

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Enzix[®], 10 mg, tablete + 2,5 mg, film tablete

INN: enalapril, indapamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tablete sa enalaprilom (veće tablete)

Jedna tableta sadrži: 10 mg enalapril-maleata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom u tableti sa enalaprilom: laktoza, monohidrat.

Film tablete sa indapamidom (manje, film tablete)

Jedna film tableta sadrži 2,5 mg indapamida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom u tableti sa indapamidom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete sa enalaprilom (veće tablete)

Tableta.

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

Tableta se može podeliti na jednake doze.

Film tablete sa indapamidom (manje, film tablete)

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija hipertenzije kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji enalaprilom (10 mg) i indapamidom (2,5 mg).

4.2. Doziranje i način primene

Lek Enzix tablete i film tablete se primenjuju oralno.

Doziranje podesiti u skladu sa potrebama i kliničkim stanjem svakog pacijenta.

U slučaju da je pacijentu potrebna veća doza enalapрила, pogledati Sažetak karakteristika leka za lek Enzix duo forte.

Doziranje enalapрила kod hipertenzije

Početna doza enalapрила je 5 mg do maksimalnih 20 mg, jednom dnevno, u zavisnosti od stepena hipertenzije i stanja pacijenta. Enalapril se uzima jednom dnevno. Kod blage hipertenzije, preporučena početna doza je 5 do 10 mg. Kod pacijenata sa izraženom aktivnošću sistema renin-angiotenzin (npr. renovaskularna hipertenzija, deplecija soli i/ili volumena, srčana dekompenzacija ili teški oblik hipertenzije) može se javiti izraženo sniženje krvnog pritiska nakon primene prve doze. Kod takvih pacijenata se preporučuje početna doza od 5 mg ili manja uz nadzor medicinskog osoblja.

Prethodna terapija velikim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena tečnosti i rizika od hipotenzije na početku terapije enalaprilom. Kod ovih pacijenata preporučuje se početna doza od 5 mg ili manja. Ukoliko je moguće, terapiju diureticima treba prekinuti 2-3 dana pre započinjanja terapije enalaprilom. Treba pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu.

Uobičajena doza održavanja je 20 mg dnevno. Maksimalna doza održavanja enalapрила je 40 mg dnevno.

Doziranje indapamida

Uobičajeno doziranje je jedna film tableta koja sadrži 2,5 mg indapamida jednom dnevno, uzeta u jutarnjim časovima. Dejstvo indapamida je progresivno, pa se smanjenje krvnog pritiska može nastaviti i postići maksimalno dejstvo nakon nekoliko meseci od započinjanja terapije. Doza veća od 2,5 mg na dan se ne preporučuje, jer se ne postiže dodatni antihipertenzivni efekat, a diuretički efekat može postati izraženiji.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.4)

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega potrebno je primeniti manju dozu enalapрила.

Klirens kreatinina (CrCL) ml/min	Početna doza enalapрила mg/dan
30 < CrCL < 80 mL/min	5 – 10 mg
10 < CrCL ≤ 30 mL/min	2,5 mg
CrCL ≤ 10 mL/min	2,5 mg na dan dijalize*

* Videti odeljak 4.4. Enalapril se tokom dijalize izlučuje iz organizma. Doziranje danima kada se ne vrši dijaliza treba prilagoditi u zavisnosti od odgovora na terapiju odnosno vrednosti krvnog pritiska.

Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min), kontraindikovana je upotreba indapamida. Tiazidi i slični diuretici imaju potpunu efektivnost samo kad je funkcija bubrega očuvana ili samo blago oštećena.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4)

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre kontraindikovana je primena indapamida.

Stariji pacijenti

Dozu enalapрила potrebno je prilagoditi smanjenoj funkciji bubrega kod ovih pacijenata. Indapamid se može primenjivati kod starijih pacijenta čija je funkcija bubrega očuvana ili blago oštećena.

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničena klinička iskustva u primeni enalapрила u populaciji pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom, dok o primeni indapamida nema odgovarajućih podataka o bezbednosti i efikasnosti. Stoga se primena leka Enzix ne preporučuje kod dece.

4.3. Kontraindikacije

Primena enalapрила

- Preosetljivost na enalapril, na druge inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Angioedem povezan sa primenom ACE inhibitora u anamnezi;
- Hereditarni ili idiopatski angioedem;
- Drugi i treći trimestar trudnoće (*videti odeljke 4.4 i 4.6*);
- Istovremena primena sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenom funkcijom bubrega (GFR<60 mL/min/1,73 m²) (*videti odeljke 4.5 i 5.1*);
- Istovremena primena sa kombinacijom sakubitril/valsartan. Lečenje enalaprilom ne sme biti započeto ukoliko nije prošlo najmanje 36 sati od primene poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (*videti odeljke 4.4 i 4.5*).

Primena indapamida

- Preosetljivost na indapamid, na druge sulfonamide ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1);
- Teška insuficijencija bubrega;
- Hepatička encefalopatija ili teško oštećenje funkcije jetre;
- Hipokalemija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena enalapрила

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se retko viđa kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom. Postoji veća verovatnoća javljanja ako već postoji hipovolemija, npr. pri primeni diuretika, kod pacijenata na dijeti sa ograničenim unosom soli, kod pacijenata na dijalizi, u slučaju dijareje ili povraćanja (*videti odeljke 4.5 i 4.8*). Simptomatska hipotenzija se može javiti kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa ili bez pridružene insuficijencije bubrega. Veći rizik od nastanka simptomatske hipotenzije imaju pacijenti sa težim stepenom srčane insuficijencije, što se ogleda u korišćenju velikih doza diuretika Henleove petlje, hiponatremiji ili oštećenju funkcije bubrega. Kod ovih pacijenata terapiju započeti pod medicinskim nadzorom i pacijente pažljivo pratiti pri svakom prilagođavanju doze enalapрила i/ili diuretika. Isti princip primeniti i kod pacijenata sa ishemičnom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih nagli pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog insulta.

Ako se javi hipotenzija, pacijenta staviti u ležeći položaj i, ako je neophodno, primeniti infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za nastavak terapije, već se bez posledica može nastaviti kada dođe do povećanja krvnog pritiska nakon nadoknade tečnosti.

Kod nekih pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, usled primene enalapрила može doći do dodatnog snižavanja krvnog pritiska. Ovo je očekivani događaj i obično ne predstavlja razlog za prekid terapije. Ukoliko hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjivanje doze i/ili prekid terapije diuretikom i/ili enalaprilom.

Aortna ili mitralna stenoza/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sve vazodilatatore, i ACE inhibitore treba primeniti uz oprez kod pacijenata sa bolestima srčanih zalistaka leve komore i drugim opstrukcijama izlaznog trakta srca i izbegavati u slučaju kardiogenog šoka i hemodinamski značajne opstrukcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 80 mL/min) početno doziranje enalapрила treba prilagoditi klirensu kreatinina (*videti odeljak 4.2*), a zatim prema terapijskom odgovoru pacijenta. Kod ovih pacijenata, rutinsko praćenje koncentracija kalijuma i kreatinina predstavlja uobičajenu medicinsku proceduru.

Insuficijencija bubrega je zapažena pri primeni enalapрила, i to uglavnom kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili već postojećim oboljenjem bubrega, uključujući i stenozu renalne arterije. Ako se odmah prepozna i leči na odgovarajući način, insuficijencija bubrega povezana sa primenom enalapрила je uglavnom reverzibilna.

Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom koji nisu imali očigledno oboljenje bubrega, zapaženo je povećanje vrednosti uree i kreatinina u krvi pri primeni enalapрила zajedno sa diuretikom. U ovakvim situacijama može biti potrebno smanjenje doze enalapрила i/ili prekid primene diuretika. Treba razmotriti mogućnost već postojeće stenozе renalne arterije (*videti u nastavku odeljak Renovaskularna hipertenzija*).

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od pojave hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se ACE inhibitori primenjuju kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili unilateralnom stenozom renalne arterije jednog funkcionalnog bubrega. Slabljenje funkcije bubrega se može manifestovati samo blagim promenama vrednosti serumskog kreatinina. Kod ovih pacijenata terapiju treba početi pod pažljivim medicinskim nadzorom, uz primenu malih doza, pažljivu titraciju i praćenje funkcije bubrega.

Transplantacija bubrega

Nema kliničkog iskustva o primeni enalapрила kod pacijenata sa nedavnom transplantacijom bubrega. Zbog toga se kod ovih pacijenata ne preporučuje primena enalapрила.

Insuficijencija jetre

Retko, primena ACE inhibitora može biti povezana sa sindromom koji se u početku manifestuje pojavom holestatske žutice i hepatitisa, a zatim se razvija do fulminantne hepatičke nekroze i, (ponekad) smrtnog ishoda. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. Pacijentima na terapiji ACE inhibitorima kod kojih se javi žutica ili značajno povećanje vrednosti hepatičkih enzima treba obustaviti primenu ACE inhibitora i zatim sprovesti odgovarajuće medicinsko praćenje pacijenta.

Neutropenija/agranulocitoza

Kod pacijenata koji se leče ACE inhibitorima zapažena je pojava neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije. Neutropenija se retko javlja kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega i bez prisustva drugih faktora rizika. Enalapril treba primenjivati sa posebnom pažnjom kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, kod onih koji primaju imunosupresivnu terapiju, terapiju alopurinolom ili prokainamidom, ili kod kojih postoji više ovih precipitirajućih faktora, posebno ako već postoji oslabljena funkcija bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata razvile su se ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu reagovalе na intenzivnu antibiotsku terapiju. Pri primeni enalapрила kod ovih pacijenata preporučuje se periodično praćenje broja leukocita i pacijente treba savetovati da lekaru prijave svaki znak infekcije.

Hipersenzitivnost/angioneurotski edem

Kod pacijenata koji se leče ACE inhibitorima, uključujući enalapril, zapažena je pojava angioneurotskog edema lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa. Može se javiti bilo kada tokom terapije. U tom slučaju primenu enalapрила treba odmah prekinuti i pacijenta pratiti na odgovarajući način do potpunog povlačenja svih simptoma. Čak i u slučajevima kada se javi samo oticanje jezika, bez respiratornog distresa, može biti potrebna produženo praćenje pacijenta, s obzirom da terapija antihistaminicima i kortikosteroidima može biti nedovoljna.

Veoma retko zabeležen je smrtni ishod u slučajevima angioedema povezanog sa laringealnim edemom ili edemom jezika. Kod pacijenata kod kojih se javi edem jezika, glotisa ili larinksa, lako dolazi do

opstrukcije disajnih puteva, posebno kod onih koji u anamnezi imaju hiruršku intervenciju na disajnim putevima. Kod pacijenata kod kojih edem jezika, glotisa ili larinksa može izazvati opstrukciju disajnih puteva potrebno je odmah primeniti adekvatnu terapiju koja može uključiti rastvor adrenalina 1:1000 (0,3 mL do 0,5 mL) primenjen supkutano i/ili mere za održavanje prohodnosti disajnih puteva.

Pacijenti Afro-Američke rase na terapiji ACE inhibitorima imaju veću incidencu angioedema od pacijenata drugih rasa.

Pacijenti sa angioedemom koji nije povezan sa primenom ACE inhibitora u anamnezi, mogu imati povećan rizik od nastanka angioedema pri primeni ACE inhibitora (*videti odeljak 4.3*).

Kontraindikovana je istovremena primena ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitril/valsartan zbog povećanog rizika od nastanka angioedema. Lečenje kombinacijom sakubitril/valsartan ne sme biti započeto ukoliko nije prošlo najmanje 36 sati od primene poslednje doze enalapрила. Takođe, lečenje enalaprilom ne sme biti započeto ukoliko nije prošlo najmanje 36 sati od primene poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (*videti odeljke 4.3 i 4.5*).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od nastanka angioedema (oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratorne insuficijencije) (*videti odeljak 4.5*). Neophodan je oprez prilikom započinjanja terapije racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus,) i vildagliptinom kod pacijenata koji već uzimaju neki od ACE inhibitora.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitizacije na otrov himenoptera

U retkim slučajevima su se kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima tokom desenzitizacije na otrov himenoptera javljale anafilaktoidne reakcije koje ugrožavaju život. Ove reakcije su izbegnute privremenim prekidom terapije ACE inhibitorima pre svake desenzitizacije.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze

U retkim slučajevima su se kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, tokom LDL afereze dekstran sulfatom javljale anafilaktoidne reakcije koje ugrožavaju život. Ove reakcije su izbegnute privremenim prekidom terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

Pacijenti na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije su zapažene kod pacijenata na dijalizi uz korišćenje visoko propusnih membrana i istovremenoj terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata treba razmotriti korišćenje druge vrste dijaliznih membrana ili druge grupe antihipertenzivnih lekova.

Hipoglikemija

Pacijente sa dijabetesom na terapiji antidijabeticima koji se uzimaju oralno ili insulinom koji počinju terapiju ACE inhibitorima treba upozoriti na pojavu hipoglikemije, posebno tokom prvog meseca kombinovane primene (*videti odeljak 4.5*).

Kašalj

Pri primeni ACE inhibitora uočeno je da se može javiti kašalj. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, perzistentan i povlači se nakon prekida terapije. Kašalj indukovano ACE inhibitorima treba uzeti u obzir kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

Hirurška intervencija/anestezija

Kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim hirurškim intervencijama ili tokom anestezije agensima koji izazivaju hipotenziju, enalapril blokira formiranje angiotenzina II što je posledica kompenzatornog oslobađanja renina. Ako dođe do hipotenzije i smatra se da je izazvana ovim mehanizmom, može biti korigovana povećanjem volumena.

Hiperkalemija

ACE inhibitori mogu da izazovu hiperkalemiju pošto inhibiraju oslobađanje aldosterona. Ovaj efekat obično nije značajan kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Međutim, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili kod pacijenata koji uzimaju suplemente kalijuma (uključujući zamenske soli), diuretike koji štede kalijum, trimetoprim ili ko-trimoksazol (takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol), a naročito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalemije. Diuretike koji štede kalijum i blokatore angiotenzinskih receptora treba primenjivati uz oprez kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore, uz redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu i funkcije bubrega (*videti odeljak 4.5*).

Litijum

Ne preporučuje se istovremena primena enalapрила i litijuma (*videti odeljak 4.5*).

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (engl. renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik za nastanak hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS koja se postiže istovremenom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena se ne preporučuje (*videti odeljke 4.5 i 5.1*).

Ako se utvrdi da je dvostruka blokada RAAS apsolutno neophodna, mora se sprovesti isključivo pod nadzorom lekara specijaliste uz često praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska.

Istovremena primena ACE inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II se ne sme primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Primena kod dece

Postoji ograničeno iskustvo o efikasnosti i bezbednosti primene enalapрила kod dece sa hipertenzijom starije od 6 godina, ali ne postoje klinička iskustva u pogledu drugih indikacija. Postoje ograničeni podaci o farmakokinetici kod dece starije od 2 meseca (*videti odeljke 4.2, 5.1 i 5.2*). Enalapril se ne preporučuje kod dece za druge indikacije osim za hipertenziju.

Ne preporučuje se primena enalapрила kod novorođenčadi i dece sa glomerularnom filtracijom manjom od 30 mL/min/1,73 m², s obzirom da nema dostupnih podataka (*videti odeljak 4.2*).

Trudnoća

Tokom trudnoće ne treba započinjati terapiju ACE inhibitorima. Ukoliko nastavak terapije ACE inhibitorima nije neophodan, pacijentkinjama koje planiraju trudnoću treba uvesti druge antihipertenzivne lekove čiji je bezbednosni profil u trudnoći već utvrđen. Kada se trudnoća ustanovi, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti i ako je prikladno primeniti druge terapijske opcije (*videti odeljke 4.3 i 4.6*).

Etničke razlike

Kao i drugi ACE inhibitori, i enalapril je manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod ljudi Afro-Američke rase nego kod drugih rasa, verovatno zbog veće prevalencije stanja sa niskim nivoom renina kod populacije Afro-Američke rase sa hipertenzijom.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Tablete enalapрила sadrže laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Primena indapamida

Posebna upozorenja

Kada je funkcija jetre oštećena, primena diuretika sličnih tiazidima može izazvati hepatičku encefalopatiju, posebno u slučaju poremećene ravnoteže elektrolita. Ako se ovo dogodi primena diuretika mora biti odmah obustavljena.

Fotosenzitivnost

Zapažena je pojava osetljivosti na svetlost pri primeni tiazida i diuretika sličnih tiazidima (videti odeljak 4.8). Ukoliko se fotosenzitivne reakcije jave u toku lečenja, preporučuje se prekid terapije. Ako se ponovna primena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita delova tela koji su izloženi sunčevoj svetlosti ili veštačkom UVA zračenju.

Horioidalna efuzija, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla

Sulfonamidi i njihovi derivati su lekovi koji mogu izazvati idiosinkratsku reakciju, koja dovodi do horioidalne efuzije sa defektima u vidnom polju, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutno nastajanje smanjene oštine vida i bola u oku, i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do nekoliko nedelja od početka terapije. Nelečeni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Osnovna terapija je obustava primene leka što je pre moguće. Ukoliko intraokularni pritisak ne bude pod kontrolom, može biti potrebno razmotri blagovremeno uvođenje simptomatske terapije ili hirurška intervencija. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu da uključe alergijsku reakciju na sulfonamide i peniciline u anamnezi.

• **Posebne mere opreza**

Voda i elektroliti

- Koncentracija natrijuma u plazmi

Koncentraciju natrijuma u plazmi treba izmeriti pre početka terapije i zatim redovno kontrolisati. Smanjenje koncentracije natrijuma u plazmi u početku može biti asimptomatsko, stoga je neophodno redovno praćenje koje treba još češće sprovoditi kod starijih pacijenata i pacijenata sa cirozom jetre (videti odeljke 4.8 i 4.9). Primena bilo kog diuretika može izazvati hiponatremiju ponekad sa veoma ozbiljnim posledicama. Hiponatremija sa hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak hloridnih jona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidenca i stepen ovog efekta su neznatni.

- Koncentracija kalijuma u plazmi

Primena tiazida i srodnih diuretika predstavlja značajan rizik od smanjenja koncentracije kalijuma u krvi i nastanka hipokalemije. Nastanak hipokalemije (<3,4 mmol/L) mora biti sprečen kod visokorizičnih pacijenata, npr. starijih, neuhranjenih i/ili pacijenata kod kojih se primenjuje više lekova istovremeno, pacijenata sa cirozom koji imaju edem i ascites, pacijenata sa koronarnom bolešću i srčanom insuficijencijom. U ovim slučajevima hipokalemija povećava kardiotoksičnost preparata digitalisa i rizik od nastanka aritmija.

Osobe sa produženim QT intervalom su takođe pod rizikom, bez obzira na to da li je uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalemija, kao i bradikardija, je tada predisponirajući faktor za nastanak teških aritmija, posebno za *torsades de pointes* koji mogu biti sa smrtnim ishodom.

U svim navedenim situacijama je potrebno češće praćenje vrednosti koncentracije kalijuma u plazmi. Koncentraciju kalijuma u plazmi treba izmeriti u toku prve nedelje nakon početka terapije.

Otkrivenu hipokalijemiju je potrebno korigovati.

- Koncentracija kalcijuma u plazmi

Tiazidi i srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma putem urina i izazvati blago i prolazno povećanje koncentracije kalcijuma u plazmi. Izražena hiperkalcemija može nastati usled već postojećeg neprepoznatog hiperparatireoidizma.

Terapiju treba prekinuti pre ispitivanja funkcije paratireoidne žlezde.

Koncentracija glukoze u krvi

Praćenje glikemije je važno kod dijabetičara, posebno kada je prisutna i hipokalemija.

Koncentracija mokraćne kiseline

Kod pacijenata sa hiperurikemijom se povećava mogućnost za pojavu napada gihta.

Funkcija bubrega i diuretici

Tiazidi i srodni diuretici su u potpunosti efektivni samo kada je funkcija bubrega očuvana ili minimalno oštećena (koncentracija kreatinina u plazmi manja od 25 mg/L, npr. 220 mikromol/L kod odraslih). Kod starijih pacijenata, koncentracija kreatinina u plazmi se mora prilagoditi u odnosu na godine, telesnu masu i pol.

Hipovolemija, koja je posledica gubitka vode i natrijuma usled primene diuretika na početku terapije, dovodi do smanjenja glomerularne filtracije. Ovo može izazvati povećanje koncentracije uree i kreatinina u plazmi. Ova prolazna funkcionalna insuficijencija bubrega ne ostavlja posledice kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, ali može pogoršati već postojeću insuficijenciju bubrega.

Sportisti

Sportistima skrenuti pažnju na to da lek sadrži aktivnu supstancu koja može dati pozitivnu reakciju na doping testu.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Film tablete indapamida sadrže laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Enalapril

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Klinička ispitivanja su pokazala da je dvostruka blokada RAAS, istovremenom primenom ACE inhibitora sa antagonistom receptora za angiotenzin II ili aliskirenom, povezana sa češćom pojavom neželjenih dejstava kao što su pojava hipotenzije, hiperkalemije i slabljenje funkcije bubrega (uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa upotrebom samo jednog leka koji deluje na RAAS (*videti odeljak 4.3, 4.4 i 5.1*)

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma i soli koje sadrže kalijum

Iako vrednosti kalijuma obično ostaju unutar normalnog opsega, kod nekih pacijenata koji primaju enalapril može doći do hiperkalemije. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamenske soli koje sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Takođe, potreban je oprez kada se enalapril primenjuje istovremeno sa drugim lekovima koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim deluje kao amilorid, diuretik koji štedi kalijum. Prema tome, ne preporučuje se kombinovana primena enalapрила sa navedenim lekovima. Ukoliko je indikovana njihova istovremena primena, treba ih primenjivati uz oprez i često pratiti koncentracije kalijuma u serumu.

Ciklosporin

U toku istovremene primene ACE inhibitora i ciklosporina, moguća je pojava hiperkalemije. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Heparin

U toku istovremene primene ACE inhibitora i heparina, moguća je pojava hiperkalemije. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Diuretici (tiazidi ili diuretici Henleove petlje)

Prethodna terapija velikim dozama diuretika može izazvati hipovolemiju i rizik od nastanka hipotenzije pri započinjanju terapije enalaprilom (*videti odeljak 4.4*). Hipotenzivni efekat može biti smanjen obustavljanjem primene diuretika, povećanjem unosa tečnosti ili soli ili započinjanjem terapije malim dozama enalapрила.

Drugi antihipertenzivi

Istovremena primena ovih lekova može povećati hipotenzivno dejstvo enalapрила. Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima, može dodatno smanjiti krvni pritisak.

Litijum

Pri istovremenoj primeni litijuma sa ACE inhibitorima su zabeležena reverzibilna povećanja koncentracije litijuma u krvi i toksičnost. Istovremena primena ACE inhibitora sa tiazidnim diureticima može dodatno povećati koncentraciju litijuma i povećati rizik od toksičnosti litijuma. Ne preporučuje se istovremena primena litijuma sa enalaprilom, izuzev kada se smatra neophodnom, pri čemu je potrebno pažljivo pratiti koncentraciju litijuma u serumu (*videti odeljak 4.4*).

Triciklični antidepresivi/Antipsihotici/Anestetici/Narkotici

Istovremena primena pojedinih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima, može izazvati dodatno sniženje krvnog pritiska (*videti odeljak 4.4*).

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

Dugoročna primena NSAIL, uključujući inhibitore COX-2 može oslabiti antihipertenzivno dejstvo diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Zbog toga, antihipertenzivno dejstvo antagonista angiotenzina II receptora ili ACE inhibitora može biti oslabljeno nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, uključujući selektivne COX-2 inhibitore.

Istovremena primena NSAIL (uključujući inhibitore COX-2) i antagonista angiotenzin II receptora ili ACE inhibitora ima aditivni uticaj na povećanje koncentracije kalijuma u serumu, što može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega. Ovi efekti su uglavnom reverzibilni. Retko se može javiti akutna insuficijencija bubrega, posebno kod pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega (kao što su stariji pacijenti ili pacijenti sa hipovolemijom, uključujući i one na terapiji diureticima). Zato, ovu kombinaciju lekova treba sa posebnim oprezom primenjivati kod osoba sa kompromitovanom funkcijom bubrega. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani i treba razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon započinjanja istovremene terapije a zatim periodično tokom trajanja terapije.

Preparati zlata

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju naglo crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su retko zapažene kod pacijenata koji istovremeno dobijaju terapiju injekcijama zlata (natrijum aurotiomalat) i ACE inhibitorima, uključujući enalapril.

Lekovi koji povećavaju rizik za pojavu angioedema

Kontraindikovana je istovremena primena ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitril/valsartan zbog povećanog rizika od nastanka angioedema (*videti odeljak 4.3 i 4.4*).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od nastanka angioedema (*videti odeljak 4.4*).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne efekte ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije ukazuju da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulin, antidijabetici koji se uzimaju oralno) može pojačati dejstvo na smanjenje koncentracije glukoze u krvi sa rizikom od nastanka hipoglikemije. Ovaj fenomen se uglavnom javlja tokom prvih nedelja istovremene primene ovih lekova (ACE inhibitora i antidijabetika) i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (*videti odeljke 4.4 i 4.8*).

Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivni efekat ACE inhibitora.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i beta-blokatori

Istovremena primena enalaprila sa acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i beta-blokatorima je bezbedna.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su rađena samo kod odraslih.

Indapamid

Kombinacije koje se ne preporučuju

Litijum

Istovremena primena litijuma i indapamida dovodi do povećanja koncentracije litijuma u plazmi sa simptomima predoziranja, kao i kod režima ishrane bez unosa soli (smanjeno izlučivanje litijuma putem urina). Međutim, ako se primena diuretika smatra neophodnom, potrebno je pažljivo praćenje koncentracije litijuma u plazmi i prilagođavanje doze.

Kombinacije koje zahtevaju oprez prilikom primene

Lekovi koji izazivaju pojavu torsades de pointes:

- antiaritmici klase Ia (hinidin, hidrohinidin, dizopiramid)
- antiaritmici klase III (amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici:
 - fenotiazini (hlorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin)
 - benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid)
 - butirofenoni (droperidol, haloperidol)
- ostali: bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, vinkamin i.v.

Postoji povećan rizik od nastanka ventrikularnih aritmija, posebno *torsades de pointes* (hipokalijemija je faktor rizika).

Pratiti eventualnu pojavu hipokalemije i korigovati je pre uvođenja neke od navedenih kombinacija. Takođe, potrebno je praćenje kliničke slike, elektrolita i EKG-a.

Preporučuje se korišćenje preparata koji ne izazivaju torsades de pointes u prisustvu hipokalemije.

NSAIL (sistemska primena), uključujući selektivne inhibitore COX-2, velike doze salicilne kiseline (≥3 g/dan)

Moguće je smanjenje antihipertenzivnog dejstva indapamida.

Postoji rizik od nastanka akutne insuficijencije bubrega kod dehidriranih pacijenata (smanjena glomerularna filtracija). Potrebno je pacijenta hidrirati i pratiti funkciju bubrega na početku terapije.

ACE inhibitori

Postoji rizik od nastanka nagle hipotenzije i/ili akutne insuficijencije bubrega kada se terapija ACE inhibitorima započinje u prisustvu već postojeće hiponatremije (posebno kod pacijenata sa stenozom renalne arterije).

Kod pacijenata sa hipertenzijom kod kojih je prethodna terapija diureticima izazvala hiponatremiju, neophodno je:

- ili prekinuti terapiju diureticima 3 dana pre početka terapije ACE inhibitorima, i zatim ponovno uvesti hipokalemični diuretik, ako je neophodno ili
- primeniti manje početne doze ACE inhibitora i povećavati ih postepeno.

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom terapiju početi malim dozama ACE inhibitora, po mogućstvu nakon smanjenja doze istovremeno primenjenog hipokalemičnog diuretika.

Kod svih pacijenata je potrebno pratiti funkciju bubrega (merenjem koncentracije kreatinina u plazmi) tokom prvih nedelja terapije ACE inhibitorima.

Ostali preparati koji izazivaju hipokalemiju: amfotericin B (i.v), gluko- i mineralokortikoidi (sistemska primena), tetrakosaktid, stimulatívni laksativi

Postoji povećan rizik od nastanka hipokalemije (aditivni efekat). Pratiti koncentraciju kalijuma u plazmi i korigovati hipokalemiju ako je potrebno, posebno u slučaju istovremene primene sa preparatima digitalisa.

Preporučuje se upotreba nestimulativnih laksativa.

Baklofen

Istovremena primena pojačava antihipertenzivni efekat. Preporučuje se hidriranje pacijenta i praćenje funkcije bubrega na početku terapije.

Preparati digitalisa

Hipokalemija pogoduje pojavi toksičnih efekata digitalisa. Potrebno je praćenje koncentracije kalijuma u plazmi i EKG-a i, po potrebi, prilagođavanje terapije.

Kombinacije koje zahtevaju poseban oprez:

Alopurinol

Istovremena primena sa indapamidom može povećati incidencu reakcija preosetljivosti na alopurinol.

Kombinacije koje treba razmotriti

Diuretici koji štede kalijum (amilorid, spironolakton, triamteren)

Iako je kombinovana primena korisna kod nekih pacijenata, može se javiti hipokalemija ili hiperkalemija (posebno kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega ili dijabetesom). Potrebno je pratiti koncentraciju kalijuma u plazmi i EKG, i ako je neophodno, razmotriti dalju primenu.

Metformin

Postoji povećan rizik od pojave laktoacidoze pri primeni istovremenoj primeni indapamida sa metforminom, usled mogućnosti nastanka funkcionalne insuficijencije bubrega povezane sa primenom diuretika, posebno diuretika Henleove petlje. Ne treba primenjivati metformin kada koncentracija kreatinina u plazmi prelazi 15 mg/L (135 mikromol/L) kod muškaraca i 12 mg/L (110 mikromol/L) kod žena.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod

U slučaju dehidracije izazvane diureticima postoji povećan rizik od nastanka akutne insuficijencije bubrega, posebno kada se primenjuju velike doze kontrastnih sredstava koja sadrže jod.

