

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ENALAPRIL ALKALOID®/ЕНАЛАПРИЛ АЛКАЛОИД® 5 mg таблети
ENALAPRIL ALKALOID®/ЕНАЛАПРИЛ АЛКАЛОИД® 10 mg таблети
ENALAPRIL ALKALOID®/ЕНАЛАПРИЛ АЛКАЛОИД® 20 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 5 mg, 10 mg или 20 mg еналаприл малеат.

Помошни супстанции со познати ефекти:

Таблетата од 5 mg содржи 106 mg лактоза монохидрат.

Таблетата од 10 mg содржи 125 mg лактоза монохидрат.

Таблетата од 20 mg содржи 116 mg лактоза монохидрат.

За целосната листа на ексципиентите, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

* Таблета

Еналаприл Алкалоид 5 mg таблети

Тркалезни биконвексни таблети со бела боја и со втисната разделна линија на едната страна. Таблетата може да се подели на два еднакви дела.

Еналаприл Алкалоид 10 mg таблети

Тркалезни биконвексни таблети со бела боја и со втисната разделна линија на едната страна.

Еналаприл Алкалоид 20 mg таблети

Тркалезни биконвексни таблети со бела боја и со втисната разделна линија на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

- Терапија на хипертензија
- Терапија на симптоматска срцева слабост
- Превенција на симптоматска срцева слабост кај пациенти со асимптоматска дисфункција на левата комора (ежекциона фракција $\leq 35\%$) (видете го делот 5.1).

4.2. Дозирање и начин на примена

Дозирање

Храната не влијае на апсорпцијата на таблетите Еналаприл Алкалоид. Дозата треба да биде определена посебно за секој пациент (видете го делот 4.4) во зависност од одговорот на крвниот притисок.



Педијатриска популација

Има мало клиничко искуство со примената на еналаприл кај деца со хипертензија (видете ги деловите 4.4, 5.1 и 5.2).

Хипертензија

Почетната доза е 5 mg до максимум 20 mg зависно од степенот на хипертензијата и состојбата на пациентот (видете подолу). Еналаприл Алкалоид се дава еднаш дневно. Кај умерена хипертензија препорачана почетна доза е од 5 mg до 10 mg. Кај пациентите со нагласено активен ренин-ангиотензин-алдостерон систем (на пр. реноваскуларна хипертензија, губење соли/намален волумен, срцева декомпензација, или сериозна хипертензија) може да дојде до прекумерно снижување на крвниот притисок по употребата на почетната доза. Кај овие пациенти се препорачува почетна доза од 5 mg или помалку, под лекарски надзор.

Почетната доза на еналаприл може да биде придружена со хиповолемија и со ризик од хипотензија, кај пациенти коишто претходно биле лекувани со високи дози диуретици. Кај овие пациенти се препорачува помала почетна доза (5 mg или помалку). Доколку е возможно, терапијата со диуретици треба да се прекине 2 – 3 дена пред почетокот на терапијата со Еналаприл Алкалоид. Кај овие пациенти треба да се контролира бубрежната функција и нивото на калиум во серумот.

Вообичена доза на одржување е 20 mg дневно. Максимална доза на одржување е 40 mg дневно.

Срцева слабост/асимптоматска дисфункција на лева комора

За лекување симптоматска срцева слабост Еналаприл Алкалоид се користи заедно со диуретици, и доколку е тоа соодветно со дигиталис или со бета-блокатори. Почетната доза Еналаприл Алкалоид кај пациентите со симптоматска срцева слабост или со асимптоматска дисфункција на левата комора е 2,5 mg и треба да се даде под строг лекарски надзор за да се определи почетниот ефект врз крвниот притисок. Доколку не се појави симптоматска хипотензија или по ефикасно лекување на симптоматска хипотензија, по започнувањето на терапијата со Еналаприл Алкалоид при срцева слабост дозата треба постепено да се зголемува до вообичаената доза на одржување од 20 mg, којашто се дава како единечна доза или поделена во две поединечни дози, во зависно од толеранцијата на пациентот. Оваа титрација на дозата се препорачува да се спроведе во тек на 2 до 4 недели. Максималната доза е 40 mg дневно поделена во две поединечни дози.

Табела 1: Предложено титрирање на дозата кај пациенти со срцева слабост/асимптоматска дисфункција на левата комора

Недела	Доза mg/ден
1. недела	Од 1. до 3. ден: 2,5 mg дневно* како единечна доза Од 4. до 7. ден: 5 mg дневно во две поделени дози
2. недела	10 mg дневно како единечна или во две поделени дози
3. и 4. недела	20 mg дневно како единечна доза или во две поделени дози

* Потребно е посебно внимание кај пациентите со оштетена ренална функција или кај пациенти кои примаат диуретици (видете го делот 4.4).

Крвниот притисок и реналната функција треба внимателно да се следат пред и по започнувањето на лекувањето со Еналаприл Алкалоид (видете го делот 4.4) бидејќи биле пријавени хипотензија и, поретко, последователно бубрежна инсуфициенција. Кај пациентите кои примаат диуретици дозата треба да се намали, ако е возможно пред почетокот на лекувањето со Еналаприл Алкалоид. Појавата на хипотензија по почетната доза на Еналаприл Алкалоид не значи дека хипотензија ќе се појавува за време на хроничната терапија со Еналаприл Алкалоид, и не исклучува продолжена употреба на лекот. Серумскиот калиум и реналната функција треба исто така редовно да се следат.

Дозирање при ренална инсуфициенција

Генерално, интервалот помеѓу земањето еналаприл треба да се продолжи и/или дозата треба да се намали.

Табела 2: Дозирање при ренална инсуфициенција

Креатинин Клиренс (CrCL) ml/min	Почетна доза mg/ден
30 < CrCL < 80 ml/min	5 – 10 mg
10 < CrCL ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CrCL ≤ 10 ml/min	2,5 mg во деновите на дијализа*

*видете го делот 4.4.

Еналаприлатот подлежи на дијализа. Дозата во денови кога пациентот не е на дијализа треба да се приспособи во зависност од рекацијата на крвниот притисок.

Употреба кај постари лица

Дозата треба да биде во согласност со реналната функција на постарите пациенти (видете го делот 4.4).

