

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

**ENAP-H 10 mg/25 mg tableta**

**ENAP-HL 10 mg /12,5 mg tableta**

**ENAP-HL 20 20 mg/12,5 mg tableta**

*enalapril maleat, hidrohlortiazid*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Enap-H 10 mg/25 mg tableta sadrži 10 mg enalapril maleata, što odgovara 7,64 mg enalapрила, i 25 mg hidrohlortiazida.

Jedna Enap-HL 10 mg/12,5 mg tableta sadrži 10 mg enalapril maleata, što odgovara 7,64 mg enalapрила, i 12,5 mg hidrohlortiazida.

Jedna Enap-HL 20 20 mg/12,5 mg tableta sadrži 20 mg enalapril maleata, što odgovara 15,29 mg enalapрила, i 12,5 mg hidrohlortiazida.

Pomoćne supstance:

	Enap-H 10 mg/25 mg	Enap-HL 10 mg/12,5 mg	Enap-HL 20 20 mg/12,5 mg
laktoza	114,02 mg	123,58 mg	116,05 mg
natrij	5,1 mg	1,4 mg	2,79 mg

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Enap-H 10 mg/25 mg tablete: žute, okrugle, ravne, s razdjelnom crtom na jednoj strani. Razdjelni urez nije namijenjen lomljenju tablete.

Enap-HL 10 mg/12,5 mg tablete: bijele, okrugle, ravne, s razdjelnom crtom na jednoj strani. Razdjelni urez nije namijenjen lomljenju tablete.

Enap-HL 20 20 mg/12,5 mg tablete: bijele, okrugle, ravne, s razdjelnom crtom na jednoj strani. Razdjelni urez nije namijenjen lomljenju tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg i Enap-HL 20 mg/12,5 mg indicirani su za liječenje blage do umjerene hipertenzije u bolesnika koji su stabilizirani sa pojedinačnim komponentama datim u istim omjerima (vidi odjeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doziranje lijeka temelji se prije svega na iskustvima s njegovom aktivnom supstancom, enalapril maleatom.

Odrasli

##### *Esencijalna hipertenzija*

Uobičajena doza jest jedna tableta jedanput na dan. Po potrebi se doza može povećati na dvije tablete jedanput na dan.

##### *Prethodno liječenje diureticima*

Nakon početne doze lijeka može se pojaviti simptomatska hipotenzija; prije svega kod bolesnika kod kojih je zbog prethodnog liječenja diureticima narušena ravnoteža tekućina i/ili soli. Liječenje diureticima treba završiti 2 do 3 dana prije početka liječenja lijekom Enapom-H 10 mg/25 mg, Enapom-HL 10 mg/12,5 mg ili Enapom-HL 20 mg/12,5 mg.

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

#### *Doziranje kod oštećene bubrežne funkcije*

Tiazidni diuretici možda nisu prikladni za bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom. Nedjelotvorni su kod onih bolesnika s klirensom kreatinina 30 ml/min ili manje (npr. kod umjerenog i teškog oštećenja bubrežne funkcije).

Kod bolesnika s klirensom kreatinina >30 i <80 ml/min, Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg ili Enap-HL 20 20 mg/12,5 mg smije se primijeniti samo nakon titracije pojedinih komponenti.

#### *Doziranje kod starijih bolesnika*

U kliničkim istraživanjima su djelotvornost i podnošenje enalapril maleata i hidrohlorotiazida, koje su bolesnici uzimali istovremeno, slične kod starijih i mlađih bolesnika s hipertenzijom.

#### *Pedijatrijska populacija*

Neškodljivost i djelotvornost lijeka kod djece nisu utvrdili.

#### Način primjene

Oralna primjena

#### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na ljekovite aktivne supstance ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1
- Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).
- Anurija.
- Historija angioneurotskog edema kod prethodnog liječenja inhibitorima konvertaze angiotenzina (ACE).
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Preosjetljivost na sulfonamidne lijekove.
- Drugo ili treće tromjesečje trudnoće (pogledajte poglavlja 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje jetrene funkcije.
- Stenoza bubrežnih arterija.
- Istovremena primjena Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg i Enap-HL 20 20 mg/12,5 mg s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- Istovremena primjena sa sakubitril/valsartan terapijom. Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg i Enap-HL 20 20 mg/12,5 mg se ne smije uključiti prije nego prođe 36 sati od primjene posljednje doze sakubitril/valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

##### **Enalapril maleat i hidrohlorotiazid**

##### Hipotenzija i neravnoteža elektrolita/tekućina

Simptomatska hipotenzija se rijetko javlja u nekompliranih hipertenzivnih bolesnika. U hipertenzivnih bolesnika koji primaju Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg, Enap-HL 20 20 mg/12,5 mg, vjerovatnije je da će se pojaviti simptomatska hipotenzija ako je pacijent bio iscrpljen, npr. diuretskom terapijom, ograničenjem unosa soli u prehrani, proljevom ili povraćanjem (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Redovito određivanje serumskih elektrolita kod takvih bolesnika treba provoditi u odgovarajućim intervalima. Posebnu pozornost treba posvetiti pacijentima s ishemijskom srčanom ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih bi pretjerani pad krvnog pritiska mogao dovesti do infarkta miokarda infarkt ili cerebrovaskularnih komplikacija, U hipertenzivnih bolesnika sa zatajenjem srca, sa ili bez pridružene insuficijencije bubrežne funkcije, uočena je simptomatska hipotenzija. To će se najvjerovatnije dogoditi u onih pacijenata s više teškim stupnjevima zatajenja srca, što se odražava upotrebom visokih doza diuretika petlje, hiponatremije ili funkcionalnog oštećenja bubrežne funkcije. Kod ovih bolesnika terapiju treba započeti pod ljekarskim nadzorom i pacijente je potrebno pratiti pažljivo svaki put kada se doza Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg, Enap-HL 20 20 mg/12,5 mg i/ili diuretika prilagodi. Slična razmatranja mogu se primijeniti na pacijente s ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih bi pretjerani pad krvnog pritiska mogao dovesti do infarkta miokarda infarkt ili cerebrovaskularnih komplikacija.

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba postaviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, aplicirati intravensku infuziju normalne fiziološke otopine. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za daljnje doze, koje se mogu dati obično bez poteškoća nakon što se krvni pritisak poveća nakon proširenja volumena.

U nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, dodatno snižavanje sistemskog krvnog pritiska se može javiti. Ovaj učinak je očekivan i obično nije razlog za prekid liječenja. Ako hipotenzija postaje simptomatska, može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekida primjene diuretika i/ili Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg, Enap-HL 20 mg/12,5 mg.

