mg

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува заштитен од влага на температура до 25°C.

6.5 Пакување

Блистер (Al-фолија, OPA/Al/PVC фолија): 20 таблети (2 блистери со по 10 таблети), во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалната законска регулатива.

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

20 x 2,5 mg: 15-6466/13
20 x 5 mg: 11-454/3
20 x 10 mg: 15-10549/14
20 x 20 mg: 15-10550/14

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

20 x 2,5 mg: 27.11.1998/28.11.2013
20 x 5 mg: 10.02.1995/13.02.2017
20 x 10 mg: 30.08.1995/28.04.2015
20 x 20 mg: 30.08.1995/28.04.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2021