Pre primene kontrastnog sredstva sa jodom potrebna je rehidracija pacijenta.

Antidepresivi slični imipraminu, neuroleptici

Pri istovremenoj primeni sa ovim lekovima dolazi do pojačanja antihipertenzivnog dejstva indapamida i povećanog rizika od nastanka ortostatske hipotenzije (aditivni efekat).

Kalcijum (soli)

Postoji rizik od nastanka hiperkalcemije usled smanjeng izlučivanja kalcijuma putem urina.

Ciklosporin, takrolimus Pri istovremenoj primeni indapamida sa ovim lekovima postoji rizik od povećanja koncentracije kreatinina u plazmi, bez promena u koncentraciji ciklosporina, čak i u odsustvu dehidracije i hiponatremije.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemska primena)

Dolazi do smanjenja antihipertenzivnog efekta usled zadržavanja vode i soli izazvanih primenom kortikosteroida.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Enalapril

Primena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (*videti odeljak 4.4*), a kontraindikovana je tokom drugog i trećeg trimestra (*videti odeljke 4.3 i 4.4*).

Epidemiološki dokazi koji se tiču teratogenog dejstva ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće, nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću treba preći na druge terapijske opcije lečenja hipertenzije čiji je bezbednosni profil u trudnoći potvrđen, osim u slučajevima kada se terapija ACE inhibitorima smatra neophodnom. Odmah po utvrđivanju trudnoće, terapiju ACE inhibitorima treba prekinuti i ako je moguće započeti lečenje drugom terapijskom opcijom.

Terapija ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra izaziva fetotoksične efekte (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, kasnu osifikaciju kostiju lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijenciju bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju) (*videti odeljak 5.3*). Zabeleženi su slučajevi oligohidramniona kod majki, što verovatno predstavlja smanjenu funkciju bubrega fetusa, a imalo za posledicu pojavu zgrčenih ekstremiteta, kraniofacijalnih deformiteta i hipoplastičnog razvoja pluća.

Ako su ACE inhibitori primenjivani tokom drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i kostiju lobanje.

Odojčad majki koje su bile na terapiji ACE inhibitorima treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave hipotenzije (*videti odeljke 4.3 i 4.4*).

Indapamid

Ne postoje podaci ili postoji ograničen broj podataka (manje od 300 ishoda trudnoće) o upotrebi indapamida kod trudnica. Produžena izloženost tiazidima tokom trećeg trimestra trudnoće može da redukuje plazma volumen majke, kao i uteroplacentarni protok, što može uzrokovati fetoplacentarnu ishemiju i zaostajanje rasta. Studije na životinjama nisu ukazivale na štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti (*videti odeljak 5.3*).

Kao mera predostrožnosti, preporučljivo je izbegavati upotrebu indapamida tokom trudnoće.

Dojenje

Enalapril

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju veoma male koncentracije enalapрила u mleku (*videti odeljak 5.2*). Iako ove koncentracije nisu klinički značajne, primena enalapрила tokom dojenja se ne preporučuje ako je dete rođeno pre termina i u toku prvih nekoliko nedelja posle porođaja zbog mogućeg rizika od nastanka kardiovaskularnih i renalnih neželjenih dejstava, i zbog nedovoljnog kliničkog iskustva. Primena enalapрила za vreme dojenja starije odojčadi može se razmotriti ukoliko je terapija neophodna za majku, pri čemu dete treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave neželjenih reakcija.

Indapamid

Nema dovoljno informacija o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mleko. Moguća je pojava reakcije preosetljivosti na derivate sulfonamide i hipokalemije. Rizik po novorođenčad/odojčad se ne može isključiti.

Indapamid je blisko srodan tiazidnim diureticima, koji su povezani sa smanjenjem ili čak supresijom lučenja mleka kada se primenjuju tokom dojenja.

Indapamid ne treba primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Indapamid

Studije reproduktivne toksičnosti su pokazale da nema uticaja na plodnost kod mužjaka i ženki pacova (*videti odeljak 5.3*). Ne očekuje se nikakav uticaj na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Enalapril

Treba uzeti u obzir da se prilikom primene enalapрила povremeno mogu javiti vrtoglavica ili osećaj umora.

Indapamid

Indapamid ne utiče na sposobnost rasuđivanja, ali se u pojedinim slučajevima mogu javiti različite reakcije povezane za sniženjem krvnog pritiska, naročito pri početku terapije ili pri uvođenju dodatnog antihipertenzivnog leka. Kao posledica, može biti oslabljena sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Enalapril

Pri primeni enalapрила u kliničkim studijama i u periodu postmarketinškog praćenja zabeležena su sledeća neželjena dejstva:

Klasa sistema organa	Veoma česta ($\geq 1/10$)	Česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)	Veoma retka ($< 1/10000$)	Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku)	neutropenija, smanjenje koncentracije hemoglobina i hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti		
<i>Endokrinološki poremećaji</i>						sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>			hipoglikemija (<i>videti odeljak 4.4</i>)			
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		depresija	konfuzija, nervoza, insomnija,	poremećaji spavanja i sna		
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	vrtoglavica	glavobolja, sinkopa, poremećaj čula ukusa	somnolencija parestezije vertigo			
<i>Poremećaji oka</i>	zamagljen vid					
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			tinitus			
<i>Kardiološki poremećaji</i>		bol u grudima, poremećaji srčanog ritma, angina pectoris, tahikardija	palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskular			

			ni događaj*, verovatno usled ekscesivne hipotenzije kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4)			
<i>Vaskularni poremećaji</i>		hipotenzija (uključujući ortostatsku hipotenziju),	prolazno crvenilo, ortostatska hipotenzija	<i>Raynaud</i> -ov fenomen		
<i>Respiratorni torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	kašalj	dispneja	rinoreja, bol u grlu i promuklost, bronhospazam/ astma	pulmonalni infiltrati, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	mučnina	dijareja, abdominalni bol	ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, konstipacija, anoreksija, iritacija želuca, suva usta, peptički ulkus	stomatitis/aftozne ulceracije, glositis	intestinalni angioedem	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>				insuficijencija jetre, hepatitis (hepatocelularni ili holestatski), hepatitis uključujući nekrozu, holestaza (uključujući žuticu)		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip, preosetljivost/angioneurotski i edem (lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa) (videti odeljak 4.4)	dijaforeza, pruritus, urtikarija, alopecija	multiformni eritem, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, eksfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, pemfigus, eritroderma		Skup simptoma, koji može uključivati sve ili neke od sledećih: povišena telesna temperatura (groznica), serozitis, vaskulitis, mijalgija/mio zitis, artralgijska/artr itis, pozitivni ANA, povećana sedimentacij a, eozinofilija i leukocitoza. Mogu se javiti i osip, fotoosetljivost ili druge promene na koži.
<i>Poremećaji mišićno- koštanog i vezivnog tkiva</i>			mišićni grčevi			
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>			oštećenje funkcije bubrega, insuficijencija	oligurija		

			bubrega, proteinurija			
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			impotencija	ginekomastija		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	astenija	umor	slabost, povišena telesna temperatura (groznica)			
<i>Ispitivanja</i>		hiperkalemija, povećanje koncentracije kreatinina u serumu	povećanje koncentracije uree u krvi, hiponatremija	povećanje vrednosti enzima jetre, povećanje vrednosti bilirubina u serumu		

*Stope učestalosti su bile komparabilne sa onima u placebo i aktivnoj kontrolnoj grupi u kliničkim ispitivanjima.