#### Oštećena bubrežna funkcija

Izveštavali su o zatajivanju bubrega zbog enalapрила i to uglavnom kod bolesnika s teškim srčanim zatajivanjem ili prikrivenom bubrežnom bolesti, uključujući arterijsku stenozu. Ako se odmah uoči i adekvatno liječi, bubrežno zatajivanje povezano s terapijom enalaprilom obično je reverzibilno.

Fiksne kombinacije enalapрила i hidrohlorotiazida ne smijemo propisivati bolesnicima s bubrežnim zatajivanjem (klirens kreatinina < 80 ml/min i > 30 ml/min), sve dok prilagođavanjem doza pojedinih aktivnih supstanci ne ustanovimo da bolesnik treba upravo one doze koje sadrži kombinirana tableta (pogledajte poglavlje 4.2).

Kod nekih bolesnika s hipertenzijom bez očite preegzistentne bubrežne bolesti koji uzimaju enalapril istovremeno s diuretikom, mogu se malo i prolazno povećati serumske koncentracije mokraćevine i kreatinina (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat, Oštećena bubrežna funkcija, Hidrohlorotiazid, Oštećena bubrežna funkcija). Ako se to dogodi tokom liječenja fiksnom kombinacijom enalapрила i hidrohlorotiazida, liječenje treba prekinuti. Ova okolnost može povećati mogućnost prateće stenozе bubrežne arterije (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat, Renovaskularna hipertenzija).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.”

#### Hiperkalijemija

Tokom liječenja kombinacijom enalapрила i malih doza diuretika nije moguće isključiti pojavu hiperkalijemije (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat, Hiperkalijemija).

#### Litij

Kombinacija litija s enalaprilom i diureticima obično nije preporučljiva. (pogledajte poglavlje 4.5).

#### Laktoza

Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj u biti je 'bez natrija'.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kod djece nisu utvrđene.

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

### **Enalapril maleat**

#### Suženje aorte i hipertrofična kardiomiopatija

Kao sve vazodilatatore i ACE-inhibitore treba upotrebljavati osobito oprezno kod bolesnika s blokadom u istisnoj frakciji lijeve klijetke te ih izbjegavati kod kardiogenog šoka i hemodinamski značajne blokade.

#### Oštećena bubrežna funkcija

Kod bolesnika koji se liječe enalaprilom izvještavali su o bubrežnom zatajivanju, koje se pojavilo prije svega kod bolesnika s teškim bubrežnim popuštanjem ili s postojećom bubrežnom bolesti, uključujući suženje bubrežne arterije. Ako je pravodobno ustanovljeno, a liječenje je adekvatno, bubrežno zatajivanje koje je povezano s liječenjem enalaprilom je obično reverzibilno (pogledajte poglavlje 4.2 i poglavlje 4.4, Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat i hidrohlorotiazid, Oštećena bubrežna funkcija, Hidrohlorotiazid, Oštećena bubrežna funkcija).

#### Renovaskularna hipertenzija

Rizik od hipotenzije i oštećenja bubrežne funkcije tokom liječenja ACE-inhibitorima povećan je kod bolesnika s obostranim suženjem bubrežnih arterija ili suženjem arterije solitarnog bubrega. Bubrežna funkcija se može pogoršati već kod malih promjena serumskih koncentracija kreatinina. Te bolesnike treba na početku liječenja brižno nadzirati i pratiti bubrežnu funkciju.

#### Bolesnici na hemodijalizi

Kod bolesnika koji zbog bubrežnog zatajivanja trebaju dijalizu, primjena enalapрила nije indicirana. Izvještavali su o reakcijama preosjetljivosti, anafilaktoidnim reakcijama (oteklina lica, crvenilo, hipotenzija i dispneja) kod bolesnika koji su se liječili hemodijalizom visokoprotocnim membranama (npr. AN 69) i istovremeno ACE-inhibitorima. Zato treba izbjegavati ovu kombinaciju. Ako je potrebna hemodijaliza treba upotrijebiti drugačiju dijaliznu membranu ili prijeći na lijek iz druge skupine antihipertenziva, adekvatan za određenu indikaciju.

#### Presadivanje bubrega

Zbog pomanjkanja iskustava, liječenje enalaprilom ne preporučujemo bolesnicima kojima su prije kratkog vremena presadili bubreg.

#### Oštećena jetrena funkcija

Za vrijeme liječenja ACE-inhibitorima rijetko se pojavljuje sindrom koji započinje kolestatskom žuticom ili hepatitisom i napreduje u fulminantnu jetrenu nekrozu i (ponekad) smrt. Uzrok nastanka tog sindroma nije do kraja objašnjen. Ako se tokom liječenja ACE-inhibitorima pojavi žutica ili se izrazito poveća aktivnost jetrenih enzima, liječenje treba odmah prekinuti i bolesnika brižno pratiti (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Hidrohlorotiazid, Oštećena jetrena funkcija).

#### Neutropenija i agranulocitoza

Kod bolesnika koji su primali ACE-inhibitore izvještavali su o neutropeniji i agranulocitozi, trombocitopeniji i anemiji. Kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom kod kojih nema drugih faktora koji bi uzrokovali komplikacije, neutropenija se rijetko pojavljuje. Enalapril treba veoma oprezno upotrebljavati kod bolesnika s kolagenskom krvožilnom bolesti, kod istovremenog liječenja imunosupresivima, liječenja alopurinolom ili prokainamidom ili kod kombinacije tih faktora, naročito ako bolesnici imaju prethodno smanjenu funkciju bubrega. Kod nekih između tih bolesnika pojavile su se teške infekcije koje u nekim slučajevima nisu reagirale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako enalapril upotrebljavamo kod takvih bolesnika, preporučljivo je redovito pratiti broj leukocita, a bolesnike treba upozoriti da ljekara obavijeste ako se pojavi bilo kakav znak infekcije.

#### Hiperkalijemija

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Faktori rizika za razvoj hiperkalijemije su bubrežno zatajivanje, pogoršanje bubrežne funkcije, starost (više od 70 godina), šećerna bolest, događaji u međuvremenu, naročito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza i istovremena upotreba diuretika koji štede kalij (npr. spironilakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), uzimanje dodataka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili uzimanje drugih lijekova koji uzrokuju povećanje serumске koncentracije kalija (npr. heparina, trimetoprim ili co-trimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol i posebno antagonisti aldosterona ili blokatori receptora angiotenzina).

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Upotreba dodataka kalija, nadomjestaka soli koji sadrži kalij ili diuretika koji štede kalij, naročito kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vodi do znatnog povećanja serumске koncentracije kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtno opasne aritmije. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzin receptora trebaju se oprezno primjenjivati u bolesnika koji primaju ACE inhibitore, a serumski kalij i bubrežnu funkciju treba se pratiti (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat i hidrohlorotiazid, Hiperkalijemija, Hidrohlorotiazid, Metabolički i endokrini učinci i poglavlje 4.5).

#### Hipoglikemija

Kod bolesnika sa šećernom bolesti koji se liječe peroralnim antidijabeticima ili inzulinom treba u prvom mjesecu liječenja ACE-inhibitorom pažljivo pratiti koncentraciju šećera u krvi (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Hidrohlorotiazid, Metabolički i endokrini učinci i poglavlje 4.5).

#### Preosjetljivost/angioedem

Tokom liječenja ACE-inhibitorima, također enalapril maleatom, rijetko se pojavljuju angioedem lica, udova, usana, jezika, glasnica i/ili grla. Može se to dogoditi bilo kada tokom liječenja. Ako se pojavi angioedem liječenje odmah prekidamo i nadziremo bolesnikovo stanje, sve dok ne iščeznu svi simptomi.

Čak i u slučajevima kad oteklina zahvati samo jezik, a kod toga nema nikakvih teškoća s disanjem, moglo bi biti potrebno dulje praćenje bolesnika jer nije nužno da će liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima biti dovoljno.

Veoma rijetko su izvještavali o smrtnim ishodima zbog angioedema u obliku edema grla ili jezika. Kod bolesnika kod kojih angioedem zahvati jezik, glasnice ili grlo, vjerojatno je da će doći do blokade dišnih putova, naročito ako je bolesnik imao u prošlosti operaciju na dišnim putovima. Kad su zahvaćeni jezik, glasnice ili grlo i veoma je vjerojatno da će doći do blokade dišnih putova, potrebno je odmah liječiti adrenalinom (0,3 - 0,5 ml otopine adrenalina u odnosu 1 : 1000 dajemo supkutano) i osigurati prohodnost dišnih putova.

Angioedem je češći kod bolesnika crne rase koji uzimaju ACE-inhibitore, nego kod bolesnika drugih rasa. Kod bolesnika s angioneurotskim edemom u anamnezi koji nije povezan s uzimanjem ACE-inhibitora, opasnost za njegovo pojavljivanje tokom liječenja ACE-inhibitorima se povećava (pogledajte poglavlje 4.3).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindicirana zbog rizika od angioedema. Terapija sa sakubitril/valsartanom se ne smije započeti prije nego prođe 36 sati od primjene posljednje doze enalapрила (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.5).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa racecadotrilom, mTOR inhibitorima (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva i jezika, sa ili bez respiratornog pogoršanja) (vidjeti poglavlje 4.5). Oprez je potreban prilikom započinjanja sa racecadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, tamsirolmus) i vildagliptinom kod pacijenata koji već uzimaju ACE inhibitor.

#### Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije

Kod bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore mogu se tokom desenzibilizacije na otrov ose ili pčele rijetko pojaviti smrtno opasne, alergiji slične (anafilaktoidne) reakcije. Izbjegavamo ih tako da prije svake desenzibilizacije privremeno ukinemo ACE-inhibitor.

#### Anafilaktoidne reakcije tokom LDL-afereze

Kod bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore mogu se tokom liječenja aferezom lipoproteina male gustoće (LDL) dekstran sulfatom pojaviti smrtno opasne, alergiji slične (anafilaktoidne) reakcije. Izbjegavamo ih tako da prije svaje afereze privremeno ukinemo ACE-inhibitor.

#### Kašalj

Za vrijeme liječenja ACE-inhibitorima može se pojaviti uporan, suh, neproduktivan kašalj koje nestane nakon prekida liječenja. Treba ga uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

#### Hirurgija i anestezija

Kod bolesnika nakon većeg hirurškog zahvata i kod onih koji su tokom anestezije dobivali sredstvo koje uzrokuje hipotenziju, enalapril može, zbog kompenzacijskog oslobađanja renina, blokirati tvorbu angiotenzina II. Hipotenziju, koja je po ljekarskoj ocjeni posljedica opisanog mehanizma, možemo izliječiti tako da povećamo količinu vode u krvotoku (pogledajte poglavlje 4.5).

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

### Trudnoća

Liječenje ACE-inhibitorima ne smije započeti za vrijeme trudnoće. Kod bolesnica koje planiraju trudnoću treba što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s uhodanim profilom neškodljivosti za upotrebu u trudnoći; osim ako se ocijeni da je daljnje liječenje ACE-inhibitorima nužno. Nakon potvrđene trudnoće, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je to prikladno, započeto alternativno liječenje (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.6).

### Etničke razlike

Kao ostali ACE-inhibitori i enalapril je manje djelotvoran u snižavanju krvnog pritiska kod bolesnika crne rase nego kod drugih rasa, vjerojatno zbog češćeg snižavanja koncentracije renina.

### **Hidrohlortiazid**

#### Oštećena bubrežna funkcija

Tiazidi možda nisu adekvatni diuretici za upotrebu kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i nedjelotvorni su ako je klirens kreatinina 30 ml/min ili manji (tj. umjereno ili teško oštećenje bubrežne funkcije) (pogledajte poglavlje 4.2 i poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat i hidrohlortiazid, Oštećena bubrežna funkcija, Enalapril maleat, Oštećena bubrežna funkcija).

Enap-H/Enap-HL/Enap HL 20 se ne smije davati bolesnicima s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina  $\leq 80$  mL/min) dok titracija pojedinačnih komponenti ne pokaže potrebu za dozama prisutnim u kombiniranoj tableti.

#### Oštećena funkcija jetre

Tiazide oprezno dajemo bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom jetrenom bolesti, budući da već male promjene elektrolitske ravnoteže mogu uzrokovati jetrenu komu (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat, Oštećena jetrena funkcija).

#### Metabolički i endokrini učinci

Liječenje tiazidnim diureticima može promijeniti toleranciju na glukozu. Ako je potrebno, dozu antidijabetika također inzulina treba prilagoditi (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat, Bolesnici sa šećernom bolesti). Tiazidi mogu smanjiti razine natrija, magnezija i kalija u serumu.

Povećanje koncentracije holesterola i triglicerida može biti povezano s upotrebom tiazidnog diuretika; usprkos tomu, taj učinak bio je kod primjene 12,5-miligramskih doza hidrohlortiazida minimalan ili ga uopće nije bilo. Pored toga, u kliničkim ispitivanjima sa 6-miligramskim dozama hidrohlortiazida nisu izvještavali o klinički značajnom učinku na vrijednosti glukoze, holesterola, triglicerida, natrija, magnezija ili kalija.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija u mokraći i uzrokovati povremeno i blago povišenje serumskog kalcija u odsutnosti poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz latentnog hiperparatireoidizma. Prije ispitivanja funkcije paratireoidne žlijezde potrebno je prekinuti primjenu tiazida.

Zbog liječenja tiazidnim diureticima mogu se kod nekih bolesnika pojaviti hiperuricemija i/ili uložiti. Izgleda da je taj učinak ovisan o dozi. Pored toga, enalapril može povećati koncentraciju mokraćne kiseline u mokraći i tako ublažiti hiperurikemični učinak hidrohlortiazida.

Kao kod svih bolesnika koji dobivaju diuretike, potrebno je u odgovarajućim vremenskim razmacima redovito provjeravati serumsku koncentraciju elektrolita.

Tiazidi (uključujući hidrohlortiazid) mogu narušiti ravnotežu tekućina ili elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija i hipohloremična alkalozia). Upozoravajući znakovi su suha usta, žeđ, slabost, letargija, pospanost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i probavni poremećaji, npr. mučnina i povraćanje.

Iako se tokom liječenja tiazidnim diureticima može pojaviti hipokalijemija, istovremeno liječenje enalaprilom može smanjiti diureticima uzrokovanu hipokalijemiju. Opasnost za pojavu hipokalijemije je najveća kod bolesnika s jetrenom cirozom, obilnom diurezom, kod bolesnika koji peroralno ne

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

primaju dovoljno elektrolita i kod bolesnika koji se istovremeno liječe kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonima (ACTH) (pogledajte poglavlje 4.5).

Po vrućem vremenu se kod bolesnika s edemima može pojaviti hiponatrijemija. Pomanjkanje hlorida je obično blago i uobičajeno ga ne treba liječiti.

Budući da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, može se pojaviti hipomagnezijemija.

#### Poremećaji očiju

Horoidalni izliv, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla:

Lijekovi sulfonamida ili derivata sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja rezultira horoidalnim izljevom s defektom vidnog polja, prolaznom kratkovidnošću i akutnim glaukomom zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutni početak smanjene oštine vida ili očnog bola i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do sedmica od početka uzimanja lijeka. Neliječeni glaukom s akutnim zatvaranjem ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarni tretman je prekid uzimanja lijeka što je brže moguće. Možda će trebati razmotriti hitne medicinske ili hirurške tretmane ako intraokularni pritisak ostane nekontroliran. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu uključivati alergiju na sulfonamid ili penicilin u anamnezi.

#### Anti-doping test

Zbog hidrohlorotiazida koji lijek sadrži, test za utvrđivanje uzimanja nedozvoljenih stimulansa može biti pozitivan.

#### Preosjetljivost

Kod bolesnika koji uzimaju tiazidne diuretike mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti i to bez obzira imaju li u anamnezi alergiju ili astmu. Također su izvještavali o egzacerbaciji ili aktivaciji sistemskog eritematoznog lupusa.

#### Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (NMSC) [karcinoma bazalnih stanica (BCC) i karcinoma pločastih stanica (SCC)] pri izlaganju visokoj kumulativnoj dozi hidrohlorotiazida (HCTZ) zabilježen je u zabilježen je u dva epidemiološka ispitivanja na temelju danske nacionalne baze podataka (Danish National Cancer Registry). Fotosenzitivno djelovanje HCTZ-a može predstavljati mogući mehanizam nastanka NMSC-a.

Bolesnike koji uzimaju HCTZ treba obavijestiti o riziku NMSC-a i savjetovati da redovno provjeravaju svoju kožu zbog mogućih novih lezija i promptno prijave bilo kakvu sumnjivu kožnu leziju. Kako bi se rizik od raka kože sveo na najmanju moguću mjeru, bolesnicima treba savjetovati moguće preventivne mjere kao što su ograničeno izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama te prikladna zaštita prilikom izlaganja. Sumnjive kožne lezije moraju se odmah pregledati, potencijalno uključujući histološke pretrage uzoraka biopsije. Primjenu HCTZ-a može također biti potrebno preispitati u bolesnika koji su već preboljeli NMSC (vidjeti i dio 4.8).

## 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Enalapril maleat i hidrohlorotiazid

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

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)."

#### Drugi antihipertenzivni lijekovi

Istovremeno uzimanje tih lijekova može povećati hipotenzivni učinak enalapрила i hidrohlorotiazida. Istovremeno uzimanje nitroglicerina i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može dodatno sniziti krvni

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

pritisak.

#### Litij

Istovremeno uzimanje ACE-inhibitora i litija uzrokuje reverzibilno povećanje serumske koncentracije litija i otrovanja litijem. Istovremeno uzimanje tiazidnih diuretika može još dodatno povećati koncentraciju litija i rizik od toksičnosti litija u kombinaciji s ACE-inhibitorima. Istovremeno uzimanje nabrajenih lijekova nije preporučeno, a ako se pokaže kao neophodno, serumsku koncentraciju litija treba brižno pratiti (pogledajte poglavlje 4.4). Prije nego što propišete liječenje nabrojenim lijekovima, pročitajte i informacije u uputama o preparatima litija.

#### Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)

Dugotrajno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIDs), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 može smanjiti antihipertenzivni učinak ACE-inhibitora ili diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak diuretika.

Opazili su aditivni učinak nesteroidnih antireumatika (uključujući inhibitore COX-2) i ACE-inhibitora na povećanje serumske koncentracije kalija, što može utjecati na pogoršanje bubrežne funkcije, naročito kod bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom (stariji bolesnici ili bolesnici s teškom hipovolemijom, uključujući one koji dobivaju diuretike). Ovaj učinak je većinom reverzibilan. Kod nekih bolesnika nesteroidni antireumatici mogu također smanjiti diuretski i antihipertenzivni učinak diuretika.