Употреба кај деца

За пациенти кои можат да голтаат таблети, дозата треба да биде определена индивидуално во зависност од профилот на пациентот и од реакцијата на крвниот притисок. Препорачана почетна доза е 2,5 mg кај пациенти со телесна тежина од 20 до < 50 kg и 5 mg кај пациенти со телесна тежина ≥ 50 kg. Еналаприл Алкалоид се дава еднаш дневно. Дозата треба да биде приспособена според потребата на пациентот до максимум 20 mg дневно кај пациенти со телесна тежина од 20 до < 50 kg и 40 mg кај пациенти со телесна тежина ≥ 50 kg (видете го делот 4.4.).

Бидејќи не постојат податоци, Еналаприл Алкалоид не се препорачува за новороденчиња и за деца со гломеруларна филтрација < 30 ml/min/1,73 m².

Начин на примена

Перорално.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активните супстанции или на која било помошна состојка на лекот наведени во делот 6.1 или на кој било друг АКЕ-инхибитор.
- Анамнеза за ангиоедем поврзан со претходна примена на АКЕ-инхибитори.
- Херeditарен или идиопатски ангиоедем.
- Втор или трет триместер од бременоста (видете ги деловите 4.4 и 4.6)



- Истовремена примена на Еналаприл Алкалоид со лекови коишто содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес или со оштетување на реналната функција ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (видете ги деловите 4.5 и 5.1);
- истовремена употреба на сакубитрил/валсартан. Со терапијата со Еналаприл Алкалоид не смее да се започне порано од 36 часа од примена на последната доза сакубитрил/валсартан (исто така видете ги деловите 4.4 и 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Симптоматска хипотензија

Симптоматска хипотензија ретко може да се појави кај пациенти со некомплицирани хипертензија. Од пациентите со хипертензија кои примаат еналаприл, симптоматска хипотензија почесто се појавува кај оние пациенти кои имаат дисбаланс на течности или на електролити како последица на претходна терапија со диуретици, диети са намалено внесување соли, дијализа, дијареја или повраќање (видете ги деловите 4.5 и 4.8). Кај пациентите со срцева слабост, со или без придружна ренална инсуфициенција, забележана е симптоматска хипотензија. Ова почесто се појавува кај пациентите со потежок степен на срцева слабост, како последица на употреба на високи дози диуретици на Хенлеовата петелка, хипонатриемија или оштетување на реналната функција. Кај овие пациенти, терапијата треба да почне под лекарски надзор и пациентите треба внимателно да се следат секогаш кога се приспособува дозата на еналаприлот и/или на диуретикот. Слично треба да се постапи и кај пациентите со исхемична срцева болест или со цереброваскуларна болест, бидејќи прекумерното снижување на крвниот притисок може да доведе до инфаркт на миокардот или до цереброваскуларен инсулт.

Ако се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во легната положба и доколку е неопходно, треба да прими интравенска инфузија на физиолошки раствор. Појавата на транзитрна хипотензија не претставува контраиндикација за понатамошно применување на лекот. По нормализирање на ефективниот крвен волумен и на притисокот, лекувањето може да продолжи без тешкотии.

Кај некои пациенти со срцева слабост кои имаат нормален или низок крвен притисок, може да се појави додатно снижување на крвниот притисок при употреба на еналаприл. Овој ефект е очекуван и обично не е причина за прекинување на терапијата. Ако хипотензијата стане симптоматска, може да биде неопходно намалување на дозата или прекин на терапијата со диуретикот и/или со Еналаприл Алкалоид.

Стеноза на аортата/хипертрофична кардиомиопатија

Како и со сите други вазодилататори, АКЕ-инхибиторите треба да се даваат со претпазливост кај пациенти со стеноза на аортата и со опструкција на одводниот тракт на левата комора и треба да се одбегнуваат во случај на кардиоген шок и значителна хемодинамична опструкција.

Нарушена ренална функција

Во случај на бубрежно оштетување (клиренс креатинин $< 80 \text{ ml/min}$) почетната доза еналаприл треба да се приспособи во зависност од клиренс креатининот на пациентот (видете го делот 4.2) и терапевтскиот одговор на пациентот. Потребно е рутинско мониторирање на калиумот и на креатининот како дел од медицинската пракса за овие пациенти.

Бубрежна инсуфициенција поврзано со еналаприл е пријавена главно кај пациенти со тешка срцева слабост или со основна бубрежна болест, вклучувајќи ренална артериска стеноза. Ако



се открие веднаш и ако се третира соодветно, реналната инсуфициенција поврзана со терапијата со еналаприл обично е реверзибилна.

Кај некои хипертензивни пациенти без претходно симптоматско бубрежно заболување, при истовремена употреба на еналаприл со диуретици се појавило покачувања на уреата во крвта и на серумскиот креатинин. Може да е потребно намалување на дозата на еналаприл и/или прекинување на употребата на диуретиците. Оваа состојба може да ја наметне веројатноста од постоење скриена стеноза на реналната артерија (видете го делот 4.4 „Реноваскуларна хипертензија“).

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик од хипотензија и од ренална инсуфициенција кога пациентите со билатерална стеноза на реналната артерија или со стеноза на артеријата на еден функционален бубрег се лекувани со АКЕ-инхибитори. Нарушување на функцијата на бубрезите може да се појави и со благи промени на креатининот во серумот. Кај овие пациенти терапијата треба да се започне под постојан медицински надзор, со ниски дози, со внимателно титрирање на дозата и со следење на реналната функција.

Трансплатација на бубрези

Нема искуства за примена на еналаприл кај пациенти на кои неодамна им била извршена трансплатација на бубрег, и затоа кај овие пациенти Еналаприл Алкалоид не треба да се применува.

Хепатална инсуфициенција

Ретко, АСЕ-инхибиторите биле поврзани со синдромот кој почнува со холестатска жолтица или со хепатитис и прогредира до фулминантна некроза, а (понекогаш) доведува и до смртен исход. Механизмот на овој синдром не е јасен. Кај пациентите кои се лекуваат со АКЕ-инхибитори, а кај кои ќе се развие жолтица или значајно зголемување на хепаталните ензими треба да се прекине примената на овој лек и тие треба да се стават под соодветен медицински надзор.

Неутропенија/агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија се забележани кај пациентите кои примале АКЕ-инхибитори. Кај пацинети со нормална бубрежна функција и без други компликации, неутропенија се појавува ретко. Еналаприл треба да се применува со голема претпазливост кај пациентите со колагени васкуларни болести, кај пациентите на имunosупресивна терапија, при лекување со алопуринол или со прокаинамид, или при комбинација на овие отежнувачки фактори, особено ако веќе постои нарушена бубрежна функција. Некои од овие пациенти развиваат тешка инфекција, којашто во некои случаи не одговара на интензивна антибиотска терапија. Ако еналаприл се применува кај овие пациенти, се советува периодично следење на бројот на бели крвни зрнца, а пациентите треба да се упатат да пријават каков било знак на инфекција.

Хиперсензитивност/ангионевротски едем

Ангинеvротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или на ларинксот се појавува кај пациенти за време на терапијата со АКЕ-инхибитори, вклучувајќи го и еналаприл малеат. Ова може да се случи во кое било време во текот на терапијата. Во вакви случаи примената на Еналаприл Алкалоид треба веднаш да се прекине и треба да се воспостави соодветен мониторинг со цел да се обезбеди комплетно повлекување на симптомите пред пациентот да биде отпуштен од болница. Дури и во оние случаи каде што едем се појавува само на јазикот, без респираторен дистрес, потребно е подолго следење на

пациентот, бидејќи лекувањето со антихистаминици и со кортикостероиди може да биде недоволно.

Многу ретко се забележани фатални случаи кога ангиоедемот е поврзан со едем на грлото или на јазикот. Во случаи кога се зафатени јазикот, глотисот и ларинксот постои веројатност за опструкција на дишните патишта, особено кај пациентите со анамнеза за хируршка интервенција на дишните патишта. Онаму каде што се работи за едем на јазикот, глотисот и ларинксот со можност за опструкција на дишните патишта, мора веднаш да се примени соодветна терапија којашто вклучува примена на поткожен раствор на епинефрин 1 : 1 000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за обезбедување на проодноста на дишните патишта.

Забележана е поголема инциденција на ангиоедем кај пациентите од црната раса кои примаат АКЕ-инхибитори во споредба со пациентите од белата раса.

Пациентите со анамнеза за ангиоедем којшто не е асоциран со АКЕ-инхибитори може да бидат под поголем ризик од појава на ангиоедем додека примаат АКЕ-инхибитори (видете го делот 4.3).

Истовремената употреба на АКЕ-инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана поради зголемен ризик од појава на ангиоедем. Лекувањето со сакубитрил/валсартан не смее да започне порано од 36 часа по последната примена на еналаприл. Третманот со еналаприл не смее да започне порано од 36 часа по последната примена на сакубитрил/валсартан (видете ги деловите 4.3 и 4.5).

Истовремената примена на рацекадотрил, mTOR-инхибитори (англиски: mammalian target of rapamycin) (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до зголемен ризик од појава на ангиоедем (на пр. појава на оток во дишните патишта или на јазикот, со или без тешкотии при дишењето) (видете го делот 4.5). Треба да се биде претпазливост кога се започнува терапија со рацекадотрил, со mTOR (англиски: mammalian target of rapamycin) инхибитори (на пример, сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и со вилдаглиптин кај пациенти кои веќе земаат АКЕ инхибитор.

Анафилактоидни реакции во тек на десензибилизација од Hymenoptera

Ретко, кај пациенти кои примаат АКЕ-инхибитори во тек на десензибилизација со отров од хименоптера се забележани анафилактоидни реакции кои го загрозуваат животот. Овие реакции може да се избегнат со привремено прекинување на терапијата со АКЕ-инхибитори пред секоја десензибилизација.

Анафилактоидни реакции во тек на LDL-афереза

Ретко, кај пациенти кои примаат АКЕ-инхибитори во тек на афереза со липопротеини со мала густина (LDL) со декстран сулфат забележани се животозагрозувачки анафилактоидни реакции. Овие реакции може да се избегнат со привремено прекинување на терапијата со АКЕ-инхибиторите пред секоја афереза.

Пациенти на хемодијализа

Анафилактоидни реакции се забележани кај пациенти кои биле на дијализа со високопропустливи мембрани (на пример АН 69[®]) и кои истовремено биле лекувани со АКЕ-инхибитори. Кај овие пациенти треба да се препорача употреба на друг тип мембрана или на друг вид антихипертензивен лек.

Хипогликемија

На пациентите со дијабете кои се лекуваат со орални антидијабетици или со 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 го делот 4.5).



Кашлица

Кашлица е забележана при употреба на АКЕ-инхибитори. Карактеристична е непродуктивна, перзистентна кашлица којашто се повлекува по прекин на терапијата. При диференцијална дијагноза на кашлица треба да се земе предвид кашлица предизвикана од АКЕ-инхибитори.

Хируршка интервенција/анестезија

Кај пациенти кои се подложуваат на голема хируршка интервенција или во тек на анестезија со средства коишто предизвикуваат хипотензија, еналаприлот може да го блокира формирањето на ангиотензин II што секундарно води до компензаторно ослободување на ренин. Доколку се појави хипотензија како резултат на овој механизам, таа може да се коригира со волуменот на течностите во организмот.

Серумски калиум

АКЕ-инхибиторите може да предизвикаат хиперкалиемија бидејќи го инхибираат ослободувањето на алдостерон. Ефектот вообичаено не е сигнификантен кај пациенти со нормална бубрежна функција. Сепак, кај пациентите со нарушена ренална функција, возраст (>70 години), дијабетес мелитус, разни други состојби – на пр. дехидрирање, акутна срцева декомпензација, метаболична ацидоза и/или оние кои истовремено употребуваат суплементи на калиум (вклучително и замена за соли), диуретици кои штедат калиум (на пр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), хепарин, триметоприм или котримоксазол, исто така познат како триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерон или блокатори на рецептори на ангиотензин, може да настане хиперкалиемија. Хиперкалиемијата може да предизвика сериозни, понекогаш и фатални аритмии. Диуретиците кои штедат калиум и блокатори на рецептори на ангиотензин треба да се употребуваат со внимание кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори и потребно е да се следат серумскиот калиум и реналната функција (видете во делот 4.5). Доколку е неопходна употребата на еналаприл заедно со еден од гореспоменатите лекови, тие треба да се земаат со претпазливост и со постојано следење на нивото на калиумот (видете го делот 4.5).

