

*AMK*

Предлог текст на  
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ  
НА ЛЕКОТ

**PRILENAP H 10 mg/25 mg**  
**PRILENAP HL 10 mg/12.5 mg**  
Enalapril maleat /Hydrochlorothiazide  
Таблети

**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

**PRILENAP H 10 mg / 25 mg таблети**  
**PRILENAP H 10 mg / 12.5 mg таблети**

**2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

*PRILENAP H 10 mg / 25 mg таблети*

1 таблета содржи 10 mg еналаприл малет и 25 mg хидрохлоротиазид  
Ексципиент: лактоза монохидрат

*За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1*

*PRILENAP HL 10 mg / 12.5 mg таблети*

1 таблета содржи 10 mg еналаприл малет и 12.5 mg хидрохлоротиазид  
Ексципиент: лактоза монохидрат

*За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1*

**3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**

*PRILENAP H 10 mg / 25 mg таблети*

Округла, благо конвексна таблета, бела до скоро бела боја, со втисната разделна линија на едната страна.

*PRILENAP HL 10 mg / 12.5 mg таблети*

Округла, таблета, со бела до скоро бела боја.

**4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**

**4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ**

Prilenap H и Prilenap HL се индицирани во лекување на блага до умерена хипертензија кај пациенти кои се стабилизирани на терапија со поединечните активни компоненти на лековите, дадени во истиот однос.

**4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА**



*[Signature]*  
1

## Дозирање

Дозата на Prilenap H и Prilenap HL се одредува првенствено според искуството со компонентата еналаприл кој е составен дел на лекот.

## **Возрасни**

### *Есенцијална хипертензија:*

Вообичаеното дозирање е една таблета на ден. Доколку е потребно дозирањето може да се зголеми на две таблети еднаш на ден.

### *Претходна терапија со диуретици*

По иницијална доза на Prilenap H и Prilenap HL, може да се појави симптоматска хипотензија, повеќе кај пациенти кои изгубиле доста течности и/или соли, како резултат на претходна диуретска терапија. Ако е возможно, терапијата со диуретици треба да се прекине 2-3 дена пред да се започне со терапија со Prilenap H и Prilenap HL.

### *Дозирање кај пациенти со бубрежна инсуфициенција:*

Тиазидите не се соодветни диуретици за пациенти со бубрежна инсуфициенција и не се ефикасни кај пациенти со креатинин клиренс од или под 30 ml/мин (т.е. умерена или тешка бубрежна инсуфициенција).

Кај пациенти со креатинин клиренс повеќе од 30 и помалку од 80 ml/мин, Prilenap H и Prilenap HL може да се употребуваат, но после титрација на индивидуалните компоненти.

### *Постари лица*

Во клиничките студии, ефикасноста и подносливоста на еналаприл малеат и хидрохлоротиазид употребени истовремено, биле слични и за постари и за помлади хипертензивни пациенти.

## **Деца**

Безбедноста и ефикасноста кај деца не е доволно испитана.

## Начин на примена

Перорално.

## **4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ**

- Преосетливост на активните супстанции или на било помошна состојка на лекот наведени во делот 6.1.
- Тешко оштетување на реналната функција (креатинин клиренс < 30 ml/min)
- Анурија
- Анамнеза за ангиоедем поврзан со претходна примена на АКЕ инхибитори.
- Херeditарен или идиопатски ангиоедем.
- Преосетливост на деривати на сулфонамиди.
- Втор или трет триместер од бременоста (видете ги деловите 4.4 и 4.6)
- Тешко оштетување на црнодробната функција
- Стеноза на реналните артерии



- Истовремената употреба на Prilenap H и Prilenap HL со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес или оштетување на реналната функција ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) (видети ги деловите 4.5. и 5.1)

#### **4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ**

##### **Еналаприл малеат-хидрохлоротиазид**

###### Хипотензија и електролитен/флуиден дисбаланс

Симптоматска хипотензија ретко може да се јави кај пациенти со некомплицирана хипертензија. Ова почесто се јавува кај пациентите со хипертензија кои имаат дисбаланс на течности или на електролити како последица на претходна терапија со диуретици, диети са намалено внесување на соли, дијализа, дијареа или повраќање, или кои имаат тешка ренин зависна хипертензија (видете ги деловите 4.5 и 4.8). Кај овие пациенти потребно е да се врши редовна проверка на серумските електролити на соодветни интервали. Неопходна е особена претпазливост кај пациентите со исхемична срцева болест или цереброваскуларна болест, бидејќи прекумерното снижување на крвниот притисок може да доведе до инфаркт на миокардот или цереброваскуларен инсулт. Кај хипертензивните пациенти со срцева слабост, со или без придружна ренална инсуфициенција, забележана е симптоматска хипотензија. Ова почесто може да се јави кај пациентите со потежок степен на срцева слабост, како последица на употреба на викоси дози на диуретици на Хенлеовата петелка, хипонатремија 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 диуретикот. Слично треба да се постапи и кај пациентите со исхемична срцева болест или цереброваскуларна болест, бидејќи прекумерното снижување на крвниот притисок може да доведе до инфаркт на миокардот или цереброваскуларен инсулт.