Indapamid

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjene reakcije su reakcije preosetljivosti, uglavnom dermatološke, kod osoba koje imaju predispoziciju za alergijske i astmatične reakcije, kao i makulopapularni osip.

Tokom kliničkih ispitivanja prijavljena je hipokalemija (koncentracija kalijuma u plazmi <3,4 mmol/L) kod 25% pacijenata, a koncentracija kalijuma u plazmi <3,2 mmol/L kod 10% pacijenata nakon 4 do 6 nedelja lečenja. Nakon 12 nedelja lečenja prosečno smanjenje koncentracije kalijuma u plazmi iznosilo je 0,41 mmol/L.

Većina neželjenih reakcija koje se odnose na kliničke ili laboratorijske parametare su dozno zavisne.

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena tokom lečenja indapamidom:

Klasa sistema organa	Veoma česta (≥1/10)	Česta (≥1/100 i <1/10)	Povremena (≥1/1000 i <1/100)	Retka (≥1/10000 i <1/1000)	Veoma retka (<1/10000)	Nepoznata učestalost
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>					trombocitopenija, leukopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>					hiperkalcemija	Gubitak kalijuma sa hipokalemijom posebno ozbiljni kod populacije sa velikim rizikom (<i>videti odeljak 4.4</i>); hiponatrijemija (<i>videti odeljak 4.4</i>)
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>				vertigo, umor, glavobolja, parestezije		sinkopa
<i>Poremećaji oka</i>						miopija, zamagljen vid, oštećenje vida, horioidalna efuzija
<i>Kardiološki poremećaji</i>					aritmija	<i>Torsades de pointes</i> (moguće sa smrtnim

						ishodom) (<i>videti odeljke 4.4 i 4.5</i>)
<i>Vaskularni poremećaji</i>					hipotenzija	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>			povraćanje	mučnina, konstipacija, suva usta	pankreatitis	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>					poremećaj funkcije jetre	mogućnost pojave hepatičke encefalopatije u slučajevima insuficijencije jetre (<i>videti odeljke 4.3 i 4.4</i>); hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Hipersenzitivne reakcije makulopapularni osip	purpura		angioedem, urtikarija, toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens Johnson</i> -ov sindrom	Moguće pogoršanje već postojećeg akutnog diseminovanog lupusa eritematozusa; reakcije fotoosetljivosti (<i>videti odeljak 4.4</i>)
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>					insuficijencija bubrega	
<i>Ispitivanja</i>						Produženje QT na EKG-u (<i>videti odeljke 4.4 i 4.5</i>); povećana koncentracija glukoze u krvi (<i>videti odeljak 4.4</i>), povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi (<i>videti odeljak 4.4</i>), povećane vrednosti enzima jetre

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

Enalapril

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju kod ljudi. Kao najznačajniji simptom predoziranja do sada zabeležena je izražena hipotenzija, koja se javlja 6 sati nakon uzimanja leka, istovremeno sa pojavom blokade renin-angiotenzin sistema i stuporom. Simptomi koji se mogu javiti pri predoziranju ACE inhibitorima su cirkulatorni šok, poremećaji ravnoteže elektrolita, insuficijencija bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, vrtoglavica, anksioznost i kašalj. Nakon uzimanja 300 mg, odnosno 440 mg enalapрила, zapažene su koncentracije u serumu 100, odnosno 200 puta veće od onih nakon primene terapijskih doza.

Preporučena terapija predoziranja podrazumeva i.v. infuziju fiziološkog rastvora. Ako se javi hipotenzija, pacijenta postaviti u šok položaj. Može biti razmotrena i primena infuzije angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina, ako su dostupni. Ako se ingestija dogodila nedavno, primeniti mere za eliminaciju enalapril maleata (npr. povraćanje, gastričnu lavažu, primenu adsorbensa i natrijum sulfat). Enalaprilat se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom (*videti odeljak 4.4*). Pejzmejker je indikovano kod bradikardije rezistentne na terapiju. Neprestano treba pratiti vitalne znake i koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

Indapamid

Indapamid nije toksičan u dozi do 40 mg, što je 16 puta veća doza od terapijske doze.

Znaci akutnog trovanja pre svega se manifestuju kroz poremećaj ravnoteže vode i elektrolita (hiponatremija, hipokalemija). Postoji mogućnost pojave mučnine, povraćanja, hipotenzije, grčeva, vertiga, pospanosti, konfuzije, poliurije ili oligurije koja se može razviti do anurije (usled hipovolemije).

Početne terapijske mere podrazumevaju brzu eliminaciju indapamida gastričnom lavažom i/ili primenom aktivnog uglja, nakon čega je potrebno stabilizovati narušenu ravnotežu vode i elektrolita, i to u specijalizovanim zdravstvenim ustanovama.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem, inhibitori ACE i diuretici

ATC šifra: C09BA02

Enalapril

Enalapril-maleat je so enalapрила, derivat dve aminokiseline, L-alanina i L-prolina. Angiotenzin konvertujući enzim (ACE) je peptidil dipeptidaza, koja katalizuje konverziju angiotenzina I u presornu supstancu angiotenzin II. Nakon resorpcije, enalapril se hidrolizuje u enalaprilat, koji inhibira ACE. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja koncentracije angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (usled blokade negativne povratne sprege oslobađanja renina), i smanjene sekrecije aldosterona.

ACE je identičan kininazi II. Stoga, enalapril može takođe blokirati degradaciju bradikinina, snažnog vazodepresornog peptida. Ipak, značaj ovoga mehanizma u terapijskom delovanju enalapрила još uvek nije u potpunosti razjašnjen.

Mehanizam dejstva

Iako se smatra da je primarni mehanizam kojim enalapril snižava krvni pritisak supresija renin-angiotenzin-aldosteron sistema, antihipertenzivno dejstvo enalapрила postoji i kod pacijenata sa hipertenzijom sa smanjenim nivoom renina.

Farmakodinamski efekti

Primena enalapрила kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska i u položaju supinacije i u stojećem položaju, bez značajnog povećanja srčane frekvence.

Simptomatska posturalna hipotenzija se retko javlja. Kod nekih pacijenata sniženje krvnog pritiska na optimalne vrednosti se može javiti tek posle nekoliko nedelja terapije. Nagli prestanak terapije enalaprilom ne dovodi do brzog porasta krvnog pritiska.

Efektivna inhibicija aktivnosti ACE se obično javlja 2 do 4 sata nakon oralne primene pojedinačne doze. Početak antihipertenzivne aktivnosti se obično uočava nakon 1 sata, sa maksimalnim sniženjem krvnog pritiska nakon 4 do 6 sati od primene. Trajanje antihipertenzivne aktivnosti je dozno zavisno. Međutim, pri preporučenim dozama, antihipertenzivno i hemodinamsko dejstvo se održava najmanje 24 sata.

U hemodinamskim ispitivanjima kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, sniženje krvnog pritiska je praćeno smanjenjem perifernog arterijskog otpora i povećanjem srčane ejeckije sa blagom ili bez promene srčane frekvencije. Nakon primene enalapрила došlo je do povećanja u renalnom protoku krvi; glomerularna filtracija je ostala nepromenjena. Nije bilo znakova o zadržavanju vode ili natrijuma. Međutim, kod pacijenata koji su i pre početka primene leka imali smanjenu glomerularnu filtraciju, uglavnom je dolazilo do povećanja stope filtracije.

U kratkoročnim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa dijabetesom i pacijenata bez dijabetesa sa oboljenjem bubrega, zapaženo je smanjenje albuminurije i urinarne ekskrecije IgG i ukupnih urinarnih proteina nakon primene enalapрила.