Литиум

Комбинацијата на литиум со еналаприл, генерално, не се препорачува (видете го делот 4.5).

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

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалиемија и од намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна ренална инсуфициенција). Поради тоа, двојна блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен не се препорачува (видете ги деловите 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, смее да се спроведе само под надзор на доктор специјалист и со внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок.

АКЕ-инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори не смее да се даваат истовремено кај пациентите со дијабетична нефропатија.



Лактоза

Еналаприл Алкалоид содржи **лактоза**. Затоа пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, дефицит на Ларр-лактоза или со гликозно-галактозна малапсорбција не треба да го употребуваат овој лек.

Употреба кај деца

Има ограничено искуство за ефикасноста и за безбедноста на лекот кај хипертензивни деца помлади од 6 години, но нема искуство кај други индикации. Има ограничено искуство за фармакокинетиката на овој лек кај деца над 2-месечна возраст (видете ги деловите 4.2, 5.1 и 5.2). Еналаприл Алкалоид може да се дава кај деца единствено за терапија на хипертензија. Еналаприл Алкалоид не се препорачува за други индикации освен за хипертензија кај деца. Еналаприл Алкалоид не се препорачува за новороденчиња и за деца со гломеруларна филтрација од $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, бидејќи нема доволно податоци (видете го делот 4.2.).

Бременост

Во тек на бременост не би требало да се почнува со лекувањето со АКЕ-инхибитори. Пациентките кои планираат да забременат треба да ја заменат терапијата со АКЕ-инхибитори со други антихипертензивни лекови коишто имаат докажан безбедоносен профил во бременоста, освен во случај кога терапијата со АКЕ-инхибитори е неопходна. Откако ќе се потврди бременоста, терапијата со АКЕ-инхибитори треба веднаш да се прекине и, доколку е можно, треба да се почне со алтернативна терапија (видете ги деловите 4.3 и 4.6).

Етнички разлики

Као и останатите АКЕ-инхибитори, еналаприлот може да биде помалку ефикасен во снижувањето на крвниот притисок кај пациентите од црната раса отколку кај пациентите од другите раси, веројатно заради поголемата честота на ниско ниво на ренин кај хипертензивните пациенти од црна раса.

4.5. Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

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

Двојната блокада (на пр. со комбинирање АКЕ-инхибитор со антагонист на рецепторите на ангиотензин II или со алискирен) треба да биде ограничена на поединечно дефинирани случаи со внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок. Некои студии покажале дека кај пациентите со потврдени атеросклеротични заболувања, срцева слабост, или со дијабетес со трајно оштетување на органите, двојната блокада е поврзана со повисока фреквенција на хипотензија, синкопа, хиперкалиемија и влошување на бубрежната функција (вклучувајќи акутна ренална инсуфициенција) во споредба со користењето еден лек од блокаторите на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS). Истовремената употреба на Еналаприл Алкалоид со алискирен кај пациенти со дијабетес или со бубрежно нарушување ($\text{ГФР} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) е контраиндицирана и не се препорачува (видете ги деловите 4.3, 4.4 и 5.1).

Диуретици коишто штедат калиум, додатоци на калиум или замена за соли кои содржат калиум

Иако серумскиот калиум вообичаено останува во нормални граници, кај некои пациенти кои се лекуваат со еналаприл може да се јави хиперкалиемија. АКЕ-инхибиторите го намалуваат губењето на калиумот предизвикано од диуретици. Употребата на диуретиците кои штедат калиум (на пр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), додатоците на калиум



или замената за соли кои содржат калиум, може да доведат до значително покачување на серумскиот калиум. Треба да се внимава и кога еналаприлот се зема истовремено со други лекови што го зголемуваат нивото на серумскиот калиум, како што се триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), бидејќи познато е дека триметопримот може да делува како диуретик кој штети калиум, како што е амилоридот. Поради тоа, комбинацијата на лизиноприл со гореспоменатите лекови не се препорачува. Ако е индицирана истовремена употреба, треба да се земаат со внимание и потребно е често следење на нивото на серумскиот калиум.

(видете го делот 4.4).

Циклоспорин

Може да се појави хиперкалиемија поради истовремена употреба на АКЕ инхибитори со циклоспорин. Се препорачува следење на нивото на серумскиот калиум.

Хепарин

Може да се појави хиперкалиемија поради истовремена употреба на АКЕ -инхибитори со хепарин. Се препорачува следење на нивото на серумскиот калиум.

Диуретици (тијазидни диуретици или диуретици што штедат калиум)

Претходно лекување со високи дози диуретици може да резултира со намалување на волуменот и со ризик од хипотензија кога се започнува со терапија со еналаприл (видете го делот 4.4). Хипотензивниот ефект може да се намали со прекинување на терапијата со диуретици, со зголемување на волуменот или со внесување сол, или со започнување на терапијата со мала доза еналаприл.

Други антихипертензивни лекови

Истовремената примена на други антихипертензивни лекови може да го зголеми хипотензивниот ефект на еналаприлот. Истовремената примена на нитроглицерин со други нитрати или со други вазодилататори може уште повеќе да го намали крвниот притисок.

Литиум

Реверзibilно зголемување на концентрациите на литиум во серумот и токсичност се пријавени во текот на истовремена примена на литиум со АКЕ-инхибитори. Истовремената употреба на тијазидни диуретици може дополнително да го зголеми нивото на литиум, а со тоа и ризикот од токсичност при употреба на литиум со АКЕ-инхибитори.

Употребата на еналаприл со литиум не се препорачува, но ако комбинацијата се смета за неопходна, потребно е внимателно следење на нивото на литиумот во серумот (видете го делот 4.4).

Трициклични антидепресиви/антипсихотици/анестетици

Истовремената примена на некои анестетици, трициклични антидепресиви и антипсихотици со АКЕ-инхибитори може да предизвика понатамошно снижување на крвниот притисок (видете го делот 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) вклучувајќи селективни циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитори

Нестероидните антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) вклучувајќи селективни циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитори може да го намалат дејството на диуретиците и на



другите антихипертензивни лекови. Поради тоа, антихипертензивниот ефект на антагонистите на рецепторите на ангиотензин II или на АКЕ-инхибиторите може да биде ослабен од НСАИЛ, вклучувајќи селективни (COX-2) инхибитори. Истовремената употреба на НСАИЛ (вклучувајќи COX-2 инхибитори) и на антагонисти на рецепторите на ангиотензин II или АКЕ-инхибитори имаат адитивен ефект на зголемување на нивото на калиум во серумот и можат да предизвикаат намалување на бубрежната функција. Овие ефекти се обично реверзибилни. Ретко, може да дојде до акутна бубрежна инсуфицијенција, особено кај пациентите со нарушена бубрежна функција (како што се постари лица или дехидрирани лица, вклучувајќи ги и оние кои се на терапија со диуретици). Поради тоа, кај пациентите со нарушена бубрежна функција, комбинацијата треба да се дава со претпазливост. Потребна е соодветна хидратација кај пациентите како и мониторирање на реналната функција по иницирање на истовремената терапија и периодично потоа.

Злато

Нитритоидни реакции (симптомите опфаќаат црвенило на лицето, мачнина, повраќање и хипотензија) се појавуваат ретко кај пациентите кои се на истовремена терапија со парентерална примена на злато (натриум ауротиомалат) и со АКЕ-инхибитори вклучувајќи еналаприл.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците можат да го намалат антихипертензивниот ефект на АКЕ-инхибиторите.

Антидијабетици

Епидемиолошките студии покажале дека истовремената примена на АКЕ-инхибиторите и антидијабетиците (инсулин, орални хипогликемици) може да го зголеми ефектот на снижување на нивото на гликозата во крвта со зголемен ризик од хипогликемија. Ова се случува обично во првите недели од комбинираната терапија и кај пациенти со нарушена бубрежна функција (видете ги деловите 4.4 и 4.8).

Алкохол

Алкохолот може да го зголеми хипотензивниот ефект на АКЕ-инхибиторите.

Ацетилсалицилна киселина, тромболитици и бета-блокатори

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

Лекови што го зголемуваат ризикот од појава на ангиоедем

Истовремената употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана, бидејќи може да се зголеми ризикот од ангиоедем (видете го деловите 4.3 и 4.4).

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори со рацекадотрил, mTOR-инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) или вилдаглиптин може да доведат до зголемен ризик од појава на ангиоедем (видете го делот 4.4).

Педијатриска популација

Студии за интеракции се изведени само кај возрасни.



4.6 Бременост и доење

Бременост

АКЕ-инхибитори

Не се препорачува примена на АКЕ-инхибиторите во текот на првиот триместер од бременоста (видете го делот 4.4.). Примената на АКЕ-инхибитори во текот на вториот и на третиот триместар од бременоста е контраиндицирана (видете ги деловите 4.3. и 4.4.).

Епидемиолошките податоци што се однесуваат на ризикот од тератогено дејство на АКЕ-инхибиторите во текот на првиот триместер од бременоста не се одлучувачки, меѓутоа, дури и малку зголемен ризик не може да се исклучи. Ако примената на АКЕ-инхибитори во терапијата не е неопходна, пациентките кои планираат да забременат, би требало да ја заменат терапијата со АКЕ-инхибитори со други антихипертензивни лекови коишто имаат докажан безбедоносен профил во бременоста.

Откако ќе се утврди бременоста, лекувањето со АКЕ-инхибитори треба веднаш да се прекине и, доколку е можно, треба да се почне со алтернативна терапија.

Познато е дека примената на АКЕ-инхибиторите во текот на вториот и на третиот триместар од бременоста предизвикува хумана фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, нарушено окостување на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна инсуфициенција, хипотензија и хиперкалиемија) (видете го делот 5.3.). Олигохидрамнија кај мајката, веројатно поради намалена ренална функција на фетусот, исто така е забележана, и може да се поврзе со појавата на контрактури на екстремитетите на новороденчето, краниофацијална деформација и хипопластичен развој на белите дробови.

Доколку лекот се применува во вториот триместер од бременоста, се препорачува ултразвучен преглед на бубрежната функција и на черепот.

Новороденчињата чии мајки употребувале АКЕ-инхибитори во текот на бременоста треба внимателно да се следат заради можна појава на хипотензија (видете ги деловите 4.3. и 4.4.).

Доење

Ограничените фармакокинетски податоци покажуваат многу ниска концентрација во мајчиното млеко (видете го делот 5.2). Иако овие концентрации се клинички незначајни, употребата на Еналаприл Алкалоид за време на лактацијата не се препорачува кај предвремено родени деца и во првите неколку недели по породувањето, поради хипотетичниот ризик од кардиоваскуларни и од ренални ефекти, и поради фактот што нема доволно клиничко искуство. Во случај на постаро доенче, Еналаприл Алкалоид кај мајка која дои може да се употреби ако терапијата за мајката е неопходно и ако детето се следи за кој било негативен ефект.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

При возење моторни возила или при ракување со машини треба да се има предвид дека повремено може да се појават вртоглавица или замор (видете го делот 4.8).

4.8 Несакани дејства

Следните несакани дејства се пријавени при употреба на еналаприл во клинички студии и при постмаркетиншкото искуство.

Табела 1. Несакани дејства со еналаприл



Класификација по органски системи	Многу чести ($\geq 1/10$)	чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Не многу чести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	Многу ретки ($< 1/10\,000$)	Непозната честота (не може да се процени според расположливите податоци)
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем			Анемија (вклучувајќи и апластична и хемолитична)	Неутропенија, намалување на хемоглобинот, намалување на хематокритот, тромбоцитопенија, агранулоцитоза, депресија на коскената срцевина, панцитопенија лимфаденопатија, автоимодно заболување		
Ендокрини нарушувања						Синдром на неадекватна секреција на антидиуретичкиот хормон (SIADH)
Метаболични и нутритивни нарушувања			Хипогликемија (видете го делот 4.4)			
Психијатриски и нарушувања		Депресија	Конфузија, нервоза, несоница	Нарушување на спиењето, нарушување на сонот		
Нарушувања на нервниот систем	Вртоглавица	Главоболка, синкопа, нарушување на сетилото за вкус	Сонливост, парестезија, вертиго			
Нарушувања на сетилото за вид	Заматен вид					
Нарушувања на сетилото за слух			Тинитус			
Срцеви нарушувања		Болка во градите, нарушувања на срцевиот ритам,	Палпитации, инфаркт на миокардот или мозочен удар*, секундарно			



		ангина пекторис, тахикардија	поради изразита хипотензија кај високо ризични пациенти (видете го делот 4.4)			
Нарушувања на васкуларниот систем		Хипотензија (вклучувајќи и ортостатска хипотензија)	Ортостатска хипотензија, вцрвенување	Рејнов синдром		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Кашлица	Диспнеја	Ринореја, воспалено грло и засипнатост, бронхоспазам/астма	Пулмонални инфилтрати, ринитис, алергичен алвеолит/еозинofilна пневмонија		
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење	Дијареја, болки во стомакот,	Илеус, панкреатитис, повраќање, диспепсија, констипација, анорексија, иритација на стомакот, сува уста, пептичен улкус	Стоматитис/афтозни улцерации, глоситис	Интестинален ангиоедем	
Хепатобилијарни нарушувања				Хепатална инсуфициенција, хепатит - хепатоцелуларна или холестатска жолтица, хепатитис вклучувајќи некроза, холестаза (вклучувајќи жолтица)		
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво		Исип, хиперсензитивност/ангионевротски едем: ангионевротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот,	Дијафореза, пруритус, уртикарија, алопеција	Еритема мултиформе, Стивенс-Джонсон-ов синдром, ексфолијативен дерматитис, токсична епидермална некролиза, пемфигус,		Забележан е и комплекс симптоми кој ги опфаќа некои или сите од следните симптоми: треска, серозитис,



		глотисот, и/или ларинксот (видете го делот 4.4)		еритродерма		васкулитис, мијалгија / миозитис, артралгија /артритис, позитивни ANA, зголемено ESR, еозинофилиј а и леукоцитоза . Може да се појави и исип, фотосензити вност или други промени на кожата
Нарушувања на мускулно- скелетниот систем и на сврзното ткиво			Грчеви во мускулите			
Ренални и уринарни нарушувања			Ренална дисфункција, ренална инсуфициенциј а, протеинурија	Олигурија		
Нарушувања на репродуктивн иот систем и на градите			Импотенција	Гинекомастија		
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	Астенија	Замор	Слабост, треска			
Испитувања		Хиперкалие мија, покачување на креатининот во серумот	Покачување на уреата во крвта, хипонатриемииј а	Покачување на хепаталните ензими, покачување на билирубинот во серумот		

* Стапките на инциденција беа споредливи со оние во групата плацебо и во активната контролна група во клиничките испитувања.

Пријавување несакани дејства



Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите 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- страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9.Предозирање

Податоците за предозирање кај луѓе се ограничени. Најизразени симптоми на предозирање кои се забележани досега 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 вклучуваат циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, ренална инсуфициенција, хипервентилација, тахикардија, палпитации, брадикардија, вртоглавица, анксиозност и кашлица. Нивото на еналаприлат во серумот е 100/200 пати повисоко од вообичаено при тераписки дози отколку при земањето дози од 300 mg и од 440 mg еналаприл, соодветно.

Препорачана терапија за предозирање е интравенска инфузија со физиолошки раствор. Доколку се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во шок-позиција. Доколку е можно, може да се земе предвид терапија со инфузија на ангиотензин II и/или интравенска апликација на катехоламини. Доколку неодамна сте го зеле лекот, преземете мерки за елиминација на еналаприл малеат (на пр. емеза, гастрична лаважа, внесување апсорбенти, и натриум сулфат). Еналаприлатот, може да се отстрани со хемодијализа (видете го делот 4.4). Терапијата со пејсмајкер е назначена како терапија при отпорна брадикардија. Виталните знаци на живот, нивото на електролити и концентрациите на креатининот треба постојано да се следат.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: АКЕ-инхибитор.
АТС код: C09AA02.

Еналаприл Алкалоид (еналаприл малеат) е малеатна сол на еналаприлот, дериват од две аминокиселини, Л-аланин и Л-пролин. Ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АКЕ) е пептидил дипептидаза што ја катализира конверзијата на ангиотензин I во пресорната супстанција ангиотензин II. По апсорпцијата еналаприл се хидролизира до еналаприлат којшто ја инхибира АКЕ. Инхибицијата на АКЕ резултира со намалено ниво на ангиотензин II, што води до зголемена плазматска ренин активност (поради отстранување на негативниот фидбек на ослободување ренин) и до намалена алдостерон секреција.

АКЕ е идентичен со кининаза II. Затоа Еналаприл Алкалоид може исто така да ја блокира деградацијата на браданин – потентен вазопресорен пептид. Сепак треба да се утврди дали ова има улога во терапевтскиот ефект на лекот.

Механизам на дејство

Претпоставениот механизам со којшто дејствува Еналаприл Алкалоид е супресија на системот ренин-ангиотензин-алдостерон. Лекот Еналаприл Алкалоид има антихипертензивно дејство и кај пациентите со ниско ниво на ренин.



Фармакодинамски ефекти

Примената на еналаприл кај пациентите со хипертензија резултира со намалување на крвниот притисок и при лежење и при стоење, без да има значајно зголемување на срцевата работа.

Ретко се појавува симптоматска ортостатска хипотензија. Кај некои пациенти потребно е неколку недели да се дава лекот за да се постигне оптимален тераписки одговор. Нагло прекинување на терапијата со еналаприл нема да резултира со нагло покачување на крвниот притисок.

Ефикасна инхибиција на активноста на АКЕ вообичаено се појавува 2 до 4 часа по пероралната употреба на индивидуална доза еналаприл. Почетокот на антихипертензивното дејство обично се појавува по еден час за да се достигне врвот на активноста 4 до 6 часа по примената на лекот. Траењето на ефектот зависи од дозата. При препорачани дози, се покажало дека антихипертензивните и хемодинамските дејства може да се одржат најмалку 24 часа.