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

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

###### Нарушена ренална функција

Бубрежна инсуфициенција поврзано со еналаприл, е пријавена главно, кај пациенти со тешка срцева слабост или основна бубрежна болест, вклучувајќи ренална артериска стеноза. Ако се открие веднаш и се третира соодветно, реналната инсуфициенција поврзана со терапија со еналаприл обично е реверзибилна.



Prilenap H и Prilenap HL не треба да се даваат на пациенти со ренална инсуфициенција (креатинин клиренс помал од 80 ml/min и поголем од 30 ml/min) се додека со постепено зголемување на еналаприл не се достигне дозата со која е се застапен во комбинираниот лек (видете го делот 4.2).

Кај некои хипертензивни пациенти, без претходно симптоматско бубрежно заболување, при истовремена употреба на еналаприл со диуретици, се јавиле покачувања на уреата во крвта и серумскиот креатинин (видете Посебни предупредувања и мерки на претпазливост, Еналаприл малеат, Нарушена ренална функција; Хидрохлоротиазид, Нарушена ренална функција во делот 4.4). Доколку ова се појави, терапијата со Приленап треба да се прекине. Ова почесто се јавува кај пациентите со претходно постоење на оштетување на бубрежната функција (видете Посебни предупредувања и мерки на претпазливост, Еналаприл малеат, Нарушена ренална функција во делот 4.4).

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

Постојат докази дека истовремена употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецептори или алискирен го зголемуваат ризикот од хипотензија, хиперкалемија и 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 лекар специјалист и со внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок.

Кај пациентите со дијабетична нефропатија, АКЕ-инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори не треба да се применуваат истовремено.

#### Хиперкалемија

Комбинација на еналаприл со ниска доза на диуретик не ја исклучува појавата на хиперкалемија (видете Посебни предупредувања и мерки на претпазливост, Еналаприл малеат, Хиперкалемија во делот 4.4).

#### Литиум

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

#### Лактоза

Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Ларр лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорбција не може да го употребуваат овој лек.

#### Употреба кај деца

Безбедноста и ефикасноста кај деца не е доволно испитана.

#### Еналаприл малеат

#### 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 опструкција на одводниот тракт на левата комора, и да се одбегнуваат во случаи на кардиоген шок и значителна хемодинамична опструкција.



### Нарушена ренална функција

Бубрежна инсуфициенција поврзано со еналаприл, е пријавена главно, кај пациенти со тешка срцева слабост или ако веќе постои бубрежна болест, вклучувајќи ренална артериска стеноза. Ако се открие веднаш и се третира соодветно, реналната инсуфициенција поврзана со терапија со еналаприл обично е реверзибилна.

### Реноваскуларна хипертензија

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

### Пациенти на хемодијализа

Употребата на еналаприл не е индицирала од пациентите кои имаат потреба од дијализа поради бубрежна инсуфициенција. Анафилактоидни реакции се забележани кај пациенти кои биле на дијализа со високо-пропустливи мембрани (на пример АН 69®) и истовремено се лекувани со АКЕ инхибитори. Кај овие пациенти треба да се препорача употреба на друг тип на мембрана или друг вид на антихипертензивен лек.

### Трансплатација на бубрези

Нема искуства за примена на еналаприл кај пациенти со неодамна извршена трансплатација на бубрег, така што не треба да се применува кај овие пациенти.

### Хепатална инсуфициенција

Ретко, АСЕ инхибиторите биле поврзани со синдромот кој почнува со холестатска жолтица или хепатитис и прогредира до фулминантна некроза и (понекогаш) со 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 хепатичките ензими треба да прекине примената на овој лек и треба да бидат под соодветен медицински надзор (видете Посебни предупредувања и мерки на претпазливост, Хидрохлоротиазид, Болести на црниот дроб во делот 4.4).

### Неутропенија/агранулоцитоза

Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија се забележани кај пациентите кои примале АКЕ инхибитори. Кај пациенти со нормална бубрежна функција и без други компликации, неутропенија се јавува 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, која 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 кој било знак на инфекција.



### Хиперкалиемија

Зголемени вредности на калиум во серумот се забележени кај некои пациенти лекувани со АКЕ инхибитори, вклучувајќи и еналаприл. Ризичните фактори за појава на хиперкалиемија вклучуваат ренална инсуфициенција, влошена ренална функција, возраст ( $>70$  години), дијабетес мелитус, разни други состојби на пример дехидрирање, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза и истовремена употреба на диуретици кои штедат калиум (на пр. спиронолактон, еплеренон, триамтерин или амилорид), додатоци на калиум или замена за калиум, или пациенти кои земаат други лекови чија употреба доведува до зголемени концентрации на калиумот во серумот (нпр. хепарин). Употребата на додатоци со калиум, диуретици кои штедат калиум, или соли кои содржат калиум, особено кај пациентите со нарушена ренална функција може да допринесе за значително зголемување на нивото на калиум. Хиперкалиемијата може да предизвика сериозни, понекогаш фатални аритмии. 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 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост, Еналаприл малеат- Хидрохлоротиазид, Хиперкалиемија; Хидрохлоротиазид, Метаболни и ендокрини ефекти во деловите 4.4. и 4.5).

