

# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Еналаприл Лек<sup>®</sup> таблети 10 mg  
Еналаприл Лек<sup>®</sup> таблети 20 mg

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 10 mg или 20 mg еналаприл малеат.

Помошни состојки:

Една таблета од 10 mg содржи 124,6 mg лактоза монохидрат.

Една таблета од 20 mg содржи 117,8 mg лактоза монохидрат.

Останатите помошни состојки се наведени во делот 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1 Терапевтски индикации:

- третман на хипертензија
- третман на симптоматска срцева слабост
- превенција од симптоматска срцева слабост кај пациенти со асимптоматска лево вентрикуларна дисфункција (ејекциона фракција  $\leq 35\%$ ).

(Видете го делот 5.1)

### 4.2 Дозирање и начин на употреба

#### Дозирање

Храната не влијае на апсорпцијата на Еналаприл Лек таблетите.

Дозата треба да се прилагодува индивидуално со профилот на пациентот (видете го делот 4.4) и одговорот на крвниот притисок.

#### Педијатриска популација

Постојат ограничени клинички искуства за употребата на Еналаприл Лек кај хипертензивни педијатриски пациенти (видете ги деловите 4.4, 5.1, 5.2).

#### Хипертензија

Почетната доза изнесува 5 mg до максимално 20 mg во зависност од степенот на хипертензија и состојбата на пациентот (видете подолу).

Еналаприл Лек се дава еднаш на ден. При лесна хипертензија,



препорачаната почетна доза изнесува 5 до 10 mg на ден. Кај пациентите со силно активиран ренин-ангиотензин-алдостерон систем (на пр. реноваскуларна хипертензија, губиток на соли и/или хиповолемија, срцева декомпензација или сериозна хипертензија) може да дојде до прекумерно паѓање на крвниот притисок после администрирањето на почетната доза. Кај овие пациенти се препорачува почетна доза од 5 mg (или пониска) и редовна лекарска контрола.

Започнувањето на терапијата со Еналаприл Лек може да биде проследено со хиповолемија и хипотензија, кај пациенти претходно лекувани со големи дози на диуретици. Кај овие пациенти се препорачува помала почетна доза (5 mg или помалку). Доколку е возможно диуретската терапија треба да се прекине 2-3 дена пред започнувањето на терапијата со Еналаприл Лек. Потребно е редовно следење на реналната функција и серумскиот калиум.

Вообичаената доза на одржување изнесува 20 mg на ден; максималната доза на одржување изнесува 40 mg на ден.

#### Срцева слабост/ асимптоматска лево вентрикуларна дисфункција

Еналаприл Лек може да се употребува за третман на симптоматска срцева слабост обично во комбинација со диуретици и доколку е тоа соодветно, со дигиталис или бета-блокатори. Почетната доза на Еналаприл Лек кај пациенти со симптоматска срцева слабост или асимптоматска лево вентрикуларна дисфункција изнесува 2,5 mg. Администрацијата треба да биде под строга лекарска контрола за да може да се одреди почетниот ефект на крвниот притисок. Доколку не се појави симптоматска хипотензија (или после ефикасен третман на истата), после започнувањето на терапијата со Еналаприл Лек при срцева слабост, дозата треба постепено да се зголемува до вообичаената доза на одржување од 20 mg која се дава како единечна доза или поделена како две поединечни дози, во зависност од толеранцијата на пациентот. Оваа титрација на дозата се препорачува да се изврши во период од 2 до 4 недели. Максималната доза изнесува 40 mg на ден поделена во две поединечни дози.

Табела 1. Предложена титрација на дозата на Еналаприл Лек кај срцева слабост/асимптоматска лево вентрикуларна дисфункција

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



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

Крвниот притисок и бубрежната функција треба внимателно да се следат пред и по започнувањето на лекувањето со Еналаприл Лек (видете го делот 4.4), бидејќи биле пријавени хипотензија и (поретко) последователно бубрежно оштетување. Кај пациенти кои се лекуваат со диуретици, дозата треба да се намали ако е возможно пред започнување на терапијата со Еналаприл Лек. Појавата на хипотензија по почетната доза на Еналаприл Лек не значи дека хипотензијата ќе се појавува за време на хронична терапија со Еналаприл Лек, и не исклучува продолжена употреба на лекот. Серумскиот калиум и бубрежната функција исто така треба да се следат редовно.

#### Дозирање при бубрежна инсуфициенција

Генерално, интервалите помеѓу земањето на еналаприл треба да се продолжат и/или да се намали дозата.

Клиренс креатинин (CrCl) ml/min	Почетна доза mg/дневно
30 < CrCl < 80 ml/min	5-10 mg
10 < CrCl ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CrCl ≤ 10 ml/min	2,5mg во денови на дијализа*

\*Видете го делот 4.4. Еналаприл подлежи на дијализа. Дозата во денови кога пациентот не е на дијализа треба да се прилагоди во зависност од реакцијата на крвниот притисок.

#### Употреба кај постари лица

Големината на дозата треба да биде во зависност од бубрежната функција (видете го делот 4.4).

#### Употреба кај деца

Кај пациенти кои можат да голтаат таблети, дозата треба да се прилагодува индивидуално во зависност од профилот на пациентот и реакцијата на крвниот притисок. Препорачаната почетна доза изнесува 2,5 mg кај пациенти со телесна тежина од 20 до <50 kg и 5 mg кај пациенти со телесна тежина од ≥50 kg. Еналаприл Лек се дава еднаш на ден. Дозата треба да се прилагодува според потребите на пациентот до максимално 20 mg на ден 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, употребата на Еналаприл Лек не се препорачува кај новороденчиња и кај педијатриски пациенти со стапка на гломеруларна филтрација  $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .

#### Начин на употреба

Перорална употреба.

