

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Enap<sup>®</sup>-HL 20; 20 mg/ 12,5 mg; tablete

INN: enalapril / hidrohlorotiazid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg enalapril-maleata i 12,5 mg hidrohlorotiazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat 122,16 mg.  
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle tablete, ravnih površina, bele boje, sa podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Enap-HL 20 je indikovano za lečenje blage do umerene hipertenzije kod pacijenata kod kojih je terapija pojedinačnim komponentama leka dovela do stabilizacije krvnog pritiska (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Doziranje leka Enap-HL 20 se određuje prvenstveno na osnovu prethodnog iskustva sa enalapril-maleatom.

##### Odrasli

##### *Esencijalna hipertenzija*

Uobičajena doza je jedna tableta jednom dnevno. Ukoliko je neophodno, doza se može povećati na dve tablete jednom dnevno.

##### *Prethodna terapija diureticima*

Nakon prve primene leka Enap-HL 20 može doći do pojave simptomatske hipotenzije; to se češće javlja kod pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja zapremine tečnosti i/ili elektrolita kao rezultat prethodne terapije diureticima. Terapija diureticima treba da se prekine 2-3 dana pre započinjanja terapije lekom Enap-HL 20.

##### *Doziranje kod renalne insuficijencije*

Tiazidi nisu odgovarajući diuretici za primenu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i nisu efikasni pri vrednostima klirensa kreatinina  $\leq 30$  mL/min (umerena ili teška insuficijencija bubrega).

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina  $>30$  mL/min i  $<80$  mL/min, lek Enap-HL 20 treba primenjivati nakon titiranja doza pojedinačnih komponenti leka.

##### *Upotreba kod starijih pacijenata*

U kliničkim studijama, efikasnost i podnošljivost enalapril-maleata i hidrohlorotiazida, primenjenih istovremeno, bile su slične kod starijih i mlađih pacijenata sa hipertenzijom.

## *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka kod dece nisu ustanovljene.

## **Način primene**

Za oralnu upotrebu.

## **4.3. Kontraindikacije**

- preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1,
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  mL/min),
- anurija,
- angioedem u anamnezi, nakon prethodne terapije ACE inhibitorima,
- nasledni ili idiopatski angioedem,
- preosetljivost na derivate sulfonamida,
- drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6),
- teško oštećenje funkcije jetre,
- stenoza bubrežne arterije,
- istovremena upotreba sa aliskirenom, kod pacijenata koji imaju dijabetes melitus ili oštećenje renalne funkcije (GFR  $<60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (videti odeljke 4.5. i 5.1).

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

### **Enalapril/hidrohloriazid**

#### *Hipotenzija i poremećaj ravnoteže tečnosti / elektrolita*

Simptomatska hipotenzija retko se javlja kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom. Kod hipertenzivnih pacijenata koji uzimaju kombinaciju enalapril/hidrohloriazid, simptomatska hipotenzija se češće može javiti kod pacijenata sa hipovolemijom, npr. zbog terapije diureticima, režimom ishrane sa ograničenim unosom soli, usled dijareje ili povraćanja (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod ovakvih pacijenata preporučuje se redovno određivanje koncentracije elektrolita u serumu u odgovarajućim intervalima. Posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa ishemijskom srca ili cerebrovaskularnim poremećajima, jer kod ovih pacijenata prekomerni pad krvnog pritiska može da dovede do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnih događaja. Simptomatska hipotenzija je primećena i kod hipertenzivnih pacijenata sa insuficijencijom srca, uz renalnu insuficijenciju ili bez nje. Češće se javlja kod pacijenata sa težim stepenom srčane insuficijencije, kao posledica uzimanja viših doza diuretika Henleove petlje, i kod pacijenata sa hiponatremijom ili poremećajem u funkciji bubrega. Kod ovih pacijenata terapiju treba otpočeti pod medicinskim nadzorom i treba pažljivo pratiti njihovo stanje kada se doza leka Enap-HL 20 i/ili diuretika prilagođava. Iste mere opreza se mogu primeniti i na pacijente sa ishemijskom srca ili cerebrovaskularnim poremećajima, jer kod ovih pacijenata prekomerni pad krvnog pritiska može da dovede do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnih događaja.

Ukoliko dođe do hipotenzije pacijent se postavlja u ležeći položaj, i ukoliko je neophodno, primenjuje se intravenska infuzija fiziološkog rastvora. Prolazne epizode hipotenzije nisu kontraindikacija za nastavak terapije, koje se može dati, obično bez problema, nakon povećanja volumena kada se podigne krvni pritisak.

Kod nekih pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, primena enalapril/hidrohloriazida može da dovede do dodatnog snižavanja sistemskog krvnog pritiska. Ovaj efekat može da se predvidi i obično nije razlog za prekidanje terapije. U slučaju ponavljene simptomatske hipotenzije treba smanjiti dozu ili prekinuti lečenje lekom Enap-HL 20.

#### *Poremećaj funkcije bubrega*

Insuficijencija bubrega, vezana za enalapril, zabeležena je prevashodno kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili osnovnim oštećenjem bubrega, uključujući i stenozu bubrežne arterije. Ako se odmah prepozna i leči na odgovarajući način, insuficijencija bubrega povezana sa terapijom enalaprilom je obično reverzibilna.