### Пациенти со дијабетес

На пациентите со дијабете кои се лекуваат со орални антидијабетици или инсулин пред започнување на лекувањето со АКЕ инхибитори треба да им се каже да внимаваат на хипогликемијата, особено за време на првите месеци од употребата на двата лека заедно (видете Посебни предупредувања и мерки на претпазливост, Хидрохлоротиазид, Метаболни и ендокрини ефекти во деловите 4.4. и 4.5).

### Хиперсензитивност/ангионевротски едем

Ангиневротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот глотисот и/или ларинксот се јавува кај пациенти за време на терапијата со АКЕ-инхибитори, вклучувајќи го и еналаприл малеат. Ова може да се случи во било кое време во текот на терапијата. Во вакви случаи примената на Приленап 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 јавува само на јазик, без респираторен дистрес, потребно е подолго следење на пациентот, бидејќи лекувањето со антихистаминици и 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 која вклучува примена на поткожен раствор на епинефрин 1:1000 (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 црна раса кои примаат АКЕ-инхибитори во споредба со пациентите од белата раса. Сепак, се чини дека пациентите од црната раса генерално имаат поголем ризик за



ангиоедем.

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

#### Анафилактоидни реакции во тек на десензибилизација од Hymenoptera

Ретко кај пациенти кои примаат АКЕ-инхибитори во тек на десензибилизација со отров од хименоптера (на пример отров од пчела или оса) 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.

#### Кашлица

Кашлица е забележана при употреба на АКЕ-инхибитори. Карактеристична е непродуктивна, перзистентна кашлица која се повлекува по прекин на терапијата. При диференцијална дијагноза на кашлица треба да се земе во 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 кои предизвикуваат хипотензија, еналаприлот може да го блокира формирањето на ангиотензин II кое секундарно води до компензаторно ослободување на ренин. Доколку се јави хипотензија како резултат на овој механизам, таа може да се корегира со волуменот на течностите во организмот (видете го делот 4.5).

#### Бременост

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

#### Етнички разлики

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

#### Хидрохлоротиазид



### Нарушена ренална функција

Кај пациенти со нарушена ренална функција, тиазидите може да не се соодветни диуретици и тие не се ефективни при вредности на креатинин клиренсот од 30 ml/min или помали (т.е. умерена или тешка ренална инсуфициенција) (видете и деловите 4.2. и Посебни предупредувања и мерки на претпазливост, Еналаприл малеат-Хидрохлоротиазид, Нарушена ренална функција; Еналаприл малеат, Нарушена ренална функција; во делот 4.4).

Prilenap H и Prilenap HL не треба да се даваат на пациенти со ренална инсуфициенција (креатинин клиренс помал или еднаков на 80 ml/min) се додека со постепено зголемување на индивидуалните компоненти на лекот не се достигне дозата со која тие се застапени во комбинираниот лек.

### Болести на црниот дроб

Потребна е претпазливост при употреба на тиазидите кај пациенти со нарушена хепатална функција или прогресивна црнодробна болест, бидејќи минимални промени во водениот и електролитниот баланс може да доведат до појава на хепатична кома (видете го делот 4.3).

(видете Посебни предупредувања и мерки на претпазливост, Еналаприл малеат, Хепатална инсуфициенција во делот 4.4).

### Метаболни и ендокрини ефекти

Терапијата со тиазиди може да ја наруши толеранцијата на гликоза. Може да биде неопходно приспособување на дозата на антидијабетичните лекови, вклучувајќи го и инсулинот.

(видете Посебни предупредувања и мерки на претпазливост, Еналаприл малеат, Хипогликемија во делот 4.4).

При терапија со тиазидни диуретици можно е зголемување на нивото на холестерол и триглицериди; како и да е, минимални или никакви ефекти се забележани при доза од 12,5 мг хидрохлоротиазид. Освен тоа во клиничките студии со 6 мг хидрохлоротиазид не биле забележани клинички значителни ефекти на глукозата, холестеролот, триглицеридите, натриумот, магнезиумот или калиумот.

Тиазидите можат да ја намалат уринарната екскреција на калциум и да предизвикаат интермитентно и мало покачување на серумскиот калциум во отсуство на познати нарушувања на метаболизмот на калциумот. Значајна хиперкалцемија може да биде доказ за латентен хиперпаратиреоидизам. Примената на тиазиди треба да се прекине пред да се испитува паратиroidната функција.

Терапијата со тиазид може да предизвика хиперурикемија и/или гихт кај некои пациенти. Овој ефект на хиперурикемија најчесто е поврзан со дозирањето. Еналаприлот може да го зголеми нивото на урична киселина во урината и со тоа да го намали хиперурикемичниот ефект на хидрохлоротиазидот.