#### **4.3 Контраиндикации**

- Хиперсензитивност кон активната супстанција или кон било која помошна состојка на лекот наведени во делот 6.1 или кон било кој друг АКЕ инхибитор.
- Пациенти со ангионевротски едем во анамнезата поврзан со претходна терапија со АКЕ инхибитори.
- Наследен или идиопатски ангиоедем.
- Бременост (видете ги деловите 4.4 и 4.6).
- Истовремена употреба на Еналаприл Лек со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или бубрежни оштетувања ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), (видете ги деловите 4.5 и 5.1).

#### **4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба**

##### Симптоматска хипотензија

Симптоматската хипотензија ретко се јавува кај хипертензивни пациенти без компликации.

Кај хипертензивни пациенти кои примаат еналаприл, хипотензијата е поверојатно да се јави ако пациентот е во состојба на хиповолемија на пр. при диуретска терапија, диететска рестрикција на сол, дијализа, дијареа или повраќање (видете ги деловите 4.5 и 4.8). Симптоматска хипотензија била забележана кај пациенти со срцева слабост со или без ренално оштетување. Поголема е веројатноста од појава на симптоматска хипотензија кај пациенти со посериозен степен на срцева слабост при употреба на големи дози на  $\text{loop}$  диуретици, хипонатремија или ренална дисфункција. Кај овие пациенти, терапијата треба да се започне под медицински надзор а пациентите треба континуирано да се следат по правило при прилагодување на дозата на еналаприл и/или диуретик. Истите процедури треба да се превземат кај пациенти со исхемична срцева болест или цереброваскуларна болест, кај кои прекумерниот пад на крвниот притисок може да резултира со миокардијален инфаркт или цереброваскуларен настан.

Ако се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка положба со дигнати нозе, и ако е неопходно, треба да прими интравенска инфузија на физиолошки раствор. Минливата хипотензија не е контраиндикација за следните дози, кои обично можат да се



администрираат без проблеми, доколку постои зголемување на крвниот притисок после експанзијата на волуменот.

Кај некои пациенти со срцева слабост, кои имаат нормален или низок крвен притисок, употребата на еналаприл може да резултира со понатамошно намалување на системскиот крвен притисок. Овој ефект може да се очекува и обично не е причина за прекинување на терапијата. Доколку хипотензијата стане симптоматска, може да биде неопходно да се намали дозата и/или да се прекине употребата на диуретикот и/или еналаприл.

#### Аортна или митрална валвуларна стеноза/хипертрофична обструктивна кардиомиопатија

Како и со сите вазодилатори, АКЕ инхибиторите треба да се употребуваат со претпазливост кај пациенти со обструкција во протокот на лево вентрикуларната валвула, како и да се избегнуваат во случај на кардиоген шок и сигнификантна хемодинамска обструкција.

#### Нарушување на реналната функција

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

Реналната слабост е забележана при употреба на еналаприл и тоа најчесто кај пациенти со сериозна срцева слабост или постоечка бубрежна болест, вклучувајќи ренална артериска стеноза. Ако веднаш се препознае и соодветно се лекува, реналната слабост поврзана со терапијата со еналаприл обично е реверзибилна.

Кај некои хипертензивни пациенти без претходно манифестна ренална болест може да се појават зголемувања на уреата во крвта и серумскиот креатинин, кога се дава еналаприл истовремено со диуретик. 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 на скриена стеноза на реналната артерија (видете го делот 4.4 Реноваскуларна хипертензија).

#### Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик од појава на хипотензија и ренална инсуфициенција кога пациентите со билатерална стеноза на реналната артерија или стеноза на артеријата на бубрегот што единствено функционира се лекуваат со АКЕ инхибитори. Намалувањето на реналната функција може да се види само преку малите промени во серумскиот креатинин. Кај овие пациенти, терапијата треба да се започне под строг лекарски надзор, со мали дози, внимателна титрација и следење на реналната функција.



### Трансплантација на бубрег

Не постои искуство во однос на употребата на Еналаприл Лек кај пациенти со неодамнешна трансплантација на бубрег. Според тоа, лекувањето со Еналаприл Лек не се препорачува.

### Нарушување на хепаталната функција

Ретко, АКЕ инхибиторите се поврзуваат со појава на синдром кој започнува со холестатска жолтица или хепатитис и прогредира до фулминантна хепатална некроза и (понекогаш) смрт. Механизмот на овој синдром не е разјаснет. Кај пациентите кои примаат АКЕ инхибитори и кај кои се појавила жолтица или значајно зголемување на хепаталните ензими треба да се прекине со употребата на АКЕ инхибиторите и да се спроведе соодветен медицински мониторинг.

### Неутропенија/агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија се забележани кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори. Кај пациенти со нормална ренална функција без други фактори на компликации, ретко се појавува неутропенија. Еналаприл треба да се администрира со посебна претпазливост кај пациенти со колагено-васкуларна болест, имunosупресивна терапија, третман со алопуринол или прокаинамид или комбинација на сите овие фактори што може да предизвикаат компликација, особено ако постои претходно оштетена ренална функција. Кај некои од овие пациенти се јавиле сериозни инфекции, кои во некои случаи, не реагирале на интензивна антибиотска терапија. Доколку еналаприл се администрира кај овие пациенти, се советува периодична контрола на белите крвни зрна, и при тоа пациентите треба да се советуваат да го информираат лекарот за појава на сите знаци на инфекција.

### Хиперсензитивност/ангионевротски едем

Ангиневротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот се забележани кај пациенти кои се лекуваат со АКЕ инхибитори, вклучувајќи и Еналаприл Лек. Ова може да се појави во било кое време на лекувањето. Во такви случаи употребата на Еналаприл Лек треба да се прекине веднаш и да се воведат соодветно мониторирање за да се обезбеди целосна резолуција на симптомите пред отпуштање на пациентот. Дури и во оние случаи каде што е инволвирано само отекување на јазикот, без респираторен стрес, може да биде потребно да се пролонгира надзорот на пациентите бидејќи лекувањето со антихистаминици и кортикостероиди може да не е доволно.

Многу ретко, забележани се фаталности поради ангиоедем поврзан со ларингеален едем или едем на јазикот. Кај пациенти со инволвираност на јазикот, глотисот или ларинксот е поверојатно да доживеат обструкција на дишните патишта, особено кај оние со историја на операција на дишните патишта.





Кога едемот го зафаќа јазикот, глотисот или ларинксот со веројатност за предизвикување обструкција на дишните патишта, веднаш треба да се примени соодветна терапија која може да вклучи субкутана администрација на раствор на епинефрин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за одржување на дишните патишта.

Било пријавено дека кај пациенти од црна раса кои примаат АКЕ инхибитори, забележана е почеста појава на ангиоедем во споредба со бели пациенти.

Пациенти со ангиоедем во анамнезата кој не е поврзан со терапија со АКЕ инхибитори, можат да бидат со зголемен ризик за развивање на ангиоедем додека примаат АКЕ инхибитор (видете го делот 4.3).

Пациентите кои примаат истовремено АКЕ инхибитор и mTOR (mammalian target of rapamycin) инхибитор (пр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус) може да имаат зголемен ризик за ангиоедем (пример: отекување на дишните патишта или јазикот, со или без нарушување на дишните патишта) (видете дел 4.5).

#### Анафилактоидни реакции за време на десензитизација против инсекти со крила (Hymenoptera десензитизација)

Ретко, опасни по живот анафилактоидни реакции се појавиле кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори за време на десензитизација со отров од инсекти со крила. Овие реакции може да се избегнат со краткотраен прекин на терапијата со АКЕ инхибитор пред секоја десензитизација.

#### Анафилактоидни реакции за време на LDLафереза

Ретко кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори за време на липопротеинска афереза со мала густина (LDL) со декстран сулфат се појавиле анафилактоидни реакции опасни по живот. Овие реакции биле избегнати со привремено повлекување на терапијата со АКЕ инхибитор пред секоја афереза.

#### Пациенти на хемодијализа

Забележани се анафилактоидни реакции кај пациенти на дијализа со високо-флуксни мембрани (пр.АН 69®) истовремено лекувани со АКЕ инхибитор. Кај овие пациенти треба да се земе во предвид употребата на друг вид на мембрана на дијализа или различен тип на антихипертензивен лек.

#### Хипогликемија

Кај дијабетичари кои се лекуваат со перорални антидијабетски лекови или инсулин, и започнуваат терапија со АКЕ инхибитор, гликемичната контрола треба внимателно да се мониторира за време на првиот месец на комбинираната употреба (видете го делот 4.5).



### Кашлица

Забележана е кашлица при употребата на АКЕ инхибитори. Карактеристично, кашлицата е непродуктивна, перзистентна и се повлекува по завршувањето на терапијата. Индуцираната кашлица со АКЕ инхибитор треба да се смета за дел од диференцијалната дијагноза за кашлица.

### Операција/анестезија

Кај пациенти кои се подложени на голема операција или за време на анестезија со лекови кои предизвикуваат хипотензија, еналаприл го блокира создавањето на ангиотензин II со секундарно компензаторно ослободување на ренин. Ако се појави хипотензија за која се смета дека е поради овој механизам, таа може да се корегира со експанзија на волуменот.

### Хиперкалиемија

Забележани се зголемувања на серумскиот калиум кај некои пациенти кои се лекуваат со АКЕ инхибитори, вклучувајќи и еналаприл. Факторите на ризик од појава на хиперкалиемија вклучуваат постоење на ренална слабост, влошување на реналната функција, возраст (>70 години), дијабетес мелитус, интеркурентен настан, особено дехидратација, акутна кардијална декомпензација, метаболна ацидоза и истовремена употреба на диуретици кои штедат калиум (пр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиум суплементи или надоместоци на соли кои содржат калиум, или пак лекови поврзани со зголемување на серумскиот калиум (пр. хепарин, котримоксазол исто така познат како триметоприм/сулфаметоксазол). Употребата на калиум суплементите, диуретици кои штедат калиум или надоместоци на сол кои содржат калиум особено кај пациенти со оштетена ренална функција може да доведе до зголемување на серумскиот калиум. Хиперкалиемијата може да предизвика сериозни, понекогаш фатални аритмии. Доколку истовремената употреба на еналаприл и било кој од горе наведените лекови се смета за соодветна, истата треба да се спроведува со претпазливост и чест мониторинг на серумскиот калиум (видете дел 4.5).

### Литиум

Комбинација на литиум и еналаприл обично не се препорачува (видете го делот 4.5).

### Двојна блокада на Ренин-Ангиотензин Систем (RAS)

Постојат докази дека истовремена примена на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалиемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна инсуфициенција на бубрезите). Заради тоа, двојна блокада на RAAS со комбинирана примена на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II





рецепторите 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 специјалист и со внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок. АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори не смеат да се употребуваат истовремено кај пациентите со дијабетичка нефропатија.

#### Лактоза

Овој лек содржи лактоза монохидрат (помалку од 200mg по таблета) и затоа не смее да се користи кај пациенти со ретки вродени проблеми на галактозна интолеранција, лап лактозен дефицит или глукозо-галактозна малапсорпција.

#### Педијатриска употреба

Постои ограничено искуство во однос на ефикасноста и безбедноста кај хипертензивни деца >6 години, но не постои искуство во други индикации. Ограничени фармакокинетички податоци постојат за деца над 2 месеци (видете ги деловите 4.2, 5.1 и 5.2). Употребата на Еналаприл Лек не се препорачува кај деца во други индикации различни од хипертензија.