Lek Enap-HL 20 ne treba primenjivati kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 80 mL/min i > 30 mL/min) sve dok titriranje enalapрила ne ukaže na potrebu da se primenjuju doze prisutne u tableti sa fiksnom kombinacijom (videti odeljak 4.2).

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata, kod kojih postoji, ali se nije manifestovalo ranije oboljenje bubrega, došlo je do povećanja koncentracije uree i kreatinina u serumu, kada je enalapril primenjivan istovremeno sa diuretikom (videti odeljak 4.4). Ukoliko dođe do ove pojave treba prekinuti terapiju lekom Enap-HL. Ova situacija povećava mogućnost manifestacije ranije postojeće stenoze bubrežne arterije (videti odeljak 4.4).

#### *Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora i aliskirena povećava rizik od pojave hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja renalne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju).

Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema primenom kombinacije blokatora angiotenzin II receptora (ARB) sa ACE-inhibitorima ili aliskirenom (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko se dvostruka blokada smatra neophodnom, potreban je strogi nadzor lekara specijaliste i pažljivo praćenje bubrežne funkcije, koncentracije elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

#### *Hiperkalemija*

Kombinacija enalapрила sa niskom dozom diuretika ne može isključiti mogućnost pojave hiperkalemije (videti odeljak 4.4).

#### *Litijum*

Istovremena primena litijuma sa enalaprilom i diureticima se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

#### *Laktoza*

Lek Enap-HL 20 sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktoze ili glukozno-galatoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka kod dece nisu ustanovljene.

### **Enalapril**

#### *Stenoza aorte/hipertrofična kardiomiopatija*

Kao i sve vazodilatatore, ACE inhibitore treba davati sa oprezom pacijentima sa levom ventrikularnom valvularnom opstrukcijom i opstrukcijom izlaznog trakta i izbegavati u slučajevima kardiogenog šoka i hemodinamski značajne opstrukcije.

#### *Poremećaj funkcije bubrega*

Bubrežna insuficijencija vezana za enalapril, zabeležena je prevashodno kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili osnovnim oštećenjem bubrega, uključujući i stenozu bubrežne arterije. Ako se prepozna na vreme i leči na odgovarajući način, bubrežna insuficijencija koja je povezana sa terapijom enalaprilom, obično je reverzibilna (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### *Renovaskularna hipertenzija*

Postoji povećan rizik od hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog bubrega koji je u funkciji leče ACE inhibitorima. Gubitak funkcije bubrega može da se javi sa samo blagim promenama kreatinina u serumu. Kod ovih pacijenata terapija treba da počne pod strogim medicinskim nadzorom uz niske doze, pažljivo titriranje doza i praćenje funkcije bubrega.

#### *Pacijenti na hemodijalizi*

Upotreba enalapрила nije indikovana kod pacijenata kojima je potrebna dijaliza, usled insuficijencije bubrega.

Kod pacijenata na dijalizi sa membranama visoke propustljivosti (npr. AN 69<sup>®</sup>), koji istovremeno primenjuju neki od ACE inhibitora, prijavljena je velika učestalost anafilaktoidnih reakcija. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu drugog tipa membrane za dijalizu ili druge vrste antihipertenzivnih lekova.

#### *Transplantacija bubrega*

Nema iskustava u pogledu primene enalapрила kod pacijenata sa nedavno presađenim bubregom. Zbog toga se ne preporučuje terapija enalaprilom.

#### *Insuficijencija jetre*

ACE inhibitori veoma se retko dovode u vezu sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom ili hepatitisom i koji se razvija do fulminantne hepatičke nekroze, a (ponekad) i do smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije do kraja razjašnjen. Pacijenti koji su uzimali ACE inhibitore i kod kojih se javila žutica ili izraženi porast vrednosti enzima jetre treba da prekinu uzimanje ACE inhibitora i da se na odgovarajući način medicinski prate (videti odeljak 4.4).

#### *Neutropenija/agranulocitoza*

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su prijavljene kod pacijenata koji su uzimali ACE inhibitore. Neutropenija se retko javlja kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega koji nemaju druge faktore rizika. Enalapril treba izrazito pažljivo primenjivati kod pacijenata sa kolagenovaskularnim oboljenjima, kod pacijenata koji primaju terapiju imunosupresivima, kod pacijenata koji se leče alopurinolom ili prokainamidom i kod pacijenata sa kombinacijom ovih faktora rizika, posebno ukoliko postoje dokazi o prethodnom oštećenju bubrežne funkcije. Neki od ovih pacijenata razvijaju teške infekcije koje, u pojedinim slučajevima, ne reaguju na intenzivnu terapiju antibioticima. Ukoliko se enalapril primenjuje kod ove grupe pacijenata treba pratiti leukocitarnu formulu i savetovati im da prijave sve simptome koji mogu ukazivati na infekciju.

#### *Hiperkalemija*

Tokom lečenja ACE inhibitorima, uključujući i enalapril, može da dođe do povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije su insuficijencija bubrega, pogoršanje renalne funkcije, starost (>70 godina), dijabetes melitus, istovremeno postojeća stanja, a posebno dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza i istovremena terapija diureticima koji štede kalijum (spironolaktone, eplerenone, triamterena ili amilorida), suplementima kalijuma ili zamenama za so koje sadrže kalijum; ili kod onih pacijenata koji uzimaju druge lekove povezane sa povećanjem kalijuma u serumu (npr. heparin).