#### **Enalapril maleat**

##### Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili zamjene soli koje sadrže kalij

ACE inhibitori smanjuju gubitak kalija uzrokovan diuretikom. Uzimanje diuretika koji zadržavaju kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjestaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati serumski nivo kalija (npr. heparin, lijekovi koji sadrže trimetoprim kao npr. kotrimoksazol) mogu znatno povećati serumski nivo kalija.

Ako je istovremena upotreba nabrojenih supstanci zbog hipokalijemije potrebna, uzimati ih treba veoma oprezno i često provjeravati serumsku koncentraciju kalija (pogledajte poglavlje 4.4).

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

Prethodno liječenje velikim dozama diuretika može uzrokovati smanjivanje volumena tekućina u krvotoku i rizik od pojave hipotenzije na početku liječenja enalaprilom (pogledajte poglavlje 4.2 i 4.4). Hipotenzivni učinak možemo smanjiti tako da ukinemo diuretik ili povećamo unos soli ili tekućine.

##### Triciklički antidepresivi i/ili antipsihotici i/ili anestetici

Kod istovremenog uzimanja određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika ACE-inhibitorima može se pojaviti dodatno snižavanje krvnog pritiska (pogledajte poglavlje 4.4)

#### Zlato

Kod bolesnika koji su istovremeno uzimali zlato u parenteralnom obliku (natrij aurotiomalat) i ACE-inhibitore, uključujući enalapril, rijetko su izvještavali o nitroidnim reakcijama (simptomi uključuju crvenjenje, mučninu, povraćanje i hipotenziju).

##### Ciljana skupina sisavaca rapa (mTOR) inhibitori

Pacijenti koji istovremeno uzimaju mTOR inhibitor (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) terapiju mogu biti u povećanom riziku za angioedem (vidjeti dio 4.4).

##### Nepirilizin inhibitori

Bolesnici koji istovremeno primaju ACE inhibitore i inhibitore neprilizina (npr. sakubitril, racekadotril) mogu imati povećan rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4). Istovremena primjena enalapрила sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirano, jer istovremena inhibicija neprilizina i ACE može povećati rizik od angioedema.

Sakubitril/valsartan terapija se ne smije započeti do 36 sati nakon uzimanja posljednje doze enalapрила. Terapija enalaprilom ne smije se započeti do 36 sati nakon posljednje doze sakubitril/valsartana. (Vidi odjeljke 4.3 i 4.4).

##### Simpatikomimetici

Simpatikomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno djelovanje ACE-inhibitora; bolesnike treba brižno



1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

pratiti i provjeravati je li dostignut željeni učinak.

#### Alkohol

Alkohol povećava antihipertenzivni učinak ACE-inhibitora.

#### Antidijabetici

Epidemiološka istraživanja su pokazala da istovremeno uzimanje ACE-inhibitora i antidijabetičnih lijekova (inzulina, peroralnih hipoglikemika) povećava učinak tih lijekova na snižavanje glukoze u krvi i time rizik za pojavu hipoglikemije. Vjerojatnost hipoglikemije je veća u prvim tjednima istovremenog liječenja i kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (pogledajte poglavlje 4.8).

#### Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i blokatori beta-receptora

Istovremeno liječenje enalaprilom i acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i blokatorima beta-receptora je neškodljivo.

### **Hidrohloriazid**

#### Nedepolarizirajući mišićni relaksansi

Tiazidi mogu povećati reaktivnost na tubokurarin.

#### Alkohol, barbiturati ili opioidni analgetici

Ortostatsku hipotenziju mogu pojačati.

#### Antidijabetici (peroralni hipoglikemici i inzulin)

Dozu antidijabetičnog lijeka možda će trebati prilagoditi (pogledajte poglavlje 4.8).

#### Kolestiramin i holestipol

Anionski izmjenjivači mogu smanjiti apsorpciju hidrohloriazida. Nakon jednokratne doze kolestiramina ili holestipola njegova apsorpcija iz probavnih organa se smanjuje za 85 % odnosno 43 %.

#### Produljenje QT-intervalu (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Povećani rizik za pojavu torsades de pointes.

#### Glikozidi digitalisa

Hipokalijemija može smanjiti ili povećati odgovor srca na toksične učinke digitalisa (npr. povećana podražljivost klijetki).

#### Kortikosteroidi, ACTH

Istovremeno uzimanje s tiazidnim diureticima povećava intenzivno otplavlivanje elektrolita, naročito kalija.

#### Kaliuretički diuretici (npr. furosemid, karbenoksolon ili zloupotreba laksativa)

Hidrohloriazid može povećati gubitak kalija i/ili magnezija.

#### Presorni amini (npr. noradrenalin)

Tiazidi mogu smanjiti odgovor na presorne amine.

#### Citostatici (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova kroz bubrege i jačati njihove mijelosupresivne učinke.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

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

#### **Trudnoća**

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

#### ACE inhibitori:

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Korištenje ACE inhibitori je kontraindicirano tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi o riziku teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu konačani; međutim mali porast rizika ne može se isključiti. Osim ako se terapija ACE inhibitorima smatra neophodnom, pacijentice koje planiraju trudnoću trebaju preći na alternativne antihipertenzivne tretmane koji imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći.

Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je potrebno, treba započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra uzrokuje fetotoksičnost kod ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnij, zaostajanje okoštavanja lubanje) i neonatalna toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). Oligohidramnij majke, koji vjerovatno predstavlja smanjenu fetalnu bubrežnu funkciju i može rezultirati kontrakturama udova, kraniofacijalnim deformacijama i razvojem hipoplastičnih pluća.

U slučaju izloženosti ACE-inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled lubanje i funkcije bubrega. Potrebno je brižno pratiti djecu čije su majke primale ACE-inhibitore, zbog mogućnosti pojave hipotenzije (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

#### Hidroklorotiazid:

Iskustva s hidroklorotiazidom tokom trudnoće su ograničena, osobito tokom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedostatna. Hidroklortiazid prolazi kroz posteljicu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklortiazida, njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može ugroziti fetoplacentarnu perfuziju i kod fetusa ili novorođenčeta uzavzati žuticu, poremećaje ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju.

Ako nema korisnog učinka na tok bolesti, hidroklortiazid ne smijemo upotrebljavati za liječenje edema u trudnoći, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije jer to može uzrokovati smanjivanje plazmatskog volumena i smanjivanje prokrvljenosti posteljice (hipoperfuzija).

Hidroklortiazid ne smijemo upotrebljavati za liječenje esencijalne hipertenzije kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima kad nije moguće drugačije liječenje.