Употребата на Еналаприл Лек не се препорачува кај новороденчиња и кај педијатриски пациенти со стапка на гломеруларна филтрација < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> бидејќи не постојат податоци (видете го делот 4.2).

#### Бременост

Терапија со АКЕ инхибитори не треба да се почнува во текот на бременоста. Освен ако продолжувањето на терапијата со АКЕ инхибитор не се смета за есенцијална, пациентките кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативен антихипертензивен третман кој има потврден безбедносен профил во текот на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, третманот со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и да се воведат соодветна алтернативна терапија (видете ги деловите 4.3 и 4.6).

#### Етнички разлики

Како и со другите АКЕ инхибитори, енапалрил е очигледно помалку ефективен во намалување на крвниот притисок кај црни пациенти отколку кај бели пациенти, веројатно поради поголемата преваленца на нискиот ренин кај црната хипертензивна популација.

### **4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

#### Двојна блокада на Ренин-Ангиотензин Систем (RAAS) со АКЕ инхибитори, ангиотензин рецепторни антагонисти или алискирен

Податоците од клиничките испитувања покажале дека двојната блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) со комбинирана



примена на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен поврзана е со поголема зачестеност на несаканите дејства како што се хипотензија, хиперкалиемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна инсуфицијенција на бубрезите) во споредба со примена на само еден лек кој делува на RAAS (видете ги деловите 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Диуретици кои штедат калиум, препарати кои содржат калиум

АКЕ инхибиторите го намалуваат губитокот на калиум индуциран од диуретик. Диуретици кои штедат калиум (на пр. спиронолактон, триамтерен, еплеренон или амилорид), калиум суплменти или надоместоци на соли кои содржат калиум може да доведат до значајно зголемување на серумскиот калиум. Ако истовремената употреба е индицирана поради постоењето на хипокалиемија, тие треба да се користат внимателно и со редовна контрола на серумскиот калиум (видете го делот 4.4).

#### Диуретици (тијазиди или loop диуретици)

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

#### Други анти-хипертензивни лекови

Истовремената употреба со други лекови може да го потенцира хипотензивниот ефект на еналаприл. Истовремената употреба со нитроглицерин и други нитрати или други вазодилатори дополнително го намалуваат крвниот притисок.

#### Литиум

Реверзибилно зголемување во концентрацијата на серумскиот литиум и токсичноста се забележани за време на истовремена употреба на литиум со АКЕ инхибитори. Истовремена употреба на тијазидни диуретици може дополнително да го зголеми нивото на литиум, а со тоа и ризикот од токсичност при употребата 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 серумското ниво на литиум (видете го делот 4.4).

#### Трициклични антидепресиви/ антипсихотици / анестетици/ наркотици

Истовремена употреба на одредени анестетици, трициклични антидепресиви и антипсихотици со АКЕ инхибитори може да резултира со понатамошно намалување на крвниот притисок (видете го делот 4.4).





### Нестероидни анти-инфламаторни лекови (NSAIDs) вклучувајќи селективни циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитори

Нестероидните анти-инфламаторни лекови (NSAIDs) вклучувајќи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори) може да го намалат ефектот на диуретиците и други антихипертензивни лекови. Поради ова, антихипертензивниот ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти или АКЕ инхибиторите може да се намали од страна на NSAIDs вклучувајќи селективни COX-2 инхибитори.

Истовремената употреба на NSAIDs (вклучувајќи и COX-2 инхибитори) и ангиотензин II рецепторни антагонисти или АКЕ инхибитори предизвикува дополнителен ефект на зголемувањето на серумскиот калиум, што може да резултира со влошување на реналната функција. Овие ефекти се обично реверзибилни. Ретко, може да се појави акутна ренална слабост, особено кај пациенти со компромитирана ренална функција (како кај стари лица или дехидрирани пациенти, вклучувајќи ги и оние на диуретска терапија). Поради тоа, комбинацијата треба да се дава вимателно кај пациенти со компромитирана ренална функција. Потребна е соодветна хидратација кај пациентите како и мониторирање на реналната функција после иницирање на истовремена терапија, и периодично после тоа.

### Злато

Нитритоидни реакции (симптомите вклучуваат црвенило на лицето, гадење, повраќање и хипотензија) ретко се забележани кај пациенти со инјектирано злато (натриум ауротиомалат) и истовремена терапија со АКЕ инхибитор вклучувајќи еналаприл.

### Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) инхибитори

Пациентите кои земаат истовремено терапија со mTOR инхибитори (пр. темсиролиму, сиролиму, еверолиму) може да имаат зголемен ризик за ангиоедем (видете дел 4.4).

### Симпатомиметици

Симпатомиметите може да го редуцираат антихипертензивниот ефект на АКЕ инхибиторите.

### Антидијабетици

Епидемиолошките студии сугерираат дека истовремената употреба на АКЕ инхибитори и антидијабетските лекови (инсулини, перорални хипогликемични лекови) може да предизвика зголемен ефект на намалување на гликозата во крвта со ризик од хипогликемија. Овој феномен се покажало дека е поверојатно да се појави за време на првите недели на комбинираното лекување, како и кај пациенти со ренални оштетувања (видете ги деловите 4.4 и 4.8).

### Алкохол



Алкохолот го зголемува хипотензивниот ефект на АКЕ инхибиторите.

Ацетил салицилна киселина, тромболитици и бета блокери

Еналаприл може безбедно да се употреби истовремено со ацетил салицилна киселина (кардиолошка доза), тромболитици и бета-блокатори.

Котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

Пациентите кои земаат истовремено котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да имаат зголемен ризик од хиперкалемија (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Интеракциони студии се спроведени само кај возрасни.

#### **4.6 Употреба за време на бременост и доење**

Бременост

*АКЕ инхибитори:*

Употребата на Еналаприл е контраиндицирана за време на бременост (видете дел 4.3).
--

АКЕ инхибиторите може да предизвикаат фетален и неонатален морбидитет и смрт кога се даваат на бремени жени. Забележани се неколку десетици такви случаи во светската литература.

Употребата на АКЕ инхибитори за време на второто и третото тромесечие од бременоста се поврзува со оштетување на фетусот и новороденчето, вклучувајќи хипотензија, хипоплазија на черепот на новороденчето, анурија, реверзибилна или неревверзибилна слабост и смрт. Олигохидрамнија веројатно поради оштетена ренална функција на фетусот исто така е забележана; олигохидрамнијата во овие рамки се поврзува со контрактури на екстремитетите на новороденчето, краниофацијална деформација и хипопластичен развој на белите дробови. Исто така се забележани прерана зрелост, вонматерична ретардација на растот; отворен ductus arteriosus иако не е јасно дали овие се последица на изложеноста на АКЕ инхибитор. Освен тоа употребата на АКЕ инхибитори за време на првото тромесечие од бременоста се поврзува со потенцијално зголемен ризик од дефекти при раѓање.

Кога ќе се утврди бременоста, употребата на АКЕ инхибитори треба да се прекине што е можно побрзо и редовно да се следи феталниот развој. Кај жени кои планираат да забременат не смеат да се користат АКЕ инхибитори (вклучувајќи еналаприл). Кај жени кои се на возраст на забременување треба да им се објасни потенцијалниот ризик на АКЕ инхибиторите и АКЕ инхибиторите (вклучувајќи еналаприл) треба да се даваат само со внимателно советување и разгледување на индивидуалните ризици и користи.



### Доење

Ограничени фармакокинетички податоци покажале многу мали концентрации во мајчиното млеко (видете дел 5.2). Иако овие концентрации се чинеа клинички ирелевантни, употребата на еналаприл при доење не се препорачува за бебиња прерано родени и за време на првите неколку недели по раѓањето, поради хипотетичкиот ризик од кардиоваскуларни и ренални дејства и поради тоа што не постои доволно клиничко искуство. Во случај на постаро бебе употребата на еналаприл кај доилка може да се разгледа само ако ова лекување е неопходно за мајката, при што детето треба да се контролира за појава на несакани дејства.

### **4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини**

Додека се вози или кога се ракува со машини треба да се има во предвид дека понекогаш може да дојде до вртоглавица или чувство на општа слабост.

### **4.8 Несакани дејства**

Следниве несакани дејства се забележани за еналприл во текот на клиничките испитувања и во текот на пост-маркетиншкото искуство.

**Табела 3. Несакани ефекти на еналаприл**

Систем орган класа	Многу често (≥1/10)	Често (≥1/100 до <1/10)	Помалку често (≥1/1,000 до <1/100)	Ретко (≥1/10,000 до <1/1,000)	Многу ретко (<1/10,000)	Непознато (не може да се утврди од достапните податоци)
<b>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</b>			Анемија (вклучувајќи апластична и хемолитична)	Неутропенија, намалување на хемоглобинот, намалување на хематокритот, тромбоцитопенија, агранулоцитоза, депресија на коскената срж, панцитопенија, лимфаденопатија, автоимуни заболувања		
<b>Ендокрини нарушувања</b>						Синдром на несоодветна антидиуретска хормонална секреција (SIADH)
<b>Метаболни и</b>			Хипогликемија			



<b>нутритивни нарушувања</b>			(видете го делот 4.4)			
<b>Психијатриски нарушувања</b>		Депресија	Конфузија, нервоза, инсомнија	Абнормални соништа, проблеми со спиенето		
<b>Нарушувања на нервниот систем</b>	Замаеност	Главоболка, синкопа, променет вкус	Поспаност, парестезии, вртоглавица			
<b>Нарушувања на окото</b>	Замаглен вид					
<b>Нарушувања на увото и лабиринтот</b>			Тинитус			
<b>Срцеви нарушувања</b>		Болка во градите, нарушен ритам, ангина пекторис, тахикардија	Палпитации, миокарден инфаркт, или церебро- васкуларен настан*, можно како секундарна појава на прекумерна хипотензија кај високо ризични пациенти (видете дел 4.4)			
<b>Васкуларни нарушувања</b>		Хипотензија (вклучувајќи ортостатска хипотензија)	Црвенило на лице, ортостатска хипотензија	Raynaud's-ов феномен		
<b>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</b>	Кашлица	Диспнеа	Ринореа, болка во грлото и зарипнатост, bronхоспазам/ астма	Белодробни инфилтрати, ринитис, алергиски алвеолитис/ еозинофилија пневмонија		
<b>Гастро- интестинални нарушувања</b>	Мачнина	Дијареа, стомачна болка	Илеус, панкреатитис, повраќање, диспепсија, опстипација, анорексија, гастрична иритација, сува уста, пептички улцер	Стоматитис/ афтозни улцерации, глезитис	Интести- нален ангиоедем	
<b>Хепатобилијарни</b>				Хепатални		



<b>и нарушувања</b>				оштетувања, хепатитис- хепато- целуларен или холестатичен, хепатитис вклучувајќи некроза, холестаза (вклучувајќи жолтица).		
<b>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</b>		Пријавени се исип, хипер- сензитивност /ангионевротичен едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот (видете го делот 4.4)	Дијафореза, пруритус, уртикарија, алопеција	Мултиформен еритем, Stevens- Johnson-ов синдром, ексфолијативен дерматитис, токсична епидермална некролиза, пемфигус, еритродерма		Забележан е комплекс на симптоми кој може да вклучува некои или сите од следниве симптоми: треска, серозитис, васкулитис, мијалгија/миозити с, атралгија/артрити с, позитивна ANA, зголемен ESR, еозинофилија и леукоцитоза. Може да се појави и исип, фотосензитив- ност или други дерматолошки манифестации.
<b>Мускулоскелетни и, серзно-ткивни коскени нарушувања</b>			Мускулни грчеви			
<b>Ренални и уринарни нарушувања</b>			Ренална дисфункција, ренална слабост, протеинурија	Олигурија		
<b>Нарушувања на репродуктив- ниот систем и дојката</b>			Импотенција	Гинекомастија		
<b>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</b>	Астенија	Замор	Малаксаност, треска			
<b>Испитувања</b>		Хиперкалемија, зголемување на	Зголемување на уреата во	Зголемување на ензимите во		



		серумскиот креатинин	крвта, хипонатремија	црниот дроб, зголемување на серумскиот билирубин		
--	--	-------------------------	-------------------------	---	--	--

\* Степенот на инциденца бил споредлив со оној кај плацебо и активните контролни групи во клиничките студии.