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

Тиазидите (вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот) може да предизвикаат дисбаланс на течностите или пак електролитен дисбаланс (хипокалемија, хипонатраемија и



хипохлоремична алкалоза). Предупредувачки знаци за дисбаланс на течностите или електролитен дисбаланс се ксеростомија, жед, слабост, летаргија, сонливост, вознемиреност, болки во мускулите или грчеви, мускулен замор, хипотензија, олигурија, тахикардија и гастроинтестинални нарушувања како што се мачнина и повраќање.

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

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

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

#### Антидопинг тест

Хидрохлортиазидот кој е содржан во овој лек може да предизвика позитивен аналитички резултат на антидопинг тест.

#### Преосетливост

Кај пациенти, со или без анамнеза за алергија или бронхијална астма, кои примаат тиазиди може да се јават реакции на преосетливост. За време на употребата на тиазиди забележана е егзацербација или активација на системски лупус еритематозус.

Поради присуството на лактоза, пациентите кои боледуваат од ретко наследно заболување на неподносливост на галактоза, Lapp laktazen дефицит или лоша глюкозно-галактозна апсорбција, не смеат да го земаат овој лек.

*Ве молиме да се посоветуваат со лекар и тогаш кога горенаведените укажувања се однесувале на вас, било кога во минатото.*

## **4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ**

### Еналаприл малеат-хидрохлоротиазид

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

Двојната блокада (на пример, со комбинирање на АКЕ инхибитор со антагонист на ангиотензин II рецептори 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 пациенти со потврдени атеросклеротични заболувања, срцева слабост, или со дијабетес со трајно оштетување на органи, двојната блокада е поврзана со повисока фреквенција на хипотензија, синкопа, хиперкалемија и влошување на бубрежната функција (вклучувајќи акутна ренална инсуфициенција) во споредба да се користи еден лек од блокаторите на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS). Истовремената употреба на Приленап со алискирен кај



пациенти со дијабетес или со бубрежно нарушување (ГФР <60ml / min / 1.73m<sup>2</sup>) е контраиндицирана и не се препорачува кај други пациенти (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

#### Други антихипертензивни лекови

Истовремена примена на други антихипертензивни лекова може го зголеми хипотензивниот ефект на еналаприл и хидрохлортиазид. Истовремена примена на нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може уште повеќе да го намали крвниот притисок.

#### Литиум

Реверзибилно зголемување на концентрациите на литиум во серумот и токсичност, пријавени се во текот на истовремена примена на литиум со АКЕ инхибитори. Диуретиците и АКЕ-инхибиторите ја зголемуваат концентрацијата на литиумот и го зголемуваат ризикот од неговата токсичност;

Употребата на Prilenap H и Prilenap HL со литиум заради тоа не се препорачува, потребно е внимателно следење на нивото на литиумот во серумот, ако се покаже дека примената на оваа комбинација е неопходна (видете го делот 4.4).

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

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) вклучувајќи селективни циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитори може да го намалат дејството на диуретиците и другите антихипертензивни лекови. Поради тоа, антихипертензивниот ефект на антагонистите на ангиотензин II рецепторите, АКЕ инхибиторите или диуретиците може да биде ослабен од НСАИЛ вклучувајќи селективни (COX-2) инхибитори.

Истовремена употреба на НСАИЛ (вклучувајќи COX-2 инхибитори) и антагонисти на ангиотензин II рецепторите, АКЕ инхибитори или диуретици 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.

#### Еналаприл малеат

##### Диуретици кои штедат калиум или додатоци на калиум,

АКЕ инхибиторите го намалуваат губењето на калиумот предизвикано од диуретици. Диуретиците кои штедат калиум (како спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид) додатоци на калиум или замена за сол која содржи калиум може да доведат до значително покачување на серумскиот калиум. Ако истовремена употреба е неопходна поради хипокалемијата, тие треба да се употребуваат со внимание и со често контролирање на серумскиот калиум (видете го делот 4.4).



#### Диуретици (тиазидни или диуретици кои штедат калиум)

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

#### Трициклични антидепресиви/антипсихотици/анестетици

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

#### Препарати на злато

Нитритоидни реакции (симптомите опфаќаат црвенило на лицето, мачнина, повраќање и хипотензија) се јавуваат 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 (видете го делот 4.5).

#### Алкохол

Алкохолот може да го зголеми хипотензивниот ефект на АКЕ-инхибиторите (видете го делот 4.5).

#### 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 гликоза 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 4.5 и 4.8).

#### Ацетилсалицилна киселина, тромболитици и бета-блокатори

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

#### Хидрохлоротиазид

##### Недеполаризирачки мускулни релаксанти

Тиазидите можат да ја зголемат осетливоста на тубокурарин.

#### Алкохол, барбитурати и опиоидни аналгетици

Може да дојде до потенцирање на ортостатската хипотензија (видете го делот 4.5).

#### Антидијабетични лекови (орални лекови или инсулин)

Може да биде потребно приспособување на дозирањето на антидијабетичните лекови (видете го делот 4.8).