Primena suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamena za so koje sadrže kalijum posebno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, može dovesti do značajnog porasta koncentracija kalijuma u serumu. Hiperkalemija može da izazove teške, ponekad i aritmije koje ugrožavaju život.

Ukoliko se istovremena primena enalapрила i prethodno navedenih lekova/suplemenata smatra neophodnom, potrebno ih je primenjivati sa oprezom i preporučuje se praćenje koncentracija kalijuma u serumu (videti odeljke 4.4. i 4.5).

#### *Pacijenti sa dijabetesom*

Pacijentima sa dijabetesom koji se leče oralnim antidijabeticima ili insulinom, prilikom otpočinjanja terapije ACE inhibitorom, treba reći da pažljivo prate pojavu hipoglikemije, naročito tokom prvog meseca od početka kombinovane upotrebe (videti odeljke 4.4 i 4.5).

#### *Preosetljivost/angioneurotski edem*

Retko su prijavljeni slučajevi pojave angioneurotskog edema koji zahvata lice, ekstremitete, usne, jezik, glotis i/ili larinks, kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući enalapril. Ovo se može desiti u bilo kom trenutku primene terapije. U tom slučaju, terapiju lekom Enap-HL 20 treba odmah prekinuti, a stanje pacijenta treba pažljivo pratiti kako bi se obezbedilo potpuno povlačenje simptoma pre otpuštanja iz zdravstvene ustanove. Čak i u slučajevima kada se javi samo oticanje jezika, bez respiratornih problema, može biti potrebno duže praćenje pacijenata, jer lečenje antihistaminicima i kortikosteroidima može da se pokaže kao nedovoljno.

Veoma retko su prijavljeni smrtni ishodi usled angioedema, koji se mogu dovesti u vezu sa edemom larinksa i jezika. Kod pacijenata kod kojih je zahvaćen i jezik, glotis ili larinks, postoji veća verovatnoća da dođe do opstrukcije disajnih puteva, posebno kod pacijenata koji su imali hiruršku intervenciju na disajnim putevima.

Kod ovih pacijenata, potrebno je odmah uključiti odgovarajuću terapiju (npr. subkutano 0,3-0,5 mL rastvor adrenalina 1:1000) i/ili merama koje obezbeđuju prohodnost disajnih puteva.

Zabeležena je veća učestalost angioneurotskog edema tokom terapije ACE inhibitorima kod pacijenata crne rase u poređenju sa pacijentima bele rase. Međutim, izgleda da pacijenti crne rase imaju povećan rizik od pojave angioedema.

Kod pacijenata sa angioedemom u anamnezi, a koji se javio nezavisno od primene ACE inhibitora, postoji veći rizik od razvoja angioedema tokom primene ACE inhibitora (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji ACE inhibitorima i mTOR inhibitorima (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) je povećan rizik pojave angioedema.

#### *Anafilaktoidne reakcije tokom terapije desenzibilizacije na otrov himenoptera*

Retko su prijavljeni slučajevi gde su pacijenti na terapiji ACE inhibitorima imali opasnu po život anafilaktoidnu reakciju tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera (npr. pčele ili ose). Ove reakcije se mogu izbeći ako se terapija ACE inhibitorima privremeno prekine pre svake desenzibilizacije.

#### *Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze*

Retko su prijavljeni slučajevi anafilaktoidnih reakcija koje ugrožavaju život kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima, prilikom afereze lipoproteina male gustine (LDL) sa dekstran-sulfatom. Ove reakcije se mogu izbeći privremenim prekidom terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

#### *Kašalj*

Postoje izveštaji o pojavi kašlja tokom terapije ACE inhibitorima. Karakteristično je da je kašalj neproduktivan, uporan i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj usled primene ACE inhibitora takođe treba uzeti u obzir kao diferencijalnu dijagnozu kašlja.

#### *Hirurške intervencije/anestezija*

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većim hirurškim intervencijama ili za vreme anestezije lekovima koji izazivaju hipotenziju, enalapril inhibira formiranje angiotenzina II kao odgovor na kompenzatorno oslobađanje renina. Ukoliko dođe do hipotenzije koja je rezultat ovog mehanizma, ona se može korigovati povećanjem volumena plazme.

#### *Trudnoća*

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati tokom trudnoće. Primenjivati ih jedino ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra esencijalnim; u suprotnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na terapiju drugim antihipertenzivnim lekovima koji imaju ustanovljen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, započeti odgovarajuću terapiju drugim antihipertenzivnim lekovima (videti odeljke 4.3 i 4.6).

#### *Etničke razlike*

Kao i drugi ACE inhibitori, enalapril je očigledno manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pripadnika crne rase nego kod drugih populacija, verovatno zato što je kod osoba crne rase koje su obolele od hipertenzije karakteristična niska vrednost renina.

### **Hidrohlortiazid**

#### *Poremećaj funkcije bubrega*

Tiazidi možda nisu odgovarajući diuretici za upotrebu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i nisu efikasni pri vrednostima klirensa kreatinina od 30 mL/min ili manje (tj. umerena do teška insuficijencija bubrega) (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Lek Enap-HL 20 ne treba primenjivati kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina  $\leq 80$  mL/min) dok titracija pojedinačnih supstanci ne pokaže potrebu za dozama koje se nalaze u ovoj kombinovanoj tableti.