#### **Пријавување на несакани дејства**

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може 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 страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

#### **4.9 Предозирање**

Податоците за предозирање кај луѓе се ограничени. Најважна манифестација на предозирање се смета дека е хипотензија, која започнува околу 6 часа по внесувањето на таблетата, проследена со инхибиција на ренин-ангиотензин системот и ступор. Симптомите кои се поврзани со предозирање со АКЕ инхибитори може да вклучуваат циркулаторен шок, електролитни пореметувања, ренална слабост, хипервентилација, тахикардија, палпитација, брадикардија, вртоглавица, анксиозност и кашлица. По внесување на 300mg и 440mg еналаприл, нивоата на серумскиот еналаприлат се 100 и 200 пати поголеми одколку после терапевтските дози на лекот.

Препорачан третман при предозирање е интравенозна инфузија на физиолошки раствор. Ако се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во шок позиција. Доколку е на располагање, соодветна е употреба на ангиотензин II инфузија и/или интравенозни катехоламини. Ако внесувањето на лекот било неодамна, треба да се превземат мерки за елиминирање на еналаприл малеат (на пр. емеза, гастрична лаважа, апсорбенти и натриум сулфат). Еналаприл може да се отстрани од системската циркулација по пат на хемодијализа (видете го делот 4.4). Пејсмејкер терапија е индицирана за брадикардија која не реагира на терапија. Виталните знаци, серумските електролити и креатининските концентрации треба постојано да се следат.

### **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

#### **5.1 Фармакодинамски својства**

##### **Фармакотерапевтска група:**

Инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим,



ATC код: C09A A02

Активната супстанција еналаприл малеат е малеатна сол на еналаприл, дериват на две аминокиселини, Л-аланин и Л-пролин. Ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АКЕ) е пептидил дипептидаза кој ја катализира конверзијата на ангиотензин I во пресорната супстанција ангиотензин II. По апсорбцијата еналаприл се хидролизира до еналаприлат, кој го инхибира плазматскиот и ткивниот АКЕ. АКЕ инхибицијата резултира со намалување на плазматскиот ангиотензин II, што доведува до зголемена плазматска ренин активност (поради отстранување на негативниот feedback на ослободување на ренин), ангиотензин I и намалување на секрецијата на алдостерон.

АКЕ е идентичен со киназа II. На овој начин, еналаприл може исто така да инхибира деградација на брадикинин, важен вазопресорен пептид. Улогата на брадикинин во терапевтскиот ефект на еналаприл сеуште не е утврдена.

#### Механизам на дејство

Иако механизмот на намалување на крвниот притисок првенствено се поврзува со супресија на ефектот на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, кој игра главна улога во контролата на крвниот притисок, еналаприл е ефикасен антихипертензивен лек дури и кај пациенти со ниско ниво на ренин.

#### Фармакодинамски ефекти

Употребата на еналаприл кај хипертензивни пациенти резултира со намалување на седечкиот и стоечкиот крвен притисок без позначајно зголемување на срцевиот ритам.

Симптоматска постурална хипотензија не е честа. Кај некои пациенти, развојот на оптимално намалување на крвниот притисок може да бара терапија во траење од неколку недели. Ненадејното прекинување на еналаприл не се поврзува со нагло покачување во крвниот притисок.

Ефикасна инхибиција на АКЕ активноста вообичаено се појавува 2-4 часа по перорална употреба на индивидуална доза на еналаприл. Појавата на антихипертензивната активност обично се забележува по еден час, со максимално намалување на крвниот притисок постигнато 4 до 6 часа по употребата на лекот. Времетраењето на ефектот зависи од дозата. При препорачани дози, антихипертензивните и хемодинамските дејства се покажало дека може да се одржат најмалку 24 часа.

Во хемодинамски студии кај пациенти со есенцијална хипертензија, намалувањето на крвниот притисок било придружено со намалување на периферната артериска отпорност и зголемување на срцевата работа, и мала или никаква промена на срцевиот ритам. Администрацијата на



еналаприл била поврзана со зголемен бубрежен проток на крв додека гломеруларната стапка на филтрација останува непроменета. Ретенција на натриум или вода не била забележана. Меѓутоа, кај пациенти со ниска стапка на гломеруларна филтрација пред терапијата, ретенцијата на натриум или вода била обично зголемена.

Во краткотрајни клинички испитувања кај дијабетичари и пациенти кои не се дијабетичари со ренална болест, било забележано намалување на албуминуријата и уринарната IgC екскреција, како и вкупните протеини во урината после употребата на еналаприл.

Ако еналаприл се употребува истовремено со тиазидни диуретици, ефектот врз намалувањето на крвниот притисок е адитивен. Еналаприл може да ја намали или да ја превентира појавата на хипокалемија индуцирана од тиазиди.

Кај пациенти со срцева слабост, лекувани со дигоксин и диуретици, терапијата со еналаприл се поврзува со намалување на перифераната отпорност и крвниот притисок. Срцевата работа се зголемува додека срцевиотритам (обично зголемен кај пациенти со срцева слабост) се намалува. Пулмонарниот капиларен притисок бил исто така намален.