#### Холестирамин и колестипол смоли



Апсорпцијата на хидрохлоротиазидот е намалена во присуство на смолите со анјонска размена.

Единечни дози на смолите холестирамин или холестипол ја редуцираат апсорпцијата на хидрохлоротиазид од гастроинтестиналниот тракт за 85% односно 43%.

Продолжување на QT интервалот (напр. квинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол). Зголемен ризик од Torsades de pointes.

Кардиотонични гликозиди:

Хипокалиемијата може да ја зголеми осетливоста или реакцијата на срцето кон токсичното

дејство на дигиталисот (на пр. зголемена вентрикуларна иритабилност).

Кортикостероиди, АСТН

Зголемено губење на електролити, особено хипокалемија.

Калиуретични диуретици (на пр. фуросемид), карбеноксолон или злоупотреба на лактиви

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

Пресорни амини (на пример норадреналин)

Дејството на пресорните амини може да биде намалено (видете го делот 4.5).

Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)

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

## **4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА 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 третиот триместер од бременоста е контраиндицирана (видете ги деловите 4.3. и 4.4.

Епидемиолошките податоци кои се однесуваат на ризикот од тератогено дејство на АКЕ инхибиторите во тек 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 бременост, би требало да ја заменат терапијата со АКЕ инхибитори со други антихипертензивни лекови, кои имаат докажан безбедоносен профил во бременост.

По утврдувањето на бременост, лекувањето со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине, и доколку е можно, да се почне со алтернативна терапија.

Познато е дека примената на АКЕ инхибиторите во текот на вториот и третиот триместер од бременоста предизвикува хумана фетотоксичност (намалена



бубрежна функција, олигохидрамнион, нарушено окостување на лобањата) и неонатална токсичност (бубрежна инсуфициенција, хипотензија и хиперкалиемија) (видете го делот 5.3.).

Доколку лекот се применува во вториот триместер од бременоста, се препорачува ултразвучен преглед на бубрежната функција и черепот. Новороденчињата чии мајки употребувале АКЕ инхибитори во текот на бременоста внимателни треба да се следат заради можна појава на хипотензија (видете ги деловите 4.3. и 4.4.).

#### *Хидрохлортиазид*

Ограничени се искуствата за примена на хидрохлортиазид во текот на бременоста, особено во текот на првиот триместер на бременоста. Испитувањата на животни се недоволни.

Хидрохлортиазид ја минува плацентата. На основа на фармаколошкиот механизам на дејствување, примена на хидрохлортиазид во текот на вториот и третиот триместер на бременост може да ја загрози фето-плацентарната перфузија, и може да предизвика фетотоксични и неонатални ефекти, како што се: иктерус, нарушена равнотежа на електролитите и тромбоцитопенија.

Доколку нема поволно дејствување на самиот тек на болеста, хидрохлортиазид не треба да се применува за лекување едеми и хипертензија во бременоста или прееклампсија, заради ризикот од намалувањето на волуменот на плазмата и хипоперфузија на плацентата.

Хидрохлортиазид не треба да се применува за лекување на есенцијална хипертензија кај трудници, освен во ретки случаи кога не може да се примени ниеден друг лек.

#### Доење

##### *Еналаприл*

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

##### *Хидрохлортиазид*

Хидрохлортиазидот се излучува во мајчиното млеко во мали количини. Тиазидите во високи дози предизвикуваат интензивна диуреза која може да го инхибира стварањето млеко. Употреба на лекот Приленап во текот на доењето не се препорачува. Доколку лекот Приленап се користи во текот на доењето, дозите треба да бидат колку е можно пониски.

## **4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ**

При возење моторни возила или ракување со машини треба да се има предвид



дека повремено може да се јават вртоглавица или замор (видете го делот 4.8).

#### 4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Еналаприл/ хидрохлортиазид обично добро се поднесуваат. Во клиничките студии, несаканите дејства обично биле благи и минливи, и во најголем број случаи не е потребно прекинување на терапијата.

Најчестите несакани дејства пријавени за време на клиничка студија со еналаприл / хидрохлортиазид биле главоболка и кашлица. Следните несакани ефекти се пријавени за еналаприл /хидрохлортиазид, еналаприл сам или хидрохлортиазид сам или во текот на клиничките студии или пуштање на лекот во промет.

**Табела 1. Несакани дејства со еналаприл/хидрохлортиазид**

| Класификација по органски системи     | Многу чести ( $\geq 1/10$ ) | Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )                                                     | Помалку чести ( $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$ )                                    | Ретки ( $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$ )                                                                                                                                                                  | Многу ретки ( $< 1/10,000$ )          | Непознато (не може да се процени според расположивите податоци)     |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Нарушувања на крвта и лимфниот систем |                             |                                                                                        | анемија (вклучувајќи апластична и хемолитична)                                   | неутропенија, намалување на хемоглобинот, намалување на хематокритот, тромбоцитопенија, агранулоцитоза, депресија на коскената срцевина, леукопенија, панцитопенија лимфаденопатија, автоимono заболување |                                       |                                                                     |
| Ендокрини нарушувања                  |                             |                                                                                        |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                           |                                       | Синдром на неадекватна секреција на антидиуретичкиот хормон (SIADH) |
| Метаболни и нутритивни нарушувања     |                             | хипокалемија, покачување на холестеролот, покачување на триглицеридите, хиперурикемија | хипогликемија (видете го делот 4.4) , хипо-магнезијемија, гихт **                | покачување на гликозата во крвта                                                                                                                                                                          | Хипер-калцемија (видете го делот 4.4) |                                                                     |
| Нарушувања на нервен систем           |                             | главоболка, депресија, синкопа, нарушувања на вкусот                                   | конфузија, сонливост, несоница, нервоза, парестезија, вертиго, намалено либидо** | нарушувања на спиењето, нарушувања на сонот, пареза (која се должи на хипокалиемија                                                                                                                       |                                       |                                                                     |
| Нарушувања на видот                   | Заматен вид                 |                                                                                        |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                           |                                       |                                                                     |
| Нарушувања на слухот и                |                             |                                                                                        |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                           |                                       |                                                                     |



|                                                     |             |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                 |                        |                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| лабиринтот                                          |             |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                 |                        |                                                                                                                                                                                                             |
| Кардио-васкуларни нарушувања                        | вртоглавица | хипотензија, ортостатска хипотензија, нарушувања на срцевиот ритам, ангина пекторис, тахикардија                                                                    | зацрвенување, палпитации, инфаркт на миокардот или мозочен удар*, секундарно поради изразита хипотензија кај високо ризични пациенти (видете го делот 4.4) | Raynaud-ов синдром                                                                                                                                                                              |                        |                                                                                                                                                                                                             |
| Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања | кашлица     | диспнеа                                                                                                                                                             | ринореа, воспалено грло и засипнатост, бронхоспазам /астма                                                                                                 | Пулмонални инфилтрати, респираторен дистрес (вклучувајќи пневмонија и белодробен едем), ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмонија                                                        |                        |                                                                                                                                                                                                             |
| Гастроинтестинални нарушувања                       | гадење      | диареја, болки во стомакот                                                                                                                                          | илеус, панкреатитис, повраќање, диспепсија, опстипација, анорексија, иритација на стомакот, сува уста, пептичен улкус, флатуленција**                      | стоматитис/афтозни улцерации, глоситис                                                                                                                                                          | интестинален ангиоедем |                                                                                                                                                                                                             |
| Хепатобилијарни нарушувања                          |             |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                            | хепатална инсуфициенција, хепатална некроза (може да биде фатална), хепатит – хепато-целуларна или холестатска жолтица, холециститис (особено кај пациенти со претходно постоечка холелитијаза) |                        |                                                                                                                                                                                                             |
| Нарушувања на кожата и поткожното ткиво             |             | исип (егзантем) хиперсензитивност/ангионевротски едем: ангионевротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотис, и/или ларинкс (видете го делот 4.4), | диафореза, пруритус, уртикарија, алопеција                                                                                                                 | еритема мултиформе, Стивен-Џонсон-ов синдром, ексфолијативен дерматитис, токсична епидермална некролиза, пурпура, кутан лупус еритоматозус, еритродерма, пемфигус                               |                        | Забележан е и комплекс од симптоми кој опфаќа некои или сите од следните симптоми: треска, серозитис, васкулитис, мијалгија / лиозитис, артралгија / артритис, позитивна АНА, зголемено ESR, еозинофилија и |



|                                                                    |          |                                                               |                                                                       |                                                                                       |  |                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    |          |                                                               |                                                                       |                                                                                       |  | леукоцитоза.<br>Можат да се јават<br>и исип, фото-<br>сензитивност или<br>други промени на<br>кожата. |
| Мускулоскелетни<br>нарушувања и<br>нарушувања на<br>сврзното ткиво |          | грчеви во<br>мускулите †                                      | артралгија**                                                          |                                                                                       |  |                                                                                                       |
| Ренални и<br>уринарни<br>нарушувања                                |          |                                                               | ренална<br>дисфункција,<br>ренална<br>инсуфициенција,<br>протеинурија | олигурија,<br>интерстицијален<br>нефритис                                             |  |                                                                                                       |
| Нарушувања на<br>репродуктивниот<br>систем и градите               |          |                                                               | импотенција                                                           | гинекомастија                                                                         |  |                                                                                                       |
| Општи<br>нарушувања и<br>нарушувања на<br>местото на<br>апликација | астенија | Градна болка,<br>замор                                        | слабост, треска                                                       |                                                                                       |  |                                                                                                       |
| Испитувања                                                         |          | хиперкалиемија,<br>покачување на<br>креатининот во<br>серумот | покачување на<br>уреата во крвта,<br>хипонатриемија                   | Покачување на<br>хепаталните<br>ензими,<br>покачување на<br>билирубинот во<br>серумот |  |                                                                                                       |

\* Инциденцата на јавување била компарабилна со онаа во плацебо групата и активната контролна група во клиничките испитувања.