Kada se primenjuju zajedno sa tiazidnim diureticima, efekti enalapрила na sniženje krvnog pritiska su aditivni. Enalapril može smanjiti ili sprečiti razvoj hipokalemije izazvane tiazidima.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom na terapiji digitalisom ili diureticima, terapija enalaprilom je povezana sa smanjenjem perifernog otpora i krvnog pritiska. Zapažen je porast srčane ejeckije, dok se puls (koji je uglavnom povećan kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom) smanjio. Takođe je smanjen pritisak u pulmonalnoj kapilarnoj mreži. Takođe su poboljšani tolerancija napora i stepen težine srčane insuficijencije, mereni prema kriterijumima NYHA (engl. *New York Heart Association*). Ova dejstva su se nastavila tokom dugoročne terapije.

Kod pacijenata sa blagom do umerenom srčanom insuficijencijom, enalapril usporava razvoj srčane dilatacije/uvećanja i insuficijencije, što se ogleda u smanjenju end-dijastolnog i end-sistolnog volumena leve komore i poboljšanju ejeckione frakcije.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) ispitivala su istovremenu primenu ACE inhibitora i blokatora receptora za angiotenzin II.

ONTARGET je ispitivanje koje je sprovedeno kod pacijenata koji su imali kardiovaskularna ili cerebrovaskularna oboljenja u anamnezi ili dijabetes tip 2 uz dokazano oštećenje ciljnih ograna.

VA NEPHRON-D je ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ova ispitivanja nisu pokazala značajan povoljan uticaj na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, ali je uočen povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa primenom monoterapije. S obzirom na njihova slična farmakokinetička svojstva, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II se stoga ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata koji boluju od dijabetesne nefropatije.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je ispitivanje koje je dizajnirano za procenu koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorima ili blokatorima receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem ili oboje. Ispitivanje je prekinuto ranije nego što je planirano zbog povećanog rizika od neželjenog ishoda. I kardiovaskularna smrt i moždani udar su se numerički češće javljali u grupi koja je dobijala aliskiren nego u placebo grupi. Neželjena dejstva kao i ozbiljna neželjena dejstva od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i oštećena

funkcija bubrega) bila su učestalije zabeležena u grupi koja je dobijala aliskiren nego u onoj koja je dobijala placebo.

Klinička efikasnost i bezbednost

Multicentrična, randomizirana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija (*SOLVD* Studija prevencije) ispitivala je populaciju sa asimptomatskom disfunkcijom leve komore (LVEF < 35%). 4228 pacijenata je randomizovano na primenu placeba (n=2117) ili enalapрила (n=2111). U grupi koja je primala placebo, 818 pacijenata je imalo srčanu insuficijenciju ili je umrlo (38,6%) u poređenju sa 630 u grupi koja je primala enalapril (29,8%) (redukcija rizika: 29%, 95% CI; 21-36%; p<0,001). 518 pacijenata u grupi koja je primala placebo (24,5%) i 434 u grupi koja je primala enalapril (20,6%) umrlo je ili je bilo hospitalizovano zbog novonastale ili pogoršanja već postojeće srčane insuficijencije (redukcija rizika: 20%, 95% CI, 9-30%; p<0,001).

Multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija (*SOLVD* Studija terapije) ispitivala je populaciju sa simptomatskom kongestivnom srčanom insuficijencijom izazvanom sistolnom disfunkcijom (ejekciona frakcija < 35%). 2569 pacijenata, koji su na konvencionalnoj terapiji za srčanu insuficijenciju, je randomizirano na primenu placeba (n=1284) ili enalapрила (n=1285). Zabeleženo je 510 smrtnih ishoda u grupi koja je primala placebo (39,7%), u poređenju sa 452 u grupi koja je primala enalapril (35,2%) (redukcija rizika: 16%; 95% CI, 5-26 %; p=0,0036). Zabeležen je 461 smrtni slučaj zbog kardiovaskularnih uzroka u grupi koja je primala placebo u poređenju sa 399 u grupi koja je primala enalapril (redukcija rizika 18%, 95% CI, 6-28 %, p<0,002) uglavnom usled smanjenja smrti zbog progresivne srčane insuficijencije (251 u placebo grupi nasuprot 209 u grupi na enalaprilu, redukcija rizika 22%, 95% CI, 6-35%). Manje pacijenata je umrlo ili je bilo hospitalizovano zbog pogoršanja srčane insuficijencije (736 u grupi na placebo i 613 u grupi na enalaprilu; redukcija rizika 26 %; 95% CI; 18-34%; p<0,0001). Generalno u *SOLVD* studiji, kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore, enalapril je smanjio rizik od infarkta miokarda za 23% (95% CI, 11-34 %; p<0,001) i smanjio rizik od hospitalizacije usled nestabilne angine pectoris za 20% (95% CI, 9-29%; p<0,001).

Pedijatrijska populacija

Dostupna su ograničena iskustva u primeni enalapрила kod hipertenzivne pedijatrijske populacije starije od 6 godina. U kliničkoj studiji koja uključuje 110 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 16 godina sa telesnom masom ≥ 20 kg i glomerularnom filtracijom >30 mL/min/1,73 m², pacijenti koji su imali manje od 50 kg primali su 0,625, 2,5 ili 20 mg enalapрила dnevno, a pacijenti koji su imali 50 kg i više primali su 1,25, 5 ili 40 mg enalapрила dnevno. Primena enalapрила jednom dnevno snizila je krvni pritisak na dozno zavisani način. Dozno zavisno antihipertenzivno dejstvo enalapрила bilo je dosledno kroz sve podgrupe (godine, stepen Tanerove skale, pol, rasa). Međutim, najmanje primenjene doze, 0,625 mg i 1,25 mg koje prosečno odgovaraju vrednosti od 0,02 mg/kg jednom dnevno, nisu dale konzistentan antihipertenzivni efekat. Maksimalna ispitivana doza je bila 0,58 mg/kg (do 40 mg) jednom dnevno. Profil neželjenih dejstava kod pedijatrijskih pacijenata se ne razlikuje od onog koji je zabeležen kod odraslih.

Indapamid

Mehanizam dejstva

Indapamid je netiazidni sulfonamid sa indolskim prstenom, koji pripada diureticima. U dozi od 2,5 mg dnevno pokazuje produženu antihipertenzivnu aktivnost kod hipertenzivnih pacijenata.

Farmakodinamski efekti

Studije doze-efekta pokazale su da je pri dozi od 2,5 mg dnevno antihipertenzivni efekat maksimalan, a diuretički efekat je subklinički.

Pri dozi od 2,5 mg dnevno, indapamid snižava vaskularnu hiperreaktivnost na noradrenalin kod hipertenzivnih pacijenata i smanjuje ukupni periferni otpor i otpor u arteriolama.

Ekstrarenalni mehanizam dejstva u sklopu antihipertenzivnog efekta se ogleda u održavanju antihipertenzivnog dejstva kod pacijenata čiji bubrezi nisu u funkciji.

Vaskularni mehanizam dejstva indapamida uključuje:

- redukciju kontraktilnosti vaskularnog glatkog mišića usled modifikacije transmembranske razmene jona, uglavnom kalcijuma
- vazodilataciju usled stimulacije sinteze prostaglandina PGE₂ i vazodilatatora i antagregatora krvnih pločica prostaciklina PGI₂
- potenciranje vazodilatatornog dejstva bradikininina

Takođe je pokazano da indapamid pri kratkoročnoj, srednjeročnoj i dugoročnoj terapiji kod hipertenzivnih pacijenta

- smanjuje hipertrofiju leve komore
- ne dovodi do promena u metabolizmu lipida: triglicerida, LDL holesterola i HDL holesterola
- ne menja metabolizam glukoze čak ni kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom. Normalizacija krvnog pritiska i značajna redukcija mikroalbuminurije su zapaženi nakon produžene primene kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom.