Еналаприл ја подобрува толеранцијата на напор и тежината на срцевата инсуфициенција, проценети според NYHA критериумите. Овие дејства продолжуваат во текот на хроничната терапија.

Кај пациенти со блага до умерена срцева слабост, еналаприл ја забавува стапката на прогресивната срцева дилатација и застој, како што е докажано со намалувањето на крајниот-дијастолен и систолен лев вентрикуларен волумен и подобрена ејекциона фракција.

#### Двојна болкада

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 ACE инхибитор со блокатор на ангиотензин II рецептори.

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 органи. VA NEPHRON-D е студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетичка нефропатија.

Овие студии не покажале никаков значајно поволан ефект на бубрежните и/или кардиоваскуларните исход и смртност, а во споредба со монотерапија биле воочени зголемен ризик од хиперкалемија, 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 ангиотензин II рецептори.

АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептора поради тоа не смета истовремено да се употребуваат кај пациентите со дијабетичка 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 блокатор на ангиотензин II рецептор кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронична болест на бубрезите, кардиоваскуларна болест или и двете. Испитувањето било порано прекинато поради зболемениот 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 (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) били почесто забележани во групата која примала алискирен отколку во групата која примала плацебо.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Во мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо контролирана студија (SOLVD Prevention trial), биле испитувани пациенти со асимптоматска лево-вентрикуларна дисфункција ( $LVEF < 35\%$ ). 4228 пациенти биле рандомизирани да примаат плацебо ( $n=2117$ ) или еналаприл ( $n=2111$ ). Во плацебо групата, кај 818 пациенти се јавила срцева слабост или настанала смрт (38.6%) во споредба со 630 пациенти во групата на еналаприл (29.8%) (намалување на ризикот за 29%; 95 CI; 21-36%;  $p < 0.001$ ). Кај 518 пациенти од групата на плацебо (24.5%) и 434 пациенти од групата на еналаприл (20.6%) настанала смрт или биле хоспитализирани заради појава на срцева слабост или влошување на срцевата слабост (намалување на ризикот 20%; 95 CI; 9-30%;  $p < 0.001$ ).

Во мултицентрично, рандомизирано, двојно-слепо, плацебо контролирано испитување (SOLVD Treatment trial), била испитувана популација со симптоматска конгестивна срцева инсуфициенција поради систолна дисфункција (ежекциона фракција  $< 35\%$ ). 2,569 пациенти кои примале конвенционален третман за срцева инсуфициенција биле рандомизирани или на третман со плацебо ( $n=1,284$ ) или еналаприл ( $n=1,285$ ). Регистрирани се 510 смртни случаи во плацебо групата (39.7%) во споредба со 452 во еналаприл групата (35.2%) (намален ризик, 16%; 95% CI, 5-26%;  $p=0.0036$ ). Регистрирани се 461 случаи на кардиоваскуларна смрт во плацебо групата во споредба со 399 во еналаприл групата (намалување на ризикот за 18%, 95% CI, 6-28%,  $p < 0.002$ ), главно поради намалување на смртност поради прогресија на срцевата инсуфициенција (251 во плацебо групата vs 209 во еналаприл групата, намалување на ризикот за 22%, 95% CI, 6-35%). Помал број на пациенти егзистирале или



биле хоспитализирани заради влошување на срцевата инсуфициенција (736 во плацебо групата и 613 еналаприл групата; намалување на ризикот за 26%; 95% CI, 18-34%;  $p < 0.0001$ ). Свкупно во SOLVD студијата кај пациенти со лево вентрикуларна дисфункција, еналаприл го намалил ризикот од миокарден инфаркт за 23% (95% CI, 11-34%;  $p < 0.001$ ) и го намалил ризикот од хоспитализација за нестабилна ангина пекторис за 20% (95% CI, 9-29%;  $p < 0.001$ ).

#### Педијатриска популација

Постои ограничено искуство за употребата на еналаприл кај хипертензивни педијатриски пациенти > 6 години. Во клинички испитувања кои вклучувале 110 хипертензивни педијатриски пациенти од 6 до 16 години со телесна тежина  $\geq 20$  kg и стапка на гломеруларна филтрација  $> 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  пациентите со телесна тежина  $< 50$  kg примале 0,625, 2,5 или 20 mg еналаприл на ден, додека пациентите со телесна тежина  $\geq 50$  kg примале 1.25, 5 или 40 mg еналаприл на ден. Употребата на еналаприл еднаш на ден го намалила крвниот притисок зависно од дозата. Антихипертензивната ефикасност на еналаприл во зависност од дозата била конзистентна кај сите подгрупи (возраст, Тапнер состојба, етапа, пол, раса). Сепак, испитуваните ниски дози - 0,625 mg и 1.25 mg, кои одговараат на просечно 0.02 mg/kg еднаш на ден, не покажале конзистентна антихипертензивна ефикасност. Максималната доза која била испитувана изнесувала 0.58 mg/kg (до 40 mg) еднаш на ден. Профилот на негативно искуство за педијатриски пациенти не е различен од она што е забележано кај возрасни пациенти.

## **5.2 Фармакокинетски својства**

#### Апсорбција

Перорално администрираниот еналаприл брзо се апсорбира, а максималните серумски концентрации на еналаприл се постигнуваат во рамките од 1 час. Врз основа на уринарната детекција, опсегот на апсорбција на еналаприл од еналаприл таблети изнесува приближно 60%. На апсорбцијата на Еналаприл Лек не влијае присуството на храна во гастроинтестиналниот тракт.