Во хемодинамски студии кај пациенти со есенцијална хипертензија, намалувањето на крвниот притисок беше придружено со намалување на периферниот артеријален отпор, со зголемување на минутниот волумен на срцето и со мала или без промена во срцевиот ритам. По примена на еналаприл се зголемува реналниот проток, а гломеруларната филтрација е непроменета. Исто така не е утврдена задршка на натриум или на вода. Сепак кај пациентите со пониска гломеруларна филтрација пред почетокот на лекувањето воочено е нејзино покачување по започнување на терапијата.

Во краткотрајни клинички студии кај дијабетичари и кај пациенти со ренално заболување утврдено е намалување на албуминуријата, излучување на IgG и тотален уринарен протеин по примената на еналаприл.

Ако еналаприл се употребува истовремено со тијазидни диуретици, ефектот врз намалување на крвниот притисок е адитивен. Еналаприл може да ја намали или да ја спречи појавата на тијазид-индуцирана хипокалиемија.

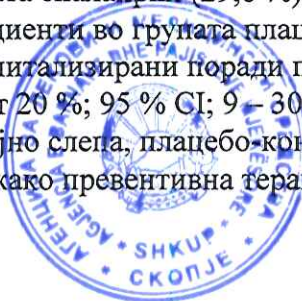
Кај пациенти со срцева слабост на терапија со дигиталис и со диуретици лекувањето со еналаприл предизвикува намалување на периферниот отпор, намалување на крвниот притисок. Минутниот волумен на срцето е зголемен, додека срцевиот ритам (кој кај пациентите со срцева слабост е обично покачен) е намален. Пулмоналниот капиларен притисок е исто така намален. Издржливоста при физичка активност и сериозноста на срцевата слабост, мерено според NYHA (New York Heart Association) критериумите, се подобри. Овие резултати се добиени и при долготрајно давање на лекот.

Кај пациенти со лесна до умерена срцева слабост еналаприлот го успорува развојот на прогресивната кардијална дилатација и слабост што е поткрепено со намалување на крајниот дијастолен и систолен левовентрикуларен волумен придружено со подобрена ејекциона фракција.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија (SOLVD испитување за превенција) испитувана е популација со асимптоматска левовентрикуларна дисфункција ($LVEF < 35\%$). 4 228 пациенти беа рандомизирани да примаат плацебо ($n = 2\ 117$) или еналаприл ($n = 2\ 111$). Во групата плацебо 818 пациенти имале срцева слабост или умреле (38,6 %) споредно со 630 во групата еналаприл (29,8 %) (намалување на ризикот: 29 %; 95 % CI; 21 – 36 %; $p < 0,001$). 518 пациенти во групата плацебо (24,5 %) и 434 во групата еналаприл (20,6 %) умреле или биле хоспитализирани поради појава или влошување на срцевата слабост (намалување на ризикот 20 %; 95 % CI; 9 – 30 %; $p < 0,001$).

Во мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија (SOLVD испитување за употреба на еналаприлот како превентивна терапија) испитувана е популација



со симптоматска конгестивна срцева слабост поради систолна дисфункција (ејекциона фракција < 35 %). 2 569 пациенти кои примале конвенционалан терапија за срцева слабост биле поделени во две групи од кои едната примала плацебо (n = 1 284), а другата еналаприл (n = 1 285). Имало 510 смртни случаи во плацебо-групата (39,7 %) споредено со 452 во групата еналаприл (35,2 %) (намалување на ризикот, 16 %; 95 % CI, 5 – 26 %; p = 0,0036). Од овие 461 се кардиоваскуларни во групата плацебо споредено со 399 во групата еналаприл (намалување на ризикот 18 %, 95 % CI, 6 – 28 %, p < 0,002). Кај нив главна причина за смрт е прогресивна срцева слабост (251 во групата плацебо, а 209 во групата еналаприл, намалување на ризикот 22 %, 95 % CI, 6 – 35 %). Помалку пациенти починале или биле хоспитализирани поради влошување на срцевата слабост (736 во групата плацебо, а 613 во групата еналаприл, намалување на ризикот 26 %; 95 % CI, 18 – 34 %; p < 0,0001). Може да се заклучи дека во студијата SOLVD кај пациентите со левовентрикуларна дисфункција еналаприлот го намалил ризикот од миокарден инфаркт за 23 % (95 % CI, 11 – 34 %; p < 0,001), а го намалил ризикот од хоспитализација поради нестабилна ангина пекторис за 20 % (95 % CI, 9 – 29 %; p < 0,001).

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

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

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти кои во анамнезата имале кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест, или дијабетес мелитус тип 2 придружено со докази за трајни оштетувања на органите. VA NEPHRON-D е студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и со дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале никаков значајно поволан ефект на бубрежните и/или на кардиоваскуларните исходи и на смртноста, а во споредба со монотерапија биле воочени зголемен ризик од хиперкалиемија, акутно оштетување на бубрези и/или хипотензија. Со обзир на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ-инхибиторе и блокатори на рецепторите на ангиотензин II.

Поради тоа, не смета истовремено да се употребуваат АКЕ-инхибитори и блокатори на рецепторите на ангиотензин II кај пациентите со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (анг. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија осмислена за испитување на ползата од додавање алискирен на стандардната терапија со АКЕ-инхибитор или со блокатор рецепторите на ангиотензин II кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронична болест на бубрезите, со кардиоваскуларна болест и/или со двете. Испитувањето било порано прекинато поради зголемениот ризик од несакан исход. Кардиоваскуларна смрт и мозочен удар биле бројчано почести во групата која примала алискирен отколку во групата која примала плацебо, а несакани настани и сериозни несакани настани од значење (хиперкалиемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку во групата која примала плацебо.