\*\* се јавуваат само со дози на хидрохлоротиазид 12,5 mg и 25 mg

† Фреквенцијата на грчеви во мускулите како честа се однесува на дози на хидрохлоротиазид од 12,5 mg и 25 mg, додека, фреквенцијата на настанот како помалку честа се однесува на хидрохлоротиазид во дози до 6 mg.

#### 4.9. Предозирање

Не се достапни посебни информации за третманот на предозирање со фиксна комбинација на еналаприл и хидрохлоротиазид. Третманот е симптоматски и супортивен. Терапијата со Приленап треба да се прекине и пациентот внимателно да се опсервира. Првите мерки вклучуваат емеца, администрација на активен јаглен и администрација на лаксативи доколку ингестијата е неодамнешно и корекција на дехидратацијата, електролитниот дисбаланс и хипотензијата со потврдени процедури.

##### Еналаприл малеат

Најразени симптоми на предозирање кои се забележани до сега се хипотензија што започнува по околу шест часа од земање на таблетата, со истовремена блокада на ренин-ангиотензин системот и ступор. Симптомите поврзани со предозирање од АКЕ инхибитори можат да вклучат циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, ренална инсуфициенција, хипервентилагаа, тахикардија, палпитации, брадикардија, вртоглавица, анксиозност и кашлица. Нивото на еналаприлат во серум е 100-и 200 - пати повисоко од вообичаено при



терапевски дози отколку при земањето на дози од 300 мг, односно 440 мг еналаприл малеат.

Препорачан третман за предозирање е интравенска инфузија со физиолошки раствор. Доколку се појави хипотензија пациентот треба да се постави во шок позиција. Доколку е можно, третман со инфузија на ангиотензин и/или интравенска администрација на катехоламини може да се земе во предвид. Доколку внесувањето на лекот е неодамнешно, преземете мерки се за елиминација на еналаприл малеат (на пр. емеза, гастрична лаважа, внесување на абсорбенти, 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, нивото на електролити и концентрациите на креатинин треба постојано да се следат.

#### Хидрохлоротиазид

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

### **5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

#### **5.1 Фармакодинамски својства**

**Фармако-терапевтска група:** АКЕ инхибитори и диуретици.

**АТС код:** C09BA02.

Prilenar има антихипертензивно и диуретско дејство. Еналаприлот е инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ), а хидрохлоротиазидот е тиазиден диуретик.

#### *Еналаприл малеат*

Ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АКЕ) е пептидил дипептидаза која ја катализира конверзијата на ангиотензин I до пресор супстанција ангиотензин II. По апсорпцијата, еналаприл се хидролизира до еналаприлат, кој го инхибира АКЕ, што доведува до зголемена активност на плазматскиот ренин (поради отстранување на негативната повратна спрега за ослободување на ренин), и намалена секреција на алдостерон.

АКЕ е идентична со киназа II. Така еналаприлот, исто така, може да ја блокира деградацијата на брадикининот, потенцијален вазодепресорен пептид. Сепак, улогата што таа ја има во терапевтските ефекти на еналаприлот останува да се разјасни. Додека механизмот преку кој еналаприл го намалува крвниот притисок, се верува, дека е првенствено сузбивање на системот ренин-ангиотензин-алдостерон, кој игра голема улога во регулирањето на крвниот притисок, еналаприл е антихипертензив дури и кај хипертензивни пациенти со ниска концентрација на ренин.

#### *Еналаприл малеат - хидрохлоротиазид*

Хидрохлоротиазид е диуретик и антихипертензив кој доведува до зголемување на секрецијата на ренин. Иако самиот еналаприл е антихипертензив, дури и кај



хипертензивни пациенти со ниска концентрација на ренин, истовремена примена со хидрохлоротиазид, резултира со повисоко намалување на крвниот притисок.

#### 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 АКЕ инхибитор со блокатор на ангиотензин II рецептора.

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 поволен 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) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку во групата која примала плацебо.

## **5.2 Фармакокинетски својства**

#### Апсорпција

По перорална примена еналаприл малеат брзо се апсорбира, а максимални концентрации во серумот достигнува во рамките на еден час. Врз основа на уринарниот повраток, степенот на апсорпција на еналаприл од еналаприл малеат применет перорално е околу 60%. По апсорпцијата, еналаприл применет перорално брзо и екстензивно се хидролизира да еналаприлат, моќен инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим. Максималните серумски концентрации на еналаприлат се јавуваат 3 до 4 часа по перорална доза на еналаприл малеат. Главни компоненти во урината се еналаприлат, во количина околу 40% од дозата, и непроменет еналаприл. Освен конверзија во еналаприлат, нема докази за значаен метаболизмот на еналаприлот. Профилот на серумската концентрација на еналаприлатот покажува продолжена терминална фаза, очигледно поврзано со врзувањето за АКЕ. Кај испитаници со нормална бубрежна функција, состојбата на равнотежа (steady-state) на серумските концентрации на еналаприлатот беше постигната четвртиот ден по примената на еналаприл малеат. Апсорпцијата на еналаприл малеат применет перорално не е



под влијание на присуството на храна во гастроинтестиналниот тракт. Степенот на апсорпција и хидролиза на еналаприлот се слични за различните дози во препорачаниот терапевтски опсег.