#### *Oboljenje jetre*

Tiazide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili progresivnim oboljenjem jetre, s obzirom na to da i male promene ravnoteže tečnosti i elektrolita mogu da izazovu hepatičku komu (videti odeljak 4.4).

### *Metabolička i endokrina dejstva*

Terapija tiazidima može da umanja toleranciju na glukozu. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika, uključujući insulin (videti odeljak 4.4). Primena tiazida može da smanji koncentracije natrijuma, magnezijuma i kalijuma u serumu.

Može doći do povećanja koncentracije holesterola i triglicerida tokom terapije tiazidnim diureticima, međutim, pri dozi od 12,5 mg koju sadrži lek Enap-HL, nije prijavljena ili je prijavljena mala povezanost. Osim toga, u kliničkim istraživanjima sa 6 mg hidrohlorotiazida nisu zabeležena klinički značajna dejstva na glukozu, holesterol, trigliceride, natrijum, magnezijum ili kalijum.

Primena tiazida može da smanji urinarnu ekskreciju kalcijuma i može da dovede do privremenog i blagog porasta koncentracije kalcijuma u serumu. Izražena hiperkalcemija može ukazivati na latentni hiperparatiroidizam. Terapiju tiazidima treba prekinuti pre izvođenja testova paratiroidne funkcije.

Terapija tiazidima može precipitirati pojavu hiperurikemije i/ili gihta kod nekih pacijenata. Izgleda da je ovo dejstvo na hiperurikemiju zavisno od doze. Enalapril može dovesti do povećanja koncentracije mokraćne kiseline u urinu i može smanjiti hiperurikemijski efekat hidrohlorotiazida.

Kao tokom svake terapije diureticima, potrebno je periodično određivanje koncentracije elektrolita u serumu.

Tiazidi (uključujući i hidrohlorotiazid) mogu da izazovu disbalans elektrolita i tečnosti (hipokalemija, hiponatremija i hipohloremična alkalozia). Znakovi upozorenja za disbalans tečnosti ili elektrolita jesu kserostomija, žeđ, slabost, letargija, pospanost, uznemirenost, bol u mišićima ili grčenje mišića, zamor mišića, hipotenzija, oligurija, tahikardija i poremećaji u gastrointestinalnom traktu kao što su mučnina i povraćanje.

Iako se hipokalemija može razviti tokom upotrebe tiazidnih diuretika, istovremena terapija enalaprilom može da umanja hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od pojave hipokalemije veći je kod pacijenata sa cirozom jetre, kod pacijenata sa brзом diurezom, pacijenata koji ne unose oralno u organizam elektrolite, kao i onih koji istovremeno dobijaju terapiju sa kortikosteroidima ili kortikotropinom (ACTH) (videti odeljak 4.5).

Kod edematoznih pacijenata može da se pojavi hiponatremija u toplim vremenskim uslovima. Manjak hlorida je generalno blag i obično ne zahteva terapiju.

Pokazalo se da tiazidi pojačavaju urinarno izlučivanje magnezijuma, što može da dovede do hipomagnezemije.

### *Nemelanomski karcinom kože*

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (eng. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (eng. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (eng. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlorotiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlorotiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

### *Antidoping test*

Hidrohlorotiazid koji se nalazi u ovom leku može dati pozitivan rezultat na antidoping testu.

### *Preosetljivost*

Kod pacijenata koji su na terapiji tiazidima, mogu se javiti reakcije preosetljivosti, bilo da postoji ili ne alergija ili bronhijalna astma u anamnezi. Tokom terapije tiazidima, prijavljeno je pogoršanje ili aktiviranje sistemskog eritemskog lupusa.

## 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

### Enalapril/hidrohlortiazid

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)*

Podaci kliničkih studija su pokazali da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) primenom kombinovane terapije ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora i aliskirena, povezana sa većom učestalošću neželjenih dejstava, kao što je hipotenzija, hiperkalemija i smanjena renalna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa pojedinačnom upotrebom RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

#### *Drugi antihipertenzivni lekovi*

Istovremena primena ovih lekova može da pojača hipotenzivno delovanje enalapрила i hidrohlortiazida. Istovremena primena nitroglicerina i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može dodatno da snizi krvni pritisak.

#### *Litijum*

Reverzibilni porast koncentracije litijuma u serumu i porast njegove toksičnosti zabeleženi su tokom istovremene terapije litijumom i ACE inhibitorima. Istovremena primena tiazidnih diuretika može dalje da poveća koncentraciju litijuma i da poveća rizik od toksičnosti litijuma sa ACE inhibitorima.

Upotreba ovog leka sa litijumom se ne preporučuje, a ako se pokaže da je kombinacija neophodna, treba pažljivo pratiti koncentraciju litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

#### *Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)*

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore) mogu umanjiti dejstvo diuretika, kao i drugih antihipertenzivnih lekova. Dakle, antihipertenzivno dejstvo antagonista receptora angiotenzina II, ACE inhibitora ili diuretika može biti umanjeno dejstvom lekova NSAIL grupe, uključujući selektivne COX-2 inhibitore.