Na kraju, istovremena primena indapamida sa drugim antihipertenzivima (beta-blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala, ACE inhibitorima) dovodi do poboljšane kontrole hipertenzije sa većim procentom odgovora na terapiju, nego kod primene samo jednog antihipertenziva.

5.2. Farmakokinetički podaci

Enalapril

Resorpcija

Enalapril se brzo resorbuje nakon oralne primene sa maksimalnim koncentracijama u serumu nakon 1 sata. Na osnovu količine u urinu, resorpcija enalapрила nakon oralne primene je oko 60%. Na resorpciju enalapрила ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu.

Nakon resorpcije enalapril se brzo i ekstenzivno hidrolizuje u enalaprilat, snažan ACE inhibitor. Maksimalne koncentracije enalaprilata u serumu se postižu oko 4 sata nakon oralne primene. Poluvreme eliminacije enalaprilata nakon ponovljenog doziranja enalapрила je 11 sati. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, serumske koncentracije enalaprilata u ravnotežnom stanju se postižu nakon 4 dana primene.

Distribucija

U opsegu terapijski relevantnih koncentracija, vezivanje enalaprilata za proteine plazme ne prelazi 60%.

Biotransformacija

Osim konverzije u enalaprilat, nema dokaza o značajnijem metabolizmu enalapрила.

Eliminacija

Ekskrecija enalaprilata je primarno putem bubrega. Glavne komponente u urinu su enalaprilat (oko 40%) i intaktni enalapril (oko 20%).

Rizične populacije

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Koncentracije enalapрила i enalaprilata u plazmi su povećane kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 40-60 mL/min), vrednost PIK enalaprilata u ravnotežnom stanju je bila približno 2 puta veća nego kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega nakon primene 5 mg jednom dnevno. Kod teške insuficijencije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 mL/min), vrednost PIK je povećana približno 8 puta. Kod ovih pacijenata efektivno poluvreme eliminacije enalaprilata nakon primene više doza enalapril-maleata je produženo i postizanje ravnotežnog stanja je odloženo (videti odeljak 4.2). Enalaprilat se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom. Klirens dijalize je 62 mL/min.

Deca i adolescenti

Studija farmakokinetike sa ponovljenim doziranjem je sprovedena kod 40 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata muškog i ženskog pola uzrasta od 2 meseca do 16 godina, nakon oralne primene od 0,07 mg/kg do 0,14 mg/kg enalapril-maleata dnevno. Nije bilo značajnih razlika u farmakokinetici enalaprilata kod dece u poređenju sa već postojećim podacima za odrasle. Zapaženo je povećanje vrednosti PIK (normalizovano u odnosu na dozu po telesnoj masi) sa povećanjem uzrasne dobi; međutim, povećanje vrednosti PIK nije zabeleženo kada su podaci normalizovani prema površini tela. U ravnotežnom stanju, poluvreme eliminacije enalaprilata iznosi 14 sati.

Laktacija

Nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg primenjene kod 5 žena nakon porođaja, prosečne maksimalne koncentracije enalapрила u mleku su bile 1,7 mikrograma/L (od 0,54 do 5,9 mikrograma/L) 4 do 6 sati nakon primene. Prosečna maksimalna koncentracija enalaprilata je bila 1,7 mikrograma/L (od 1,2 do 2,3 mikrograma/L); vreme postizanja maksimalnih koncentracija je bilo različito tokom perioda od 24 sati. Uzimajući u obzir maksimalne koncentracije u mleku, procenjeni maksimalni unos kod dece koja se hrane samo majčnim mlekom bi bio oko 0,16% doze prilagođene masi majke.

Žene koje su oralno uzimale 10 mg enalapрила dnevno tokom 11 meseci, imale su maksimalne koncentracije enalapрила u mleku od 2 mikrograma/L 4 sata nakon primene i maksimalne koncentracije enalaprilata od 0,75 mikrograma/L 9 sati nakon primene. Ukupna koncentracija enalapрила i enalaprilata merenih u mleku tokom 24 sata bile su 1,44 mikrograma/L, odnosno 0,63 mikrograma/L. Koncentracije enalaprilata u mleku nije bilo moguće registrovati (<0,2 mikrograma/L) 4 sata nakon primene pojedinačne doze enalapрила od 5 mg kod jedne žene i 10 mg kod dve žene; koncentracije enalapрила nisu bile određivane.

Indapamid

Resorpcija

Indapamid se brzo i u potpunosti resorbuje nakon oralne primene. Maksimalna koncentracija u krvi se postiže za 1 do 2 sata nakon primene.

Distribucija

Indapamid je koncentrovan u eritrocitima i 79% je vezan za protein plazme i eritrocite. Prolazi kroz vaskularni zid glatkih vaskularnih mišića zahvaljujući svojoj velikoj liposolubilnosti.

Metabolizam

70% jedne oralne doze se eliminiše putem bubrega i 23% gastrointestinalnim traktom. Indapamid se u značajnoj meri metaboliše, do 7% u nepromenjenom obliku se može detektovati u urinu tokom 48 sati od primene leka. Poluživot (β faza) indapamida iznosi približno 15-18 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Enalapril

Pretklinički podaci o enalaprilu ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na osnovu konvencionalnih studija o farmakologiji bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenom potencijalu. Studije reproduktivne toksičnosti ukazuju da enalapril nema uticaja na plodnost i reproduktivnu sposobnost kod pacova, i nije teratogen. U studiji na ženkama pacova kod kojih je primenjen enalapril pre parenja i tokom gestacije, došlo je do povećane incidence smrti mladunaca tokom dojenja. Dokazano je da enalapril prolazi placentu i izlučuje se u mleko. Utvrđeno je da su ACE inhibitori fetotoksični (izazivaju oštećenje i/ili smrt fetusa) kada se daju u toku drugog ili trećeg trimestra.

Indapamid

Indapamid je prilikom testiranja dao negativne rezultate na mutagena i kancerogena svojstva.

Najveće doze primenjene oralno na različitim životinjskim vrstama (40 do 8000 puta veće od terapijske doze) su pokazale pogoršanja diuretskih svojstava indapamida. Glavni simptomi trovanja tokom studija akutne toksičnosti sa indapamidom primenjenim intravenski ili intraperitonealno su u vezi sa farmakološkim dejstvom indapamida, kao što je bradipneja i periferna vazodilatacija. Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale embriotoksičnost i teratogenost. Plodnost nije bila oštećena ni kod mužjaka, ni ženki pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Tablete sa enalaprilom (veće tablete)

- Laktoza, monohidrat;
- Magnezijum-karbonat, teški;
- Želatin;
- Krosповidon;
- Magnezijum-stearat.

Film tablete sa indapamidom (manje, film tablete)

Jezgro tablete:

- Laktoza, monohidrat;
- Povidon;
- Krosповidon;
- Magnezijum-stearat;
- Natrijum-laurilsulfat;
- Talk.

Film obloga tablete:

- Hipromeloza;
- Makrogol 6000;
- Talk;
- Titan-dioksid (E171, C.I.77891).

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je *cold-form*/Al blister (OPA/Al/PVC folija). Jedan blister sadrži 5 tableta sa enalapril-maleatom i 5 film tableta sa indapamidom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži tri blistera sa po 5 tableta sa enalapril-maleatom i 5 film tableta sa indapamidom (ukupno 15 tableta sa enalapril-maleatom i 15 film tableta sa indapamidom) 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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00946-20-001

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

Datum prve dozvole: 23.06.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 04.11.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2020.