

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Enap-H 10 mg/25 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 10 mg enalaprilmaleata i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

- laktoza: 114,02 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Enap-H tablete su žute, okrugle tablete ravne površine i ukošenih rubova, s urezom na jednoj strani, promjera oko 8 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Enap-H je indiciran u odraslih za liječenje arterijske hipertenzije kada je potrebno kombinirano liječenje.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doziranje je potrebno odrediti prema iskustvu s primijenjenim dozama enalaprilmaleata.

##### Odrasli

##### *Esencijalna hipertenzija*

Uobičajena je doza jedna do dvije tablete dnevno. Doziranje treba prilagoditi prema promjenama krvnog tlaka.

##### *Prethodna diuretska terapija*

Nakon početne doze lijeka može doći do pojave simptomatske hipotenzije, što je vjerojatnije u bolesnika s deplecijom volumena i/ili soli kao rezultat prethodne diuretske terapije. Diuretsku terapiju potrebno je prekinuti 2-3 dana prije početka liječenja tabletama Enap-H.

Prije početka liječenja treba provjeriti rad bubrega.

##### *Doziranje kod insuficijencije bubrega*

Tiazidni diuretici možda nisu odgovarajući diuretici za primjenu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te nisu učinkoviti pri vrijednostima klirensa kreatinina od 30 ml/min ili manjim (tj. kod umjerene ili teške insuficijencije bubrega). U bolesnika s klirensom kreatinina između 30 i 80 ml/min,

liječenje Enap-H smije se započeti samo nakon titracije odgovarajućih doza pojedinačnih djelatnih tvari.

Preporučena početