

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Enalapril HCT, 20 mg/6 mg, tablete

INN: enalapril, hidrohloriazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg enalapril-maleata i 6 mg hidrohloriazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 157,45 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, bikonveksne tablete svetlo plave boje, prečnika 9 mm.

4.1. Terapijske indikacije

Enalapril HCT je indikovano u terapiji esencijalne hipertenzije koja se ne može adekvatno lečiti primenom ACE inhibitora u monoterapiji.

4.2. Doziranje i način primene

Za oralnu primenu.

Preporučeno doziranje je jedna tableta jednom dnevno.

Prethodna terapija diureticima

Nakon početka primene leka Enalapril HCT može doći do pojave simptomatske hipotenzije; šanse za to su veće kod pacijenata kod kojih je nastupila hipovolemija kao posledica ranije propisane terapije diureticima. Dva do tri dana pre započinjanja terapije lekom Enalapril HCT treba prekinuti primenu diuretika (videti odeljak 4.5).

Doziranje kod insuficijencije bubrega

Pošto početna doza enalapрила kod pacijenata sa blagom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina >30 mL/min i <80 mL/min) iznosi 5-10 mg, lek Enalapril HCT se ne preporučuje kao početna doza kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.4). Primena leka Enalapril HCT je kontraindikovana kod pacijenata sa klirensom kreatinina <30 mL/min.

Pedijatrijski pacijenti

Lek Enalapril HCT se ne preporučuje za primenu kod dece ispod 18 godina zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka navedenih u odeljku 6.1.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina \leq 30 mL/min).
- Anurija.

- Angioneurotski edem u anamnezi povezan sa prethodnom primenom ACE inhibitora.
- Nasledni ili idiopatski angioedem.
- Preosetljivost na derivate sulfonamida.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Istovremena primena leka Enalapril HCT sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Enalapril-maleat i hidrohloriazid

Hipotenzija i disbalans tečnosti i elektrolita

Simptomatska hipotenzija se retko sreće kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom. Ukoliko se kod pacijenata sa hipertenzijom primenjuje lek Enalapril HCT, veća je verovatnoća od ispoljavanja simptomatske hipotenzije ukoliko je u pitanju pacijent sa smanjenim volumenom, npr. usled terapije diureticima, restrikcije unosa soli, dijareje ili povraćanja (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod tih pacijenata treba sprovoditi određivanje elektrolita u serumu u redovnim vremenskim intervalima. Treba obratiti posebnu pažnju na pacijente sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih nagli pad krvnog može da dovede do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja. Kod hipertenzivnih pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa ili bez udružene insuficijencije bubrega, zapažena je pojava simptomatske hipotenzije.

Ukoliko se hipotenzija javi, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i, ukoliko je potrebno, primeniti intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzivna reakcija ne predstavlja kontraindikaciju za dalje doziranje leka, koja se nesmetano može nastaviti nakon što je došlo do porasta krvnog pritiska povećanjem volumena.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata, bez vidljivog ranije postojećeg oboljenja bubrega, javilo se povećanje vrednosti uree i kreatinina u krvi, kada je enalapril primenjivan istovremeno sa diureticima (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Enalapril-maleat, Oštećenje funkcije bubrega; Hidrohloriazid, Oštećenje funkcije bubrega u odeljku 4.4). Ako do ovoga dođe, terapiju lekom Enalapril HCT treba prekinuti. Ova situacija povećava mogućnost manifestacije ranije postojeće stenoze bubrežne arterije, (videti Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Enalapril-maleat, Renovaskularna hipertenzija u odeljku 4.4).

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). U skladu sa tim, ne preporučuje se dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom RAAS sistema smatra neophodnom, može se sprovesti isključivo pod nadzorom lekara specijaliste i uz pažljivo praćenje funkcije bubrega, nivoa elektrolita i vrednosti krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II se ne smeju primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Hiperkalemija

Kombinovana primena enalapрила i diuretika u niskim dozama ne isključuje mogućnost pojave hiperkalemije (vidi deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Enalapril-maleat, Hiperkalemija u odeljku 4.4).