Istovremena primena lekova NSAIL grupe (uključujući COX-2 inhibitore) i antagonista receptora angiotenzina II ili ACE inhibitora aditivno deluje na povećavanje koncentracije kalijuma u serumu, što može da izazove slabljenje funkcije bubrega. Ove pojave su obično reverzibilne. Retko se može javiti akutna insuficijencija bubrega, naročito kod pacijenata kod kojih je renalna funkcija već ugrožena (kao što su starije osobe ili hipovolemični pacijenti, uključujući one na terapiji diureticima). Zbog toga se ova kombinacija mora oprezno primenjivati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

### Enalapril-maleat

#### *Diuretici koji štede kalijum ili suplementi kalijuma*

ACE inhibitori umanjuju gubitak kalijuma indukovani diureticima. Diuretici koji štede kalijum, (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, mogu da izazovu hiperkalemiju. Ako je zbog hipokalemije lečenje nabrojanim lekovima neophodno, treba ih oprezno koristiti i često kontrolisati koncentraciju kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

#### *Diuretici (tiazidni ili diuretici Henleove petlje)*

Prethodna terapija visokim dozama diuretika može da dovede do pada volumena i rizika od hipotenzije prilikom započinjanja terapije enalaprilom (videti odeljke 4.2 i 4.4). Hipotenzivna dejstva mogu se umanjiti ukidanjem diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli.

#### *Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetici/narkotici*

Istovremena primena određenih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može da izazove još veće sniženje krvnog pritiska (videti odeljak 4).

### *Zlato*

Retko su zabeležene nitritoidne reakcije, (simptomi uključuju crvenilo na licu, mučninu, povraćanje i hipotenziju), kod pacijenata na terapiji injekcijama zlata (natrijum-aurotiomalat) i istovremenoj terapiji ACE inhibitorima, uključujući i enalapril.

### *Inhibitori ciljnog proteina za rapamicin kod sisara - mTOR inhibitori*

Kod pacijenata na istovremenoj terapiji sa mTOR inhibitorima (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) povećan je rizik od pojave angioedema (videti odeljak 4.4).

### *Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu da umanje antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora (videti odeljak 4.5).

### *Alkohol*

Alkohol pojača antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

### *Antidijabetici*

Rezultati epidemioloških studija navode na zaključak da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulina, oralnih hipoglikemika), može da prouzrokuje veće sniženje koncentracije glukoze u krvi uz rizik da se pojavi hipoglikemija. Izgleda da se ovaj fenomen češće javlja tokom prvih nedelja primene kombinovane terapije i to kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.8).

### *Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i $\beta$ -blokatori*

Enalapril se bezbedno može primenjivati istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i  $\beta$ -blokatorima.

## **Hidrohlortiazid**

### *Nepolarizujući mišićni relaksanti*

Tiazidi mogu da pojačaju odgovor organizma na tubokurarin.

### *Alkohol, barbiturati ili opioidni analgetici*

Može doći do pojačavanja ortostatske hipotenzije.

### *Antidijabetici (oralni antidijabetici i insulin)*

Upotreba antidijabetika i tiazidnih diuretika može da zahteva prilagođavanje doze antidijabetika (videti odeljak 4.8).

### *Holestiramin i holestipol*

Resorpcija hidrohlortiazida se umanjuje u prisustvu jonoizmenjivačkih smola. Pojedinačna doza holestiramina ili holestipola vezuje hidrohlortiazid i smanjuje njegovu resorpciju iz gastrointestinalnog trakta i do 85 i 43 procenata.

### *Povećavanje QT intervala (npr. hinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)*

Povećani rizik od pojave *torsades de pointes*.

### *Glikozidi digitalisa*

Hipokalemija može da senzibilizuje ili da pre naglasi odgovor srca na toksična dejstva digitalisa (npr. pojačana ventrikularna iritabilnost).

### *Kortikosteroidi, ACTH*

Mogu da dovedu do pojačavanja gubitka elektrolita, naročito do hipokalemije, u kombinaciji sa tiazidnim diureticima.

### *Diuretici koji ne štede kalijum (npr. furosemid), karbenoksolon ili zloupotreba laksativa*

Hidrohlortiazid može da poveća gubitak kalijuma i/ili magnezijuma.



*Vazoaktivni amini (npr. noradrenalin)*

Moguć je smanjen odgovor na presorne amine (videti odeljak 4.5).

*Citostatici (npr. ciklofosfamid, metotreksat)*

Tiazidi mogu da smanje renalnu ekskreciju citotoksičnih lekova i da pojačaju njihovo mijelosupresivno dejstvo.

*Pedijatrijska populacija*

Studije interakcija ispitivane su samo kod odraslih.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

*ACE inhibitori:*

Ne preporučuje se primena ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4).

Primena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološka ispitivanja nisu potvrdila rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće; ipak, ne može se isključiti blago povećanje rizika. ACE inhibitore treba primeniti jedino ukoliko je neophodna kontinuirana terapija ACE inhibitorima; u suprotnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na terapiju drugim antihipertenzivnim lekovima koji imaju ustanovljen bezbednosni profil za primenu u trudnoći.

Kada se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i započeti terapiju drugim antihipertenzivnim lekovima.

Izloženost ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporenu osifikaciju lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežnu insuficijenciju, hipotenziju, hiperkalijemiju) (videti odeljak 5.3). Zabeleženi su slučajevi oligohidroamniona kod majki, što verovatno predstavlja smanjenje bubrežne funkcije fetusa, a rezultiralo je pojavom zgrčenih ekstremiteta, kraniofacijalnih deformiteta i hipoplazije pluća.

Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitorima od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i lobanje. Ukoliko su majke uzimale ACE inhibitore, novorođenčad treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

*Hidrohlortiazid:*

Ne postoji dovoljno podataka o primeni hidrohlortiazida tokom trudnoće, posebno tokom prvog trimestra. Studije na životinjama nisu dovoljne. Hidrohlortiazid prolazi kroz placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva hidrohlortiazida, njegova primena tokom drugog i trećeg trimestra može kompromitovati fetoplacentalnu perfuziju i može kod fetusa i novorođenčeta izazvati ikterus, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju.

Hidrohlortiazid ne treba koristiti u slučaju gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije, zbog rizika od smanjenja zapremine plazme i hipoperfuzije placentе, a bez povoljnog uticaja na tok bolesti.

Hidrohlortiazid ne treba koristiti u slučaju esencijalne hipertenzije kod trudnica, osim u retkim situacijama gde se ne mogu primenjivati druge vrste terapije.

##### **Dojenje**

*Enalapril-maleat:*

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju da se veoma male koncentracije nalaze u majčinom mleku (videti odeljak 5.2). Iako ove koncentracije nisu klinički značajne, ne preporučuje se upotreba leka Enap-HL 20 tokom dojenja zbog teorijskog rizika od kardiovaskularnih i renalnih dejstava i zbog nedovoljnog kliničkog iskustva.

Kod starije odojčadi, upotrebu leka Enap-HL 20 kod majki koje doje treba pažljivo razmotriti, dati ukoliko je zaista neophodno, i pratiti eventualnu pojavu neželjenih dejstava kod deteta.

*Hidrohlortiazid:*

Hidrohlortiazidi se izlučuju u majčino mleko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama prouzrokuju intenzivnu diurezu i mogu inhibirati produkciju mleka. Upotreba leka Enap-HL 20 se ne preporučuje u periodu dojenja. Ako se lek Enap-HL 20 daje tokom dojenja, doze treba da budu što je moguće niže.

**4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba uzeti u obzir da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili zamor (videti odeljak 4.8).

**4.8. Neželjena dejstva**

Lek Enap-HL 20 se uglavnom dobro podnosi. U kliničkim studijama, neželjena dejstva su bila obično blaga i prolazna, i u većini slučajeva nisu zahtevala prekid terapije.

Najčešća klinička neželjena dejstva su vrtoglavica i kašalj.

Neželjena dejstva koja su se javljala ili u kontrolisanim ispitivanjima ili tokom marketinškog perioda, pojedinačno ili istovremeno primenjenih komponenti leka, su:

Sistem organa	Veoma česta (≥1/10)	Česta (≥1/100 do <1/10)	Povremena (≥1/1000 do <1/100)	Retka (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retka (<1/10000)	Nepoznate učestalosti (na osnovu raspoloživih podataka)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			Anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku)	Neutropenija, smanjenje koncentracije hemoglobina, smanjenje hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, leukopenija, pancitopenija, limfadenopatija, autoimunski poremećaji		
<i>Endokrini poremećaji</i>						Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Poremećaji metabolizama i ishrane</i>		Hipokalemija, povećana koncentracija holesterola i triglicerida, hiperurikemija	Hipoglikemija (videti odeljak 4.4) hipomagnezija, giht**	Povećana koncentracija glukoze u krvi	Hiperkalcemija (videti odeljak 4.4)	
<i>Poremećaji nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji</i>		Glavobolja, depresija, sinkopa, poremećaj čula	Konfuzija, pospanost, nesanica, nervoza,	Uticaj na snove, poremećaji u spavanju, pareza (usled		

		ukusa	parestezija, vertigo, smanjen libido**	hipokalemije)		
<b>Poremećaji oka</b>	Zamućen vid					
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>			Tinitus			
<b>Kardiovaskularni poremećaji</b>	Vrtoglavica	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, poremećaji srčanog ritma, angina pectoris, tahikardija	<i>Flushing</i> , palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj*, kao posledica naglog pada krvnog pritiska kod visokorizičnih pacijenata, (videti odeljak 4.4)	<i>Raynaud's</i> –ov fenomen		
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	Kašalj	Dispneja	Rinoreja, bolovi u grlu i promuklost, bronhospazam /astma	Plućni infiltrati, respiratorni distres (uključujući pneumonitis i pulmonarni edem), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija		
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Nauzeja	Dijareja, bol u abdomenu	Ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, konstipacija, anoreksija, iritacija želuca, suva usta, peptički ulkus, flatulencija**	Stomatitis/aftozne ulceracije, glositis	Intestinalni angioedem	
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>				Insuficijencija jetre, nekroza jetre (može biti sa smrtnim ishodom), hepatitis (hepatocelularni ili holestatski), žutica, holecistitis (posebno kod pacijenata sa postojećom holelitijazom)		
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Osip (egzantem), preosetljivost/angioneurotski edem:	Dijaforeza, pruritus, urtikarija, alopecija	Multiformni eritem, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, ekfolijativni		Kompleks simptoma koji uključuje neke ili sve od navedenog: groznica,

		angioneuroski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4)		dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, purpura, kožni eritemski lupus, eritrodermija, pemfigus		serozitis, vaskulitis, mijalgija/miozitis, artralgija/artritis, pozitivan titar ANA, ubrzana sedimentacija, eozinofilija, leukocitoza. Osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>		Grčevi u mišićima†	Artralgija**			
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>			Renalna disfunkcija, renalna insuficijencija, proteinurija	Oligurija, intersticijalni nefritis		
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>			Impotencija	Ginekomastija		
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Astenija	Bol u grudima, zamor	Malaksalost, groznica			
<b>Ispitivanja</b>		Hiperkalemija, povećane koncentracije kreatinina u serumu	Povećane koncentracije uree u krvi, hiponatremija	Povećane vrednosti enzima jetre i bilirubina u serumu		
<b>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</b>						Nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)

\* učestalost je uporediva u placebo grupi i aktivno kontrolisanim grupama u okviru kliničkih studija.

\*\* prijavljeno samo kod doze hidrohlorotiazida od 12,5 mg i 25 mg.

† učestalost pojave grčeva u mišićima definisana je kao česta ako se odnosi na doze hidrohlorotiazida od 12,5 mg i 25 mg, i kao povremena ako se odnosi na dozu hidrohlorotiazida od 6 mg.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlorotiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

#### 4.9. Predoziranje

Ne postoji dovoljno podataka o lečenju u slučaju predoziranja lekom Enap-HL 20. Pacijente treba lečiti simptomatski, uz odgovarajuće suportivne mere. Terapiju lekom Enap-HL 20 treba prekinuti, a stanje pacijenta pažljivo pratiti. Predložene mere uključuju izazivanje povraćanja, primenu aktivnog uglja, upotrebu laksativa ukoliko je unos skorašnji, i korigovanje dehidracije, poremećaja ravnoteže elektrolita i hipotenzije ustanovljenim procedurama.

##### *Enalapril-maleat*

Najčešća posledica predoziranja do sada zabeležena je izražena hipotenzija, koja se javlja oko 6 sati nakon uzimanja tableta, udružena sa blokadom renin-angiotenzin-aldosteron sistema i stuporom. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu biti cirkulatorni šok, poremećaji elektrolita, insuficijencija bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, vrtoglavica, anksioznost i kašalj. Nakon unošenja 300 mg, odnosno 400 mg enalapril-maleata prijavljene su 100 odnosno 200 puta veće koncentracije enalapрила u serumu nego nakon unošenja terapijskih doza.

Preporučeno lečenje predoziranja je primena intravenske infuzije fiziološkog rastvora. Ako se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj sa podignutim nogama. Ako je dostupna, može biti korisna infuzija angiotenzinom II i/ili može se razmotriti primena intravenskih kateholamina. Ako je nedavno unet, preduzmite mere za eliminisanje enalapril-maleata (npr. emeza, ispiranje želuca, primena apsorbenata i natrijum-sulfata). Enalapril-maleat može biti uklonjen iz cirkulacije hemodijalizom (videti odeljak 4.4). Pejsmejker je indikovani za bradikardiju koja ne reaguje na terapiju. Neprekidno treba pratiti vitalne parametre, koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

##### *Hidrohloriazid*

Najčešći znakovi i simptomi su oni koje izaziva gubitak elektrolita i poremećaj acido-bazne ravnoteže (hipokalemija, hipohloremija, hiponatremija) i dehidracija izazvana prekomernom diurezom. Ako je primenjen i digitalis, hipokalemija može da naglasi srčane aritmije.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** ACE inhibitori i diuretici

**ATC šifra:** C09BA02

##### *Enalapril-maleat*

Angiotenzin konvertujući enzim (ACE) je peptidil dipeptidaza, koji katalizuje konverziju angiotenzina I u vazopresornu supstancu, angiotenzin II. Nakon resorpcije, enalapril se hidrolizuje do enalaprilata, koji inhibira ACE, što dovodi do povećanja aktivnosti renina u plazmi (zbog uklanjanja negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjenja sekrecije aldosterona.

ACE je identičan kininazi II. Zbog toga enalapril može da blokira razgradnju bradikinina, potentnog vazodepresornog peptida. Ipak, uloga koju ovaj mehanizam može imati u terapijskom delovanju enalapрила, i dalje je nepoznata.

Mehanizam kojim enalapril snižava krvni pritisak je pre svega supresija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, antihipertenzivni efekat se ispoljava i kod pacijenata sa hipertenzijom i niskim vrednostima renina.

### *Enalapril-maleat /hidrohlortiazid*

Hidrohlortiazid je diuretik i antihipertenzivni lek koji povećava aktivnost renina u plazmi. Iako sam enalapril ima antihipertenzivno dejstvo, čak i kod pacijenata sa hipertenzijom i niskim vrednostima renina, istovremena primena hidrohlortiazida kod ovih pacijenata dovodi do većeg sniženja krvnog pritiska.

### *Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Dve velike randomizirane, kontrolisane studije (ONTARGET I VA NEPHRON-D) su ispitivale primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorima angiotenzin II receptora.

ONTARGET je studija sprovedena na pacijentima sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim poremećajima u anamnezi, ili sa dijabetes mellitus tip II udruženim sa dokazanim oštećenjem ciljnih organa. VA NEPHRON-D je studija koja uključuje pacijente sa dijabetes mellitus II i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajnu korist na renalni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je povećan rizik od pojave hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihov slični farmakodinamski profil, ovi rezultati su značajni i za ostale ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

Shodno tome, ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptor ne treba istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ATITUDE je studija dizajnirana sa ciljem da ispita korist uključivanja aliskirena u standardnu terapiju ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes mellitusom tip II i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim poremećajima ili sa oba ova oboljenja. Studija je prevremeno prekinuta zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili brojno češći u aliskiren grupi, nego u placebo grupi. Neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su, takođe, češće prijavljene u aliskiren nego u placebo grupi.