По апсорпцијата пероралниот еналаприл брзо и екстензивно се хидролизира до еналаприлат, моќен АКЕ инхибитор. Максималните серумски нивоа на еналаприл се постигнуваат за околу 4 часа по пероралната доза на еналаприл. Ефективниот полуживот за акумулација на еналаприлат по многукратни перорални дози на еналаприл е 11 часа. Кај лица со нормална бубрежна функција, steady-state концентрации на еналаприл се постигнуваат после 4 дена третман.

#### Дистрибуција





Во рангот на концентрации кои се терапевски релевантни, врзувањето на еналаприлат за плазматските протеини не надминува 60%.

#### Биотрансформација

Освен конверзија во еналаприлат, не е забележан значаен метаболизам на еналаприл.

#### Елиминација

Еналаприлат примарно се екскретира преку бубрезите. Главните компоненти во урината се еналаприлат, на кого отпаѓа околу 40% од дозата и интактен еналаприл (околу 20% од дозата).

#### Ренално оштетување

Изложеноста на еналаприл и еналаприлат се зголемува кај пациенти со ренално оштетување. Кај пациенти со слаба до умерена ренална инсуфициенција (клиренс креатинин 40-60 ml/min) steady state AUC концентрациите на еналаприлат биле приближно два пати повисоки отколку кај пациенти со нормална ренална функција, после употреба на 5 mg еднаш на ден. При сериозно ренално оштетување (клиренс креатинин  $\leq$  30 ml/min), AUC се зголемил за приближно 8 пати. Ефективниот полуживот на еналаприлат после мултипли дози на еналаприл малеат се пролонгира на ова ниво на ренална слабост, а времето до постигнување на динамичка рамнотежа одложува (видете го делот 4.2). Еналаприлат може да се отстрани од општата циркулација по пат на хемодијализа (дијализа клиренс 62 ml/min).

#### Деца и адолесценти

Фармакокинетско испитување со мултипли дози било спроведено кај 40 хипертензивни машки и женски педијатриски пациенти на возраст од 2 месеци до  $\leq$  16 години после администрација на дневна перорална доза од 0,07 до 0,14 mg/kg на еналаприл малеат. Немало поголеми разлики во фармакокинетиката на еналаприлат кај деца во споредба со податоци во анамнезата кај возрасни. Податоците покажуваат зголемување на AUC (нормализирано на доза според телесната тежина) со поголема возраст; сепак, не е забележано зголемување на AUC кога податоците се нормализираат според телесниот површиа. Во steady-state состојба, средниот ефективен полуживот на акумулација на еналаприлат бил 14 часа.

#### Лактација

После еднократна перорална доза од 20 mg кај 5 жени после породување, просечните максимални ниво на еналаприл во млекото изнесувале 1.7 mcg/L (ранг од 0.54 до 5.9 mcg/L) 4-6 часа по дозирањето. Просечното ниво на еналаприлат изнесувало 1.7 mcg/L (ранг од 1.2 до 2.3 mcg/L); максималните нивоа се регистрирани во тек на 24 часовен период. Со користење на податоците за максималните нивоа во млекото,



пресметаниот максимален внес на кај новороденчето би изнесувал околу 0.16% од дозата кај мајката прилагодена на телесната тежина.

Жена која примала перорален еналаприл 10 mg на ден во тек на 11 месеци имала максимални нивоа на еналаприл во млекото од 2 mcg/L 4 часа по дозирањето, а максималните нивоа на еналаприл од 0.75 mcg/L се регистрирани околу 9 часа по дозирањето. Вкупната количина на еналаприл и еналаприлат одредени во млекото во тек на 24 часовен период изнесувала 1.44 mcg/L, односно 0.63 mcg/L.

Нивото на еналаприл во млекото било недетектибилно (<0.2 мцг/Л) 4 часа по земањето на доза на еналаприл од 5 mg кај една мајка и 10 mg кај две мајки; нивото на еналаприл не било одредено.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста**

Претклиничките податоци не покажуваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања за фармаколошка безбедност, токсичност на повторени дози, генотоксичност и карциногеничен потенцијал. Истражувањата за репродуктивна токсичност сугерираат дека еналаприл не делува врз фертилитетот и репродуктивноста кај стаорците, и не е тератоген. При испитување каде што женските стаорци биле третирани пред спарување, во тек на гестацијата, регистрирана е зголемена појава на смрт кај младите стаорци која се појавува за време на доење. Се покажало дека соединението ја преминува плацентата и се излачува во мајчиното млеко. Се утврдило дека АКЕ инхибиторите се фетотоксични (предизвикуваат повреда и/или смрт на фетусот) кога се даваат во второто или третото тромесечие.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

Еналаприл Лек таблети 10 mg

Натриум хидроген карбонат, лактоза монохидрат, пченкарен скроб, талк, железо оксид црвен (Е 172), магнезиум стеарат.

Еналаприл Лек таблети 20 mg

Натриум хидроген карбонат, лактоза монохидрат, пченкарен скроб, талк, железо оксид црвен (Е 172), железо оксид хидрат жолт (Е 172), магнезиум стеарат.

### **6.2 Инкомпатибилност**

Не е позната

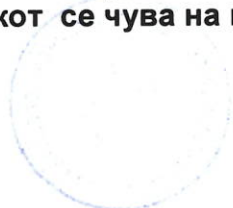
### **6.3 Рок на траење**

3 години

### **6.4. Начин на чување**

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

Лекот се чува на места недостапни за деца.





**6.5 Природа и содржина на пакувањето**

Еналаприл Лек 10 mg таблети се пакувани во AL блистери достапни во кутија од 20 (2x10)

Еналаприл Лек 20 mg таблети се пакувани во AL блистери достапни во кутија од 20 (2x10)

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Еналаприл Лек 10 mg таблети: 15-8155/13

Еналаприл Лек 20 mg таблети: 15-8156/13

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

Август 2004 година; Мај 2014 година

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Октомври 2018 година.