Litijum

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

Laktoza

Lek Enalapril HCT sadrži 157,45 mg laktoze, monohidrata po tableti. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Pedijatrijska upotreba

Efikasnost i bezbednost leka nije utvrđena u pedijatrijskoj populaciji.

Enalapril-maleat

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.

Oštećenje 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 odeljak 4.2 i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Enalapril-maleat – hidrohloriazid, Oštećenje funkcija bubrega; Hidrohloriazid, Oštećenje funkcija bubrega u odeljku 4.4).

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se ACE inhibitorima leče 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.

Transplantacija bubrega

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

Pacijenti na hemodijalizi

Primena enalapрила nije indikovana kod pacijenata kojima je potrebna dijaliza, usled insuficijencije bubrega. Anafilaktoidne reakcije su prijavljivane kod pacijenata na dijalizi visokopropusnim membranama (npr. AN69[®]) koji su istovremeno uzimali ACE inhibitore. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu drugog tipa membrane za dijalizu ili druge vrste antihipertenzivnih lekova.

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. Uzrok ovih simptoma nije do kraja razjašnjen. Pacijenti koji su dobijali ACE inhibitore i kod kojih se javila žutica ili izraženi porast enzima jetre treba da prekinu uzimanje ACE inhibitora i da se na odgovarajući način medicinski prate (videti Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Hidrohloriazid, Oboljenje jetre u odeljku 4.4).

Neutropenija/agranulocitoza

Kod pacijenata koji primenjuju ACE inhibitore zabeležene su neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, kod kojih nema drugih komplikacija, neutropenija se retko javlja. Enalapril treba veoma obazrivo koristiti kod pacijenata sa kolagenim oboljenjem krvnih sudova, kod pacijenata koji su na imunosupresivnoj terapiji, zatim na terapiji alopurinolom ili prokainamidom, kao i kod onih kod kojih je prisutna kombinacija ovih komplikujućih faktora, naročito ako od ranije postoji oslabljena funkcija bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata razvila se i ozbiljna infekcija, koja u nekoliko slučajeva nije mogla da se suzbije intenzivnom terapijom antibioticima. Ako se enalapril koristi kod ovih pacijenata, savetuje se periodično praćenje broja belih krvnih zrnaca, a pacijente treba uputiti da prijave svaki znak pojave infekcije.

Hiperkalemija

Tokom lečenja ACE inhibitorima, uključujući i enalapril, može da dođe do povećanja koncentracije kalijuma u krvi, pogotovu kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, pogoršanjem renalne funkcije, starijih pacijenata, (>70 godina), pacijenata sa dijabetes melitusom, i usled događaja koji se javljaju u međuvremenu – naročito usled dehidracije, akutne srčane dekompenzacije, metaboličke acidoze i istovremene terapije diureticima koji štede kalijum, (kao što su spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid) ili uzimanja tableta kalijuma, kao i zamena za kuhinjsku 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 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Enalapril-maleat – hidrohloriazid, Hiperkalemija; Hidrohloriazid, Metabolička i endokrina dejstva u odeljku 4.4 i odeljak 4.5).

Pacijenti sa dijabetesom

Pacijentima sa dijabetesom koji se leče oralnim antidijabetičkim lekovima ili insulinom, prilikom otpočinjanja terapije ACE inhibitorom, treba reći da pažljivo prate pojavu hipoglikemije, naročito tokom prvog meseca od početka kombinovane upotrebe (videti Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Hidrohloriazid, Metabolička i endokrina dejstva u odeljku 4.4 i odeljak 4.5).

Preosetljivost/angioneurotski edem

Tokom lečenja inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, uključujući enalapril-maleat, prijavljeni su slučajevi angioedema lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grla. Ako se angioedem pojavi, terapiju lekom Enalapril HCT treba odmah prekinuti i treba uvesti odgovarajuće praćenje da bi se obezbedilo potpuno povlačenje simptoma pre otpuštanja pacijenta. Čak i u slučajevima kada se pojavi samo oticanje jezika bez respiratornih problema, može biti potreban produžen nadzor nad pacijentom, jer lečenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljno.