### *Nemelanomski karcinom kože*

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8 629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1 430 833, odnosno 172 462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida ( $\geq 50\ 000$  mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlortiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63 067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (eng. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlortiazida ( $\sim 25\ 000$  mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu ( $\sim 100\ 000$  mg) (takođe videti odeljak 4.4).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### *Resorpcija*

Enalapril-maleat se brzo resorbuje nakon oralne primene, a maksimalna koncentracija u plazmi se postiže nakon 1 sata. Na osnovu količine izlučene urinom, utvrđeno je da se nakon oralne primene enalapril-maleata, apsorbuje oko 60% leka.

Nakon resorpcije, oralno primenjen enalapril se brzo i u velikoj meri hidrolizuje do enalaprilata, snažnog ACE inhibitora. Maksimalna koncentracija enalaprilata u serumu se postiže 3-4 sata nakon oralne doze enalapril-maleata. Enalapril se uglavnom izlučuje preko bubrega. Glavne supstance u urinu su enalaprilat (oko 40% od unete doze) i nepromenjen enalapril. Osim konverzije u enalaprilat, nema drugih značajnih metaboličkih promena enalapрила. Profil koncentracija enalaprilata u serumu pokazuje produženu terminalnu fazu koja je očigledno povezana sa vezivanjem za ACE. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega,

ravnotežne koncentracije enalaprilata u serumu se postižu do četvrtog dana terapije enalapril-maleatom. Prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu ne utiče na resorpciju oralno primenjenog enalapril-maleata. Step en resorpcije i hidrolize enalapрила je sličan kod različitih doza u okviru preporučenog terapijskog raspona.

#### *Distribucija*

Rezultati studija na psima pokazuju da enalapril slabo ili nimalo ne prolazi hematoencefalnu barijeru; enalaprilat ne ulazi u moždano tkivo. Enalapril prolazi kroz placentalnu barijeru. Hidrohlortiazid prolazi kroz placentalnu barijeru, ali ne i hematoencefalnu barijeru.

#### *Metabolizam*

Osim konverzije u enalaprilat, nema drugih značajnih metaboličkih promena enalapрила. Hidrohlortiazid se ne metaboliše, ali se brzo eliminiše preko bubrega.

#### *Eliminacija*

Enalapril se uglavnom izlučuje preko bubrega. Glavne supstance u urinu su enalaprilat (oko 40% od unete doze) i nepromenjen enalapril. Efektivno poluvreme za akumulaciju enalaprilata nakon višestrukih oralnih doza enalapril-maleata je 11 sati. Nakon praćenja koncentracija u plazmi tokom 24 sata, poluvreme eliminacije iz plazme je iznosilo između 5,6 i 14,8 sati. Hidrohlortiazid se ne metaboliše ali se brzo eliminiše preko bubrega. Najmanje 61% oralne doze se izlučuje u nepromenjenom obliku tokom 24 sata.

#### *Renalno oštećenje*

Enalaprilat se može hemodijalizom eliminisati iz cirkulacije.

#### *Laktacija*

Nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg kod pet žena u postporođajnom periodu, maksimalna koncentracija enalapрила u mleku je u proseku bila 1,7 mikrograma/L (od 0,54 mikrograma/L do 5,9 mikrograma/L) 4-6 sati nakon uzimanja doze. Maksimalna koncentracija enalaprilata je u proseku bila 1,7 mikrograma/L (od 1,2 mikrograma/L do 2,3 mikrograma/L); maksimalne koncentracije su se postizale u različito vreme tokom 24 sata. Na osnovu podataka o maksimalnim koncentracijama u mleku, procenjuje se da bi odojče koje se isključivo doji unelo najviše 0,16% doze koju je uzela majka, na osnovu njene telesne mase. Kod pacijentkinje koja je oralno uzimala 10 mg enalapрила dnevno tokom 11 meseci, maksimalna koncentracija enalapрила u mleku je bila 2 mikrograma/L (4 sata nakon uzimanja doze), a maksimalna koncentracija enalaprilata 0,75 mikrograma/L (oko 9 sati nakon uzimanja leka). Ukupna količina enalapрила u mleku tokom perioda od 24 sata je bila 1,44 mikrograma/L mleka, a enalaprilata 0,63 mikrograma/L mleka. Nije primećen enalaprilat u mleku (<0,2 mikrograma/L) 4 sata nakon pojedinačne doze enalapрила od 5 mg kod jedne majke, i 10 mg kod dve majke; koncentracija enalapрила nije utvrđena.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nema relevantnih informacija.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Laktoza, monohidrat;  
natrijum-hidrogenkarbonat;  
magnezijum-stearat;  
skrob, kukuruzni;  
talk;  
skrob, preželatinizovan.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije poznata.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje: perforiran blister koji može da se deli (OPA/Al/PVC//Al) sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 10 tableta (ukupno 20 tableta) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00180-18-002

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 25.01.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.02.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2019.