#### Дистрибуција

Студии на кучиња покажуваат дека еналаприл поминува слабо преку крвно-мозочната бариера, или воопшто не поминува; еналаприлатот не влегува во мозокот. Еналаприл ја минува плацентарната бариера. Хидрохлоротиазидот ја минува плацентарната бариера, но не и крвно-мозочната бариера.

#### Метаболизам

Освен конверзјата во еналаприлат, не постојат докази за сигнификантен метаболизам на еналаприлот. Хидрохлоротиазидот не се метаболизира но брзо се елиминира преку бубрезите.

#### Елиминација

Еналаприл примарно се елиминира преку бубрези. Главни компоненти во урината се еналаприлат (околу 40% од дозата) и непроменет еналаприл. Ефективниот полу-живот на акумулираниот еналаприлат по повеќекратни орални дози на еналаприл малеат е 11 часа.

Кога нивоата на хидрохлоротиазид во плазми се следат најмалку 24 часа, полуживотот во плазмата варира меѓу 5,6 и 14,8 часа. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, но се излачува брзо преку бубрезите. Најмалку 61% од перорално земената доза се елиминира непроменет за 24 часа.

#### Карактеристики кај пациенти

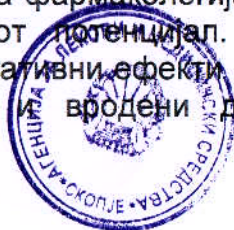
Еналаприлат може да биде отстранет од општата циркулација со хемодијализа.

#### Лактација

По примена на една орална доза од 20 mg кај пет жени постпартално, просечните максимални концентрации на еналаприл во млекото биле 1.7 µg/L (опсег 0,54-5,9 mg/L), 4 до 6 часа по примање на дозата. Просечната максимална концентрација на еналаприлатот била 1.7 µg/L (опсег 1,2 до 2.3 µg/L); пиковите се јавуваат во различни периоди во текот на 24-часовен период. Користење на податоците за максималните концентрации во млекото, проценетата максимална доза на бебињата кои исклучиво се дојат била околу 0,16% од дозата на мајките прилагодена според тежината. Жена која земала еналаприл перорално 10 mg дневно во тек на 11 месеци во млекото имала максимални концентрации еналаприл од 2 µg/L, 4 часа по примање на дозата и максимални концентрации еналаприлат од 0,75 µg/L околу 9 часа по примање на дозата. Вкупната количина на еналаприл во млекото во текот на 24-часовен период била 1.44 µg/L, а на еналаприлат 0,63 µg/L. Концентрациите во млекото за еналаприлат биле невидливи (<0.2 µg/L), 4 часа по единечна доза на еналаприл од 5 mg кај една мајка и од 10 mg кај две мајки; концентрациите на еналаприл не биле утврдени.

### **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. АКЕ инхибитори, како класа, покажале дека предизвикаат негативни ефекти врз доцниот фетален развој, што резултира со фетална смрт и вродени дефекти, особено кај черепот.



Фетотоксичност, интраутерина ретардација на растот и перзистентен дуктус артериозус се забележани. Овие развојни аномалии, се смета дека се делумно поради директното дејство на АКЕ инхибиторите системот ренин-ангиотензин на фетусот и делумно се должи на исхемија која произлегува од хипотензија на мајката и се намалува фетално-плацентарниот протокот на крв и испораката на кислород/хранливи материи на фетусот.

## **6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ**

#### **PRILENAP H**

Лактоза монохидрат  
Магнезиум карбонат, тежок  
Желатин  
Кросповидон  
Магнезиум стеарат

#### **PRILENAP HL**

Лактоза монохидрат  
Магнезиум карбонат, тежок  
Желатин  
Кросповидон  
Магнезиум стеарат

### **6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ**

Не е применливо.

### **6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ**

3 години од датумот на производство.

Да не се употребува по изминување на рокот на употреба означен на пакувањето.

### **6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ**

Да се чува во оригинално пакување со цел заштита од влага.

Лекот се чува на места недостапни за деца.

### **6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО**

#### **PRILENAP H**

Картонска кутија со 2 блистера (oPA-AL/PVC/AL) со по 10 таблети во еден блистер.



PRILENAP HL

Картонска кутија со 2 блистера (oPA-AL-PVC/AL) со по 10 таблети во еден блистер.

#### **6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ**

Неупотребениот лек или отпадниот материјал треба да се отстрани согласно локалната регулатива.

#### **7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

##### **Производител**

HEMOFARM A.D., ул. Београдски пут б.б., Вршац, Р. Србија

##### **Носител на одобрението за ставање во промет**

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО – ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА  
ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ, ул. Јадранска Магистрала бр.31, Скопје,  
Р.Македонија

#### **9. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

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

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

Декември, 2015