Veoma retko su zabeleženi i fatalni ishodi prouzrokovani angioedemom povezanim sa edemom larinksa ili jezika. Kod nekih pacijenata sa edemom koji zahvata jezik, glotis ili larinks može da dođe do opstrukcije disajnih puteva, pogotovu kod onih pacijenata kod kojih je u prošlosti na disajnim putevima obavljena neka hirurška intervencija. Kada je prisutan angioedem jezika, glotisa i grla, koji verovatno može da izazove opstrukciju disajnih puteva, treba ga odmah lečiti adrenalinom (0,3 mL do 0,5 mL rastvora adrenalina u odnosu 1:1000 daje se supkutano) i/ili merama koje obezbeđuju prohodnost disajnih puteva.

Kod pacijenata crne rase koji su uzimali ACE inhibitore zabeleženo je češće pojavljivanje angioedema u poređenju sa pacijentima drugih rasa. Međutim, uopšteno deluje da pacijenti crne rase imaju povećan rizik od pojave angioedema.

Pacijenti koji su ranije imali angioedem koji nije povezan sa uzimanjem ACE inhibitora imaju povećan rizik za pojavu angioedema tokom terapije ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Pacijenti koji ACE inhibitore primenjuju istovremeno sa mTOR inhibitorima (engl. *mammalian target of rapamycin*, ciljni molekul za rapamicin kod sisara, npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) mogu ispoljiti povećani rizik od nastanka angioedema.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije na otrov hymenoptera

Kod pacijenata koji su dobijali terapiju ACE inhibitorima tokom desenzibilizacije na otrov *hymenoptera*, retko su se javljale anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ove reakcije se mogu izbeći privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima pre svake desenzibilizacije.

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustine (LDL)

Retko se kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima tokom LDL – afereze dekstran sulfatom mogu javiti anafilaktoidne reakcije koje ugrožavaju život. Ove reakcije se mogu izbeći privremenim prekidom terapije ACE inhibitorom pre svake afereze.

Kašalj

Kašalj je prijavljen tokom primene ACE inhibitora. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, uporan i prestaje sa obustavom terapije. Kašalj izazvan ACE inhibitorima treba razmatrati kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

Hirurške intervencije/anestezija

Kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim hirurškim operacijama ili tokom anestezije lekovima koji dovode do hipotenzije, enalapril može blokirati stvaranje angiotenzina II sekundarno, usled kompenzatornog oslobađanja renina. Ukoliko dođe do pojave hipotenzije za koju se smatra da je nastala kao posledica ovog mehanizma, ona može biti korigovana nadoknadom volumena (videti odeljak 4.5).

Trudnoća

ACE inhibitore ne treba uvoditi u terapiju tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na neku od alternativnih antihipertenzivnih terapija, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, lečenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju (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 obbolele od hipertenzije karakteristična niska vrednost renina.

Hidrolortiazid

Oštećenje funkcije bubrega

Tiazidi možda nisu odgovarajući diuretici za primenu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i nisu efikasni pri klirensu kreatinina od 30 mL/min ili ispod (tj. umerena do teška insuficijencija bubrega) (videti odeljak 4.2 i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Enalapril-maleat – hidrolortiazid, Oštećenje funkciji bubrega; Enalapril-maleat, Oštećenje funkcije bubrega u odeljku 4.4).

Oboljenje jetre

Tiazide treba oprezno koristiti kod pacijenta sa oštećenom funkcijom jetre ili progresivnim oboljenjem jetre, pošto male promene ravnoteže fluida i elektrolita mogu da izazovu hepatičku komu (videti Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Enalapril-maleat, Insuficijencija jetre u odeljku 4.4).

Metabolička i endokrina dejstva

Terapija tiazidima može da umanja toleranciju na glukozu. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika, uključujući insulin (videti Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Enalapril-maleat, Pacijenti sa dijabetesom u odeljku 4.4).

Može doći do povećanja koncentracije holesterola i triglicerida tokom terapije tiazidnim diureticima, međutim, pri dozi od 12,5 mg, nije prijavljena ili je prijavljena mala povezanost. Osim toga, u kliničkim istraživanjima sa 6 mg hidrohloriazida nisu zabeležena klinički značajna dejstva na nivo glukoze, holesterola, triglicerida, natrijuma, magnezijuma ili kalijuma u serumu.

Terapija tiazidima može precipitirati pojavu hiperurikemije i/ili gihta kod nekih pacijenata. Deluje da je ovo dejstvo na hiperurikemiju zavisno od doze. Osim toga, enalapril može da poveća koncentraciju mokraćne kiseline u urinu i tako može da umanja hiperurikemično dejstvo hidrohloriazida.

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

Tiazidi (uključujući i hidrohloriazid) mogu da izazovu disbalans elektrolita i tečnosti (hipokalemija, hiponatremija i hipohloremična alkalozna). Znakovi upozorenja disblansa tečnosti ili elektrolita su kserostomija (nenormalna suvoća usta), 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 brzo diurezom, pacijenata koji ne unose oralno dovoljno elektrolita, 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. Nedostatak hlorida je generalno blag i obično ne zahteva terapiju.

Tiazidi mogu da smanje izlučivanje kalcijuma putem urina i da izazovu povremeni blagi porast njegove koncentracije u serumu, čak i ako ne postoji poznat poremećaj u metabolizmu ovog elektrolita. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz postojanja latentnog hiperparatiroidizma. Terapiju sa tiazidima treba prekinuti pre ispitivanja funkcije paratiroidnih žlezda.

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

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-maleat – Hidrohloriazid

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podaci iz kliničkih studija pokazuju da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1.)

Drugi antihipertenzivni lekovi

Istovremena primena ovih lekova može da pojača hipotenzivno delovanje enalapрила. Istovremena primena nitroglicerina i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može još više 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 sa ACE inhibitorima poveća rizik od toksičnosti litijuma.

Upotreba leka Enalapril HCT sa litijumom se ne preporučuje, 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)

Istovremeno uzimanje leka Enalapril HCT i nesteroidnih antireumatika uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore), može da umanjí 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 (ARA) 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 bubrežna 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 ugroženom 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 dovesti do značajnog porasta koncentracije kalijuma u serumu. 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)

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

Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Istovremena primena određenih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može da izazove još veće sniženje krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu oslabiti antihipertenzivni efekat ACE inhibitora (videti odeljak 4.5)

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 kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivno dejstvo ACE inhibitora (videti odeljak 4.5).

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i β-blokatori

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

Zlato

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

Inhibitori mTOR (engl. mammalian target of rapamycin, ciljni molekul za rapamicin kod sisara)

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

Hidrohlortiazid

Nedepolarizujući mišićni relaksanti

Tiazidi mogu da pojačaju odgovor organizma na tubokurarin.

Alkohol, barbiturati ili opioidni analgetici

Može doći do pojačavanja ortostatske hipotenzije (videti odeljak 4.5).

Antidijabetici (oralni antidijabetici i insulin)

Upotreba antidijabetika i tiazidnih diuretika može da zahteva prilagođavanje doze antidijabetika (videti odeljke 4.4 i 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% (holestiramin) i 43% (holestipol).

Produženje QT intervala (npr. hinidin, prokainamid, amjodaron, 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 iritabilnost komora).

Kortikosteroidi, ACTH

Mogu da dovedu do pojačavanja gubitka elektrolita, naročito do hipokalemije.

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. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi mogu da smanje bubrežno izlučivanje citotoksičnih lekova i da pojačaju njihovo mijelosupresivno dejstvo.

Pedijatrijska populacija

Kod odraslih osoba nisu sprovedene studije interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

ACE inhibitori:

Primena ACE inhibitora se ne preporučuje 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).

Na osnovu epidemiološki podataka koji se odnose na rizik od teratogenog dejstva nakon izloženosti ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nije se mogao doneti konačan zaključak; ipak, ne sme se isključiti malo povećanje rizika. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju za koju postoji dokazan bezbednosni profil u trudnoći.

Kad se ustanovi trudnoća, odmah treba prekinuti terapiju ACE inhibitorima i započeti, ako je moguće, alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjenje funkcija bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3). Zabeleženi su slučajevi maternalne oligohidramnioze, koja može predstavljati smanjenu funkciju bubrega kod fetusa, i koja može uzrokovati kontrakture ekstremiteta, kraniofacijalne deformacije i hipoplaziju pri razvoju pluća.

Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitoru od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lobanje fetusa. Novorođenčad, čije su majke koristile ACE inhibitore, treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Hidrohlortiazid:

Postoji ograničeno iskustvo sa hidrohlortiazidom tokom trudnoće, naročito tokom prvog trimestra. Podaci dobijeni iz animalnih studija nisu dovoljni. Hidrohlortiazid prolazi placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva hidrohlortiazida, njegova primena tokom drugog i trećeg trimestra može da ugrozi fetoplacentalnu perfuziju i prouzrokovati ikterus, poremećaj balansa elektrolita i trombocitopeniju kod fetusa i novorođenčeta.

Hidrohlortiazid ne treba primenjivati kod gestacijskog edema, gestacione hipertenzije ili preeklampsije usled rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, bez povoljnih efekata na tok bolesti.

Hidrohlortiazid ne treba koristiti u terapiji esencijalne hipertenzije u trudnoći izuzev u situacijama kada nije moguće koristiti druge oblike terapije.

Dojenje

Enalapril:

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju da se veoma male koncentracije nalaze u majčinom mleku (videti odeljak 5.2). Iako se čini da ove koncentracije nisu klinički relevantne, primena leka Enalapril HCT kod žena u periodu laktacije se ne preporučuje kada je u pitanju dojenje nedonoščadi i tokom prve nedelje nakon porođaja u terminu zbog hipotetičkog rizika od ispoljavanja efekata na kardiovaskularnu ili renalnu funkciju i zato što nema dovoljnog kliničkog iskustva u sličnim situacijama. U slučaju nešto starije bebe, primena leka Enalapril HCT kod majke koja doji se može razmotriti ukoliko je terapija neophodna za majku a kod deteta se prate znaci ispoljavanja bilo koje neželjene reakcije.

Hidrohlortiazid:

Hidrohlortiazidi se izlučuju u majčino mleko u malim količinama. Primena tiazida u visokim dozama koja uzrokuje intenzivnu diurezu može inhibirati sintezu mleka. Primena leka Enalapril HCT tokom perioda dojenja se ne preporučuje. Ukoliko se lek Enalapril HCT ipak mora primenjivati tokom dojenja, doze treba održavati što je moguće nižim.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, treba imati u vidu da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili osećaj umora (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Lek Enalapril HCT se obično dobro podnosi. U kliničkim studijama, ispoljena neželjena dejstva su obično bila blaga i prolaznog karaktera, i kod najvećeg broja pacijenata nisu zahtevala prekid terapije. Najčešća neželjena dejstva prijavljena za vreme kliničkih studija sa lekom Enalapril HCT su bila glavobolja i kašalj.

Sledeća neželjena dejstva su bila prijavljivana za lek Enalapril HCT, enalapril u monoterapiji ili hidrohloriazid u monoterapiji bilo tokom kliničkih studija ili nakon stavljanja leka na tržište.

Tabela 1. Neželjena dejstva leka Enalapril HCT

Sistem organa	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retko (<1/10000)	Nepoznato (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			Anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku)	Neutropenija, smanjenje vrednosti hemoglobina, smanjenje vrednosti hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, leukopenija pancitopenija, limfadenopatija, autoimunska oboljenja		
<i>Endokrini poremećaji</i>						Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Poremećaji metabolizma 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, izmena ukusa	Konfuzija, somnolencija, nesanicnost, nervoza, parestezije, vrtoglavica, smanjeni libido**	Abnormalni snovi, poremećaji sna, pareza (usled hipokalemije)		

Poremećaji oka	Zamućen vid					
Poremećaji uha i labirinta			Tinitus			
Kardiološki i vaskularni poremećaji	Vrtoglavica	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, poremećaji srčanog ritma, angina pektoris, tahikardija	Crvenilo, palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj*, sekundarno u odnosu na naglašenu hipotenziju kod pacijenata pod visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	<i>Raynaud</i> -ova bolest		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Dispnea	Curenje iz nosa, bol u grlu i promuklost, bronhospazam/astma	Plućni infiltrati, respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija		
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Dijareja, abdominalni bol	Ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, konstipacija, anoreksija, iritacija želuca, suva usta, peptički ulkus, flatulencija**	Stomatitis/aftozne ulceracije, glositis	Intestinalni angioedem	
Hepatobilijarni poremećaji				Insuficijencija jetre, nekroza jetre (može biti fatalna), hepatitis – bilo hepatocelularni ili holestatski, žutica, holecistitis (naročito kod pacijenata sa postojećom holelitijazom)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip (egzantem) preosetljivost/ angioedem: prijavljivan je angioneurotski 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, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, purpura, kutani eritemski lupus, eritroderma, pemfigus		Prijavljivan je kompleks simptoma koji može uključivati nešto ili sve od sledećeg: groznica, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgija/artritis, pozitivna