Педијатриска популација

Постојат ограничени податоци за употребата на овој лек кај хипертензивни деца на возраст до > 6 години. Испитувана е ефикасноста на еналаприл во клиничка студија на 110 хипертензивни педијатриски пациенти на возраст од 6 до 16 години со телесна тежина ≥ 20 kg и со гломеруларна филтрација > 30 ml/min/1,73 m². Пациентите со телесна тежина < 50 kg примале 0,625; 2,5 или 20 mg еналаприл дневно, а пациентите со телесна тежина ≥ 50 kg примале 1,25; 5 или 40 mg еналаприл дневно. Дозата еналаприл еднаш дневно успешно го

намалувала крвниот притисок, што зависело од дозата. Оваа ефикасност била иста во сите подгрупи (возраст, пол, раса, Танеров степен). Сепак најниските дози кои биле испитувани 0,625 mg и 1,25 mg, кои соодветствуваат со 0,02 mg/kg еднаш дневно, не покажале ефикасна антихипертензивна активност. Максималната испитувана доза е 0,58 mg/kg (до 40 mg) еднаш дневно. Несканите ефекти кои се појавиле не се разликуваат од оние што се појавуваат кај возрасните пациенти.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Оралниот еналаприл брзо се апсорбира со достигнување на максималната концентрација во серумот за еден час. Врз основа на количината излачена во урината (eng. *urinary recovery*), степенот на апсорпција на еналаприл од еналаприл малеат применет перорално е околу 60 %. Околу 60 % од лекот се апсорбира по внесувањето со орална таблета. Апсорпцијата на перорално внесениот еналаприл не зависи од присуството на храна во гастроинтестиналниот тракт.

По апсорпцијата лекот бргу се хидролизира во еналаприлат – потентен АКЕ-инхибитор. Максималната концентрација на еналаприлатот во серумот се постигнува за околу 4 часа по перорално внесување таблета еналаприл. Полувремето на акумулација на еналаприл по перорално внесување на повеќе дози е 11 часа. Кај пациенти со нормална ренална функција еквilibriumот се постигнува за 4 дена од почетокот на терапијата.

Дистрибуција

Во опсег на концентрациите коишто се терапевтски релевантни, врзувањето на еналаприлатот за серумските протеини не е повеќе од 60 %.

Биотрансформација

Освен претворањето во еналаприлат, еналаприлот не се метаболизира.

Елиминација

Екскрецијата на еналаприлатот е главно ренална. Во урината околу 40 % до дозата се излачува како еналаприлат, а околу 20 % како непроменет еналаприл.

Ренална инсуфициенција

Пациентите со ренална инсуфициенција се изложени на повисоки дози од еналаприл и еналаприлат. Кај пациенти со лесна до умерена ренална инсуфициенција (креатинин клиренс 40 – 60 ml/min) steady state AUC на еналаприл е двапати поголема отколку кај пациентите со нормална ренална функција кога се дава 5 mg еднаш дневно. Кај пациентите со тешка ренална инсуфициенција (креатинин клиренс ≤ 30 ml/min), AUC се зголемува за 8 пати. Ефективниот полуживот на еналаприл по примање повеќе дози е продолжен на овој степен на ренална инсуфициенција и времето за постигнувањето на еквilibriumот кај овие пациенти е продолжено (видете го делот 4.2.). Еналаприлатот може да се отстрани од циркулацијата со хемодијализа. Клиренсот со хемодијализа е 62 ml/min.

Деца и адолесценти

Во фармакокинетска студија со повеќе дозирања кај 40 хипертензивни машки и женски педијатриски пациенти на возраст од 2 месеци до ≤ 16 години перорално се давани 0,07 до 0,14 mg/kg еналаприл малеат дневно. Не се утврдени големи разлики во фармакокинетиката во однос на фармакокинетиката на лекот кај возрасни пациенти. Податоците укажуваат дека AUC расте со возраста (мерено доза на телесна тежина), но AUC не се зголемила кога била



мерена според телесната површина. При постигнат еквilibrium полуживотот на акумулација на еналаприлатот е 14 часа.

Лактација

По единечна доза на 20 mg еналаприл кај пет доилки измерено е 1,7 µg/l (од 0,54 до 5,9 µg/l) еналаприл 4 до 6 часа по внесот на дозата. Просечна најголема концентрација измерена е 1,7 µg/l (од 1,2 до 2,3 µg/l) која била постигната неколку пати во 24 часа. Користејќи ги овие податоци утврдено е дека доенчето би примило околу 0,16 % од дозата што ја примила мајката (приспособената доза на нејзината телесна тежина).

Кај една жена која перорално примала 10 mg еналаприл секој ден во тек од 11 месеци утврдена е појава на 2 µg/l во млекото 4 часа по дозирањето и концентрација на еналаприлатот од 0,75 µg/l околу 9 часа по внесот на дозата. Вкупното количество еналаприл во млекото за 24 часа била 1,44 µg/l, а на еналаприлат 0,63 µg/l.

Кога била дадена една доза од 5 mg кај една мајка и 10 mg кај две мајки количеството еналаприлат во млекото била немерлива (< 0,2 µg/l) 4 часа по примената доза; еналаприл во млекото не било пронајдено.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Претклинички податоци не покажуваат посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционални студии за општа фармакологија, токсичност на повторена доза, генотоксичност и канцерогениот потенцијал. Студиите за репродуктивна токсичност укажуваат дека еналаприлот нема никакво влијание врз фертилноста и врз репродуктивниот однос кај стаорците и не е тератоген. Во студија со женки стаорци кои примале еналаприл пред парењето, за време на гестацијата и на лактацијата е утврдена поголема смртност кај младенчињата. Еналаприл ја минува плацентата и се излачува во млекото. АКЕ-инхибиторите како класа се фетотоксични (предизвикувајќи повреди и смрт на фетусите) ако бидат дадени во вториот и во третиот триместар од гестацијата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Лактоза монохидрат
Магнезиум карбонат, тежок
Желатин
Кросповидон
Магнезиум стеарат



6.2 Инкомпатибилности

Нема достапни податоци за некомпатибилноста на овој лек.

6.3 Рок на употреба

Еналаприл Алкалоид 5 mg таблети: две (2) години.

Еналаприл Алкалоид 10 mg и Еналаприл Алкалоид 20 mg таблети: три (3) години.

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5 Изглед и содржина на пакувањето

Таблетите се спакувани во oPA/Al/PVC-Al блистер, секој содржи 10 таблети.
Кутијата содржи 20 таблети (2 блистера) и упатство за пациентот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек и при употреба на лекот

Нема посебни барања.

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВАТА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ Ноември, 2019