#### **Dojenje**

##### *Enalapril:*

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju veoma niske koncentracije u majčinu mlijeku (pogledajte poglavlje 5.2). Iako se čini da te koncentracije nisu klinički važne, kod nedonoščadi i prvih nekoliko sedmica nakon porođaja, tokom dojenja ne preporučujemo primjenu lijekova Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg ili Enap-HL 20 mg/12,5 mg, zbog pretpostavljenog rizika za kardiovaskularne učinke i učinke na bubrege te manjka kliničkih iskustava. U slučaju starijeg djeteta, primjena Enapa-H 10 mg/25 mg, Enapa-HL 10 mg/12,5 mg ili Enapa-HL 20 mg/12,5 mg kod dojilja se može razmotriti, ako je liječenje za majku neophodno te ako se dijete prati radi uočavanja bilo kakve nuspojave.

##### *Hidroklorotiazid:*

Hidroklorotiazid se u maloj količini izlučuje u majčinu mlijeku. Tiazidi, koji u visokoj dozi uzrokuju intenzivnu diurezu, mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Primjena Enapa-H 10 mg/25 mg, Enapa-HL 10 mg/12,5 mg ili Enapa-HL 20 mg/12,5 mg se tokom dojenja ne preporučuje. Ako se Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg ili Enap-HL 20 mg/12,5 mg primjenjuje tokom trudnoće, doze je potrebno održavati niskima koliko god je to moguće.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Za vrijeme vožnje motornih vozila ili kod rada sa mašinama treba uzeti u obzir da se privremeno mogu pojaviti omaglica i umor (pogledajte poglavlje 4.8).

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

#### 4.8. Nuspojave

Nuspojave su podijeljene prema učestalosti koja se definira kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg i Enap-HL 20 mg/12,5 mg se obično dobro podnose. U kliničkim ispitivanjima, nuspojave su obično blage i prolazne te u većini slučajeva ne zahtijevaju prekid terapije.

Većina nuspojava prijavljenih tokom kliničkih ispitivanja s Enapom-H 10 mg/25 mg, Enapom-HL 10 mg/12,5 mg ili Enapom-HL 20 mg/12,5 mg su bile glavobolja i kašalj.

Sljedeće nepoželjne nuspojave prijavljene su za Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg ili Enap-HL 20 mg/12,5 mg, enalapril sam ili hidroklorotiazid sam te bilo tokom kliničkih ispitivanja ili kad je lijek već bio na tržištu.

Sistemska organ klasa	vrlo često ( $\geq 1/10$ )	često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )	vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )	nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>Benigne, maligne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)</i>						nemelanomski karcinom kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom pločastih stanica)
<i>Bolesti krvi i limfnog sistema</i>			anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku)	neutropenija, hipohemoglobinemija, smanjen hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoza, leukopenija, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti		
<i>Bolesti endokrinog sistema</i>						sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		hipokalijemija, povećana koncentracija kolesterola	hipoglikemija (pogledajte poglavlje 4.4), hipomagnezija, uložiti**	povećana koncentracija šećera u krvi	hiperkalcijemija (pogledajte poglavlje 4.4)	

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

		triglicerida, hiperuricemija				
<u>Bolesti nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji</u>		glavobolja, depresija, sinkopa, promjena okusa	smušenost, nesanica, pospanost, nervoza, parestezija, vrtoglavica, smanjivanje libida**	neobični snovi, poremećaji spavanja, pareza (zbog hipokalijemije)		
<u>Očne bolesti</u>	zamagljen vid					horoidalna efuzija
<u>Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta</u>			šum u ušima			
<u>Srčane i krvožilne bolesti</u>	omaglica	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, poremećaji srčanog ritma, tahikardija, bol u prsima	crvenjenje, palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj*, moguće kao posljedica prekomjerne hipotenzije kod bolesnika s velikim rizikom (pogledajte poglavlje 4.4)	Raynaudov sindrom		
<u>Bolesti dišnih organa, prsnog koša i medijastinalnog prostora</u>	kašalj	dispneja	rinoreja, upaljeno grlo i hripanje, bronhospazam/astma	plućni infiltrati, respiratorni distress (uključujući pneumonitis i plućni edem), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna upala pluća		
<u>Bolesti probavnih organa</u>	mučnina	proljevi, bolovi u trbuhu	ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, zatvor, anoreksija, nadraženi želudac, suha usta, peptički ulkus, flatulencija**	stomatitis/aftozni ulkusi, glositis	intestinalni angioedem	

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

<u>Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda</u>				zatajivanje jetre, nekroza jetre (može biti smrtno opasna), hepatitis - ili hepatocelularni ili kolestatski, žutica, kolecistitis (naročito kod bolesnika s postojećom kolelitijazom)		
<u>Bolesti kože i potkožnog tkiva</u>		osip (egzantem), angioedem zbog preosjetljivosti: izvještavali su o angioedemu u lica, ekstremiteta, usana, jezika, glasnica i/ili grla (pogledajte poglavlje 4.4)	svrbež, znojenje, alopecija, urtikarija	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, purpura, kožni eritematozni i lupus, eritoderma, pemfigus		Izvještavali su o kompleksu simptoma: povišena tjelesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mijalgija/miozitis, artralgijski/artritis, povećanje titra antinuklearnih antitijela (ANA), ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza. Mogu se pojaviti osip, preosjetljivost na svjetlo ili drugi znakovi na koži.
<u>Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</u>		mišićni grčevi	artralgijski**			
<u>Bolesti mokraćnih organa</u>			oštećena bubrežna funkcija, bubrežno zatajivanje, proteinurija	oligurija, intersticijski nefritis		
<u>Poremećaji reprodukcije i dojki</u>			impotencija	ginekomastija		

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

<i>Opšte teškoće / promjene na mjestu aplikacije</i>	astenija	bolovi u prsima, umor	opća oslabljenost, povišena tjelesna temperatura			
<i>Pretrage</i>		hiperkalijemija, povećana serumska koncentracija kreatinina	česte: povećana serumska koncentracija mokraćevine, hiponatrijemija	povećana aktivnost jetrenih enzima, povećana serumska koncentracija bilirubina		

\*U kliničkim ispitivanjima učestalost je bila usporediva s onom kod placeba i kod aktivne kontrolne grupe.

\*\*Ove nuspojave javljaju se samo kod 12,5 i 25-miligramskih doza hidrohlorotiazida.

†Mišićni grčevi su česti samo kod 12,5 i 25-miligramskih doza hidrohlorotiazida, dok su kod 6-miligramskih doza manje česti.

<sup>1</sup> Nemelanomski karcinom kože: na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, zabilježena je povezanost između HCTZ-a i NMSC-a, ovisna o kumulativnoj dozi HCTZ-a (također vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

Nema posebnih podataka o liječenju zbog prevelikog doziranja fiksne kombinacije enalapрила i hidrohlorotiazida. U tom slučaju liječenje fiksnom kombinacijom enalapрила i hidrohlorotiazida treba prekinuti i bolesnika brižno promatrati. Prvi postupci su brzo uklanjanje uzetog lijeka povraćanjem i/ili ispiranjem želuca. Liječenje je simptomatsko i suportivno - ustaljenim postupcima treba uspostaviti ravnotežu tekućina i ukloniti hipotenziju.

#### **Enalapril maleat**

Najvažniji znak prevelikog doziranja o kojem su do sada izvještavali su izrazita hipotenzija povezana s inhibicijom renin-angiotenzin sistema, koja se pojavljuje približno šest sati nakon uzimanja tableta i stupor. Simptomi povezani s prevelikim doziranjem ACE-inhibitora mogu uključivati cirkulacijski šok, poremećaje elektrolitske ravnoteže, bubrežno zatajivanje, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omamljenost, tjeskobu i kašalj. Nakon uzimanja 300 mg odnosno 440 mg enalapril maleata, serumске vrijednosti enalapрила bile su 100 puta odnosno 200 puta veće nego nakon uzimanja terapijskih doza.

Nakon prevelikog doziranja preporučeno je intravenozno infundiranje fiziološke otopine. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba namjestiti u položaj za šok. Ako je dostupno, također je korisno liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenoznim davanjem katekolamina.

Ako od uzimanja prevelike količine lijeka nije prošlo previše vremenam, provodimo postupke za sprečavanje apsorpcije kao što su povraćanje, ispiranje želuca te davanje adsorbenata i natrij sulfata.

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Enalaprilat, aktivni metabolit enalapрила, može se iz sistemskog krvotoka ukloniti hemodijalizom (pogledajte poglavlje 4.4). Bolesnicima s rezistentnom bradikardijom postavimo srčani elektrostimulator. Kod bolesnika treba redovito pratiti znakove života te serumske koncentracije elektrolita i kreatinina.

### Hidrohlortiazid

Najčešći znakovi i simptomi prevelikog doziranja su oni koje uzrokuje preveliko otplavlivanje elektrolita (hipokalijemija, hipohloremija, hiponatrijemija) i dehidracija zbog izrazite diureze. Kod istovremene upotrebe digitalisa, hipokalijemija može izazvati srčane aritmije.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: ACE-inhibitori i diuretici, ATC šifra: C09BA02.

#### *Enalapril maleat*

Angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) je peptidil-dipeptidaza koja katalizira konverziju angiotenzina I u presornu supstancu angiotenzin II. Nakon apsorpcije, enalapril se hidrolizira na enalaprilat koji inhibira ACE, što vodi do povećane aktivnosti plazmatskog renina ( zbog uklanjanja negativne povratne sprege na oslobađanje renina) i smanjivanja sekrecije aldosterona.

Budući da je ACE identičan kininazi II, enalapril može blokirati razgradnju bradikina, snažnog vazodepresornog peptida. Međutim, uloga koju ova činjenica ima u terapijskim učincima enalapрила još nije razjašnjena.

#### Mehanizam djelovanja

Iako se mehanizam kojim enalapril snižuje krvni pritisak prvenstveno pripisuje supresiji sistema renin-angiotenzin-aldosteron koji igra najveću ulogu u regulaciji krvnog pritiska, enalapril djeluje antihipertenzivno čak i kod bolesnika s niskom razinom renina.

#### *Enalaprilmaleat - hidroklorotiazid*

Hidrohlortiazid je diuretik i antihipertenziv koji povećava plazmatsku aktivnost renina. Iako i enalapril djeluje antihipertenzivno čak i kod hipertoničara s malom aktivnosti renina, krvni pritisak se kod tih bolesnika zbog istovremenog uzimanja hidroklorotiazida još više snizi.

#### Dvostruka blokada

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora).

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

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

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija I bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski karcinom kože: na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, opažena je povezanost između HCTZ-a i NMSC-a ovisna o kumulativnoj dozi HCTZ-a. Jedno ispitivanje obuhvatilo je populaciju od 71533 slučajeva karcinoma bazalnih stanica (BCC) i 8629 slučajeva karcinoma pločastih stanica (SCC), koji su bili uspoređeni s 1430833 odnosno 172462 slučaja u kontrolnoj populaciji. Primjena visokih doza HCTZ-a ( $\geq 50000$  mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim omjerom izgleda (OR) od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora zabilježena je i kod karcinoma bazalnih stanica i kod karcinoma pločastih stanica. Drugo ispitivanje je pokazalo moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izloženosti na HCTZ: 633 slučaja karcinoma usana uspoređeno je s 63067 ispitanika iz kontrolne skupine, uz primjenu strategije uzorkovanja na temelju rizika (risk-set sampling). Dokazana je jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora uz prilagođeni OR 2,1 (95% CI: 1,7 - 2,6) koji se povećao na OR 3,9 (3,0 - 4,9) kod primjene visoke doze ( $\sim 25000$  mg) i OR 7,7 (5,7 - 10,5) za najviše kumulativne doze ( $\sim 100000$  mg) (vidjeti i dio 4.4).

## 5.2. Farmakokinetičke osobine

### *Apsorpcija*

Enalapril se iz probavnih organa brzo apsorbira. Apsorpcija je 60-postotna i hrana je ne ometa. Najveću koncentraciju u serumu dostiže u 1 satu, nakon 4 sata koncentracija brzo pada. Enalaprilat se u aktivni lijek metabolizira u jetri. Serumska koncentracija enalaprilata je najveća kroz 3 do 4 sata nakon uzimanja peroralne doze enalapрила. Glavne komponente u mokraći su enalaprilat, u količini procijenjenoj na oko 40 % doze i nepromijenjeni enalapril. Osim konverzije na enalaprilat, nema dokaza o nekom značajnom metabolizmu enalapрила. Profil serumske koncentracije enalaprilata pokazuje produljenu terminalnu fazu, očigledno povezanu s vezivanjem na ACE.