						ANA, ubrzana sedimentacija, eozinofilija i leukocitoza. Osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije se mogu javite.
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva		Grčevi mišića***	Artralgija**			
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta			Renalna disfunkcija, renalna insuficijencija, proteinurija	Oligurija, intersticijalni nefritis		
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki			Impotencija	Ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	Bol u predelu grudi, zamor	Malaksalost, groznica			
Ispitivanja		Hiperkalemija, povećane koncentracije kreatinina u serumu	Povećane koncentracije uree u krvi, hiponatremija	Povećane vrednosti enzima jetre i bilirubina u serumu		

* Incidenca je u kliničkim istraživanjima bila slična onoj koja se javila u grupi sa placebom i aktivnoj kontrolnoj grupi.

** Prijavljeno samo u dozama od 12,5 mg i 25 mg hidrohloriazida.

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

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

Nisu dostupni specifični podaci o lečenju predoziranja lekom Enalapril HCT. Terapija je simptomatska i suportivna. Treba prekinuti terapiju lekom Enalapril HCT i pacijenta pažljivo pratiti. Predložene mere

uključuju izazivanje povraćanja i/ili ispiranje želuca, primenu aktivnog uglja, primenu laksativa ako je unos skorašnji i korekciju dehidracije, disbalansa elektrolita i hipotenzije ustanovljenim procedurama.

Enalapril-maleat

Najčešći znak prevelikog doziranja, do sada zabeležen, je izrazita hipotenzija, koja počinje oko šest sati nakon unosa tableta, praćena je blokadom renin-angiotenzinskog 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. Zabeležena je koncentracija enalaprilata u serumu koja je bila 100 i 200 puta veća od koncentracije koja se uobičajeno detektuje prilikom primene terapijskih doza leka, nakon unosa 300 mg i 440 mg enalapril-maleata, tim redosledom.

Preporučena terapija za predoziranje je intravenska infuzija fiziološkog rastvora. Ako se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj sa podignutim nogama. Ako je dostupna, može biti korisna infuzija angiotenzina II i/ili može se razmotriti primena intravenskih kateholamina. Ako je ingestija skorašnja, potrebno je preduzeti mere za eliminisanje enalapril-maleata (npr. povraćanje, gastrična lavaža, primena adsorbenata i natrijum-sulfata). Enalaprilat može biti uklonjen iz sistemske cirkulacije hemodijalizom (videti odeljak 4.4). Pejsmejker je indikovano za bradikardiju koja ne reaguje na terapiju. Neprekidno treba pratiti vitalne parametre kao i koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

Hidrohlorotiazid

Najčešći znaci trovanja koji su primećeni su oni koje prouzrokuje pad koncentracije elektrolita u serumu (hipokalemija, hipohloremija, hiponatremija) i dehidracija nastala usled povećane diureze. Ako je bio primenjen i digitalis, hipokalemija može da naglasi srčanu aritmiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori ACE i diuretici

ATC šifra: C09BA02

Lek Enalapril HCT predstavlja kombinaciju inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (enalapril-maleat) i diuretika (hidrohlorotiazid) koji su efikasni u lečenju hipertenzije. Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) je peptidil dipeptidaza koja katalizuje konverziju angiotenzina I u vazokonstriktornu supstancu angiotenzin II. Nakon resorpcije, enalapril se hidrolizuje do enalaprilata, koji inhibira ACE. Posledica inhibicije ACE je smanjenje angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećanja aktivnosti renina u plazmi (zbog uklanjanja negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjene sekrecije aldosterona. Hidrohlorotiazid uobičajeno ne utiče na normalan krvni pritisak.

Lek Enalapril HCT deluje na smanjenje krvnog pritiska i diuretički efekat. Enalapril i hidrohlorotiazid se koriste samostalno ili u kombinaciji za lečenje hipertenzije. Iako hidrohlorotiazid u dozi od 6 mg u poređenju sa placebom ne ispoljava klinički značajno dejstvo na sniženje krvnog pritiska, klinički sinergistički efekat se dobija na krvni pritisak ako se 6 mg hidrohlorotiazida kombinuje sa enalaprilom. Efekat sniženja krvnog pritiska je znatno veći od onog koji se zapaža kada se primeni samo enalapril. Pored toga, efekat smanjenja krvnog pritiska leka Enalapril HCT se održava tokom najmanje 24 sata.

ACE je identičan kininazi II. Zbog toga enalapril može da blokira i razgradnju bradikinina, potencijalnog vazodilatatornog peptida. Međutim, još uvek nije razjašnjena uloga koju ovaj događaj ima u ukupnom terapijskom dejstvu enalapрила.

Mehanizam dejstva

Iako se smatra da je mehanizam pomoću koga enalapril snižava krvni pritisak primarno putem supresije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, koji igra presudnu ulogu u regulaciji krvnog pritiska, enalapril deluje antihipertenzivno čak i kod hipertenzivnih pacijenata sa niskim sadržajem renina.

Farmakodinamski efekti

Primena enalapрила kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska u ležećem i stajaćem položaju, bez značajnijeg povećanja frekvence rada srca.

Simptomatska ortostatska hipertenzija se ne javlja često. Kod nekih pacijenata, terapiju treba nastaviti nekoliko nedelja kako bi se postiglo optimalno smanjenje krvnog pritiska. Naglo prekidanje enalapril maleata nije praćeno brzim povećanjem krvnog pritiska.

Efektivna inhibicija delovanja ACE se obično javlja 2 do 4 sata nakon oralne primene pojedinačne doze enalapрила. Obično efekat sniženja krvnog pritiska nastupa nakon sat vremena, pri čemu maksimalno sniženje krvnog pritiska nastupa 4 do 6 sati nakon primene. Trajanje efekta zavisi od doze. Ali u preporučenim dozama, efekat smanjenja krvnog pritiska i hemodinamski efekti se održavaju najmanje 24 sata.

U hemodinamskim studijama sa enalaprilom kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, smanjenje krvnog pritiska je bilo praćeno smanjenjem perifernog arterijskog otpora sa povećanjem minutnog volumena srca i malo ili nimalo promena u frekvenci rada srca. Nakon primene enalapril maleata došlo je do povećanja renalne perfuzije; stopa glomerularne filtracije je bila nepromenjena. Nije bilo indikacija za zadržavanje natrijuma ili vode. Ali kod pacijenata sa niskom glomerularnom filtracijom pre početka lečenja, ova stopa je obično bila povećana.

Antihipertenzivna terapija sa enalaprilom dovodi do značajnog smanjenja hipertrofije leve komore, uz zadržavanje sistolne funkcije leve komore.

Efekat kombinacije fiksne doze enalapрила i hidrohloriazida na mortalitet i morbiditet nije ispitivan.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Dva velika randomizovana, 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 primenu kombinacije ACE inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 sa dokazanim oštećenjem ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ti rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smeju se prema tome istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE inhibitorom ili antagonistom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili i jednom i drugom. Ispitivanje je bilo prekinuto pre vremena zbog povećanog rizika od neželjenog ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su češće zabeleženi u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Oralno primenjen enalapril-maleat se brzo resorbuje, a njegove maksimalne koncentracije u serumu se javljaju u roku od jednog sata. Na osnovu prisustva u urinu, stepen resorpcije enalapрила iz oralno primenjenog enalapril-maleata je približno 60%. Na resorpciju oralno primenjenog enalapрила ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu.

Nakon resorpcije, oralni enalapril se brzo i obimno hidrolizuje u enalaprilat, snažan inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima. Maksimalna koncentracija enalaprilata u serumu javlja se 3 do 4 sata nakon oralne doze enalapril-maleata. Glavne supstance u urinu su enalaprilat (oko 40% od unete doze) i nepromenjen enalapril. Osim konvertovanja u enalaprilat, nema dokaza o značajnijem metabolizmu enalapрила.