Kod osoba s normalnom funkcijom bubrega, uravnotežena koncentracija enalaprilata bila je dostignuta do četvrtog dana uzimanja enalapрила. Hrana prisutna u gastrointestinalnom traktu ne utječe na apsorpciju enalaprilmaleata. Opsezi apsorpcije i hidrolize enalapрила su slični za različite doze u preporučenim terapijskim rasponima.

### *Raspodjela*

Enalaprilat se distribuira u većinu tkiva u organizmu, prije svega u pluća, bubrege i krvne žile. Nemamo dokaza da u terapijskim dozama prelazi u mozak. Enalapril i enalaprilat prelaze kroz posteljicu te se izlučuju u mlijeku dojilja. Hidroklorotiazid prolazi kroz placentarnu barijeru, ali ne i kroz cerebrovaskularnu barijeru.

### *Biotransformacija*

Osim pretvorbe u enalaprilat nema dokaza o značajnom metabolizmu enalapрила. Hidroklorotiazid se ne metabolizira ali se brzo izlučuje preko bubrega.

### *Izlučivanje*

Enalapril se većinom izlučuje kroz bubrege. Glavni sastojci u mokraći su enalaprilat (približno 40 % doze) i nepromijenjeni enalapril. Djelotvorno poluvrijeme za nakupljanje enalaprilata nakon višekratnog peroralnog doziranja enalapril maleata jest 11 sati. Kad je razina hidroklorotiazida bila praćena najmanje 24 sata, primijećeno je da plazmatsko poluvrijeme varira između 5,6 i 14,8 sati. Hidroklorotiazid se ne metabolizira ali se brzo izlučuje preko bubrega. Najmanje 61 % oralne doze izlučuje se unutar 24 sata.

### *Oštećena funkcija bubrega*

Enalaprilat se može odstraniti iz opće cirkulacije hemodijalizom.

### *Dojenje:*

Nakon jednokratne 20 mg peroralne doze, kod pet rodilja je prosječna najveća koncentracija enalapрила u mlijeku bila 1,7  $\mu\text{g/l}$  (od 0,54 do 5,9  $\mu\text{g/l}$ ), a nastupila je 4 do 6 sati nakon uzimanja. Prosječna najveća koncentracija enalaprilata bila je 1,7  $\mu\text{g/l}$  (od 1,2 do 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); u 24-satnom razdoblju su najveće koncentracije nastupile u različito vrijeme. Na temelju podataka o najvećoj koncentraciji u mlijeku, možemo ocijeniti da bi najveća količina koju bi dobilo dojenče koje se hrani



1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

samo majčinim mlijekom, bila približno 0,16 % majčine doze koja je prilagođena s obzirom na njezinu težinu. Kod žene koja je 11 mjeseci uzimala enalapril u peroralnoj dozi od 10 mg dnevno, najveća koncentracija enalapрила u mlijeku nastupila je 4 sata nakon uzimanja te je iznosila 2 µg/l, a najveća koncentracija enalaprilata iznosila je 0,75 µg/l i nastupila je približno 9 sati nakon uzimanja.

Ukupna količina enalapрила i enalaprilata u mlijeku, koju su izmjerili u 24-satnom periodu bila je 1,44 µg/l odnosno 0,63 µg/l mlijeka. Kod majke koja je uzela jednokratnu dozu od 5 mg enalapрила i kod dvije majke koje su uzele dozu od 10 mg, 4 sata nakon uzimanja nisu u mlijeku registrirali koncentraciju enalaprilata (< 0,2 µg/l); koncentraciju enalapрила nisu odredili.

Istovremeno davanje enalapрила i hidrohlortiazida ne utječe na biološku raspoloživost i farmakokinetiku pojedinačnog lijeka.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema relevantnih informacija.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih supstanci

#### Enap-H 10 mg/25 mg tablete

laktoza monohidrat  
kinolin žuto bojilo (E104)  
kukuruzni škrob  
preželatinirani škrob  
talk  
natrij hidrogenkarbonat  
magnezij stearat

#### Enap-HL 10 mg/12,5 mg tablete

laktoza monohidrat  
kukuruzni škrob  
preželatinirani škrob  
talk  
natrij hidrogenkarbonat  
magnezij stearat

#### Enap-HL 20 20 mg/12,5 mg tablete

laktoza monohidrat  
kukuruzni škrob  
natrij hidrogenkarbonat  
preželatinirani škrob  
talk  
magnezij stearat

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

### 6.3. Rok trajanja

Enap-H 10 mg/25 mg: 5 godina.  
Enap-HL 10 mg/12,5 mg: 3 godine.  
Enap-HL 20 20 mg/12,5 mg: 5 godina.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C u originalnoj ambalaži kako biste osigurali zaštitu od vlage.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Enap-H 10 mg/25 mg tablete i Enap-HL 10 mg/12,5 mg tablete  
Blister (Al-folija, Al/poliamid/PVC-folija): 30 tableta (3 blistera po 10 tableta), u kutiji.  
Blister (Al-folija, Al/poliamid/PVC-folija): 90 tableta (9 blistera po 10 tableta), u kutiji.  
Enap-HL 20 20 mg/12,5 mg tablete  
Blister (Al-folija, Al/poliamid/PVC-folija): 30 tableta (3 blistera po 10 tableta), u kutiji.  
Blister (Al-folija, Al/poliamid/PVC-folija): 90 tableta (9 blistera po 10 tableta), u kutiji.

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

#### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

#### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

#### **7. PROIZVOĐAČ**

KRKA, tovarna zdravil, d.d.  
Šmarješka cesta 6, Novo Mesto, Republika Slovenija

#### **Proizvođač gotovog lijeka**

KRKA, tovarna zdravil, d.d.  
Šmarješka cesta 6, Novo Mesto, Republika Slovenija

#### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

KRKA FARMA, d.o.o.  
Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

#### **8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Enap-H tableta, 30 x (10 mg + 25 mg): 04-07.3-2-1367/21 od 13.12.2021.

Enap-H tableta, 90 x (10 mg + 25 mg): 04-07.3-1-4936/17 od 06.11.2017.

Enap-HL tableta, 30 x (10 mg +12,5 mg): 04-07.3-2-1368/21 od 13.12.2021.

Enap-HL tableta, 90 x (10 mg +12,5 mg): 04-07.3-1-4934/17 od 06.11.2017.

Enap-HL 20 tableta, 30 x (20 mg + 12,5 mg): 04-07.3-2-1369/21 od 13.12.2021.

Enap-HL 20 tableta, 90 x (20 mg + 12,5 mg): 04-07.3-1-4935/21 od 06.11.2017.

#### **9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE**

12/2021