Profil koncentracije enalaprilata u serumu pokazuje produženu terminalnu fazu, verovatno povezanu sa vezivanjem za ACE. Kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega, koncentracije enalaprilata u stanju ravnoteže u serumu se dostižu nakon četvrtog dana primene enalapril-maleata. Na resorpciju oralno primenjenog enalapril-maleata ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu. Stepen resorpcije i hidrolize enalapрила sličan je kod različitih doza u preporučenom terapijskom opsegu.

Distribucija

U opsegu terapijskih koncentracija, vezivanje enalaprilata sa proteinima humane plazme nije veće od 60%.

Metabolizam

Osim konvertovanja u enalaprilat, nema dokaza o značajnijem metabolizmu enalapрила. Hidrohlortiazid se ne metaboliše, ali se veoma brzo eliminiše putem bubrega.

Eliminacija

Ekskrecija enalapрила se pre svega odograva preko bubrega. Glavne supstance u urinu su enalaprilat, u količini koja iznosi oko 40% doze i neizmenjeni enalapril (oko 20%). Hidrohlortiazid se ne metaboliše, ali se veoma brzo eliminiše putem bubrega. Najmanje 61% oralne doze se eliminiše u neizmenjenom obliku tokom 24 sata.

Oštećena funkcija bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, povećan je stepen izloženosti enalaprilu i enalaprilatu. Kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 40-60 mL/min), vrednost parametra PIK za enalaprilat u stanju ravnoteže nakon primene u dozi od 5 mg jednom dnevno je iznosio oko dva puta više u odnosu na pacijente sa normalnom funkcijom bubrega. Kod teških oštećenja bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min), parametar PIK je bio povećan približno 8 puta. Efektivno poluvreme eliminacije enalaprilata nakon ponovljenih doza enalapril maleata je produženo kod ovog stepena oštećenja bubrega, a vreme do stabilizovanja se odlaže (videti odeljak 4.2). Enalapril se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom. Klirens prilikom dijalize iznosi 62 mL/min.

Period laktacije

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 mikrog/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 majčinim mlekom bi bio oko 0,16% doze prilagođene telesnoj masi majke. Žene koje su uzimale 10 mg enalapрила dnevno oralnim putem 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 količina enalapрила i enalaprilata merenih u mleku tokom 24 sata je bila 1,44 mikrograma/L, odnosno 0,63 mikrograma/L. Koncentracije enalaprilata u mleku nije bilo moguće detektovati (<0,2 mikrograma/L) 4 sata nakon primene pojedinačne doze enalapрила od 5 mg kod jedne žene i 10 mg kod dveu žena; koncentracije enalapрила nisu određene.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik kod ljudi. Ovi podaci su dobijeni iz konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Studije reproduktivne toksičnosti ukazuju na to da enalapril ne utiče na plodnost i reprodukciju kod pacova i nije teratogen. U studiji u kojoj su ženke pacova dobijale enalapril pre parenja i tokom gestacije, primećen je povećan stepen smrtnosti potomaka tokom laktacije. Izgleda da aktivna supstanca prolazi placentu i izlučuje se u humano mleko. Zaključak je da su ACE inhibitori kao grupa lekova fetotoksični kada se primenjuju u drugom ili trećem trimestru trudnoće.

Hidrohlortiazid prolazi placentu, ali ne i krvno-moždanu barijeru.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Kroskarmeloza-natrijum;

Laktoza, monohidrat;

Magnezijum-stearat;

Skrob, kukuruzni preželatinizovan;

Natrijum-hidrogenkarbonat;

Pigment Blend PB 20948 Blue: laktoza, monohidrat; Indigo Carmine Lake E132.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe dve (2) godine.

Lek ne upotrebljavati nakon isteka roka upotrebe!

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Alu (20 µm)/Alu (130 µm) blister sa 10 tableta i Alu (20 µm)/Alu (170 µm) blister sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 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

ZDRAVLJE AD LESKOVAC

Vlajkova 199, Leskovac

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

Broj dozvole: 515-01-01142-17-001

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

Datum prve dozvole: 03.09.2012.

Datum obnove dozvole: 12.03.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2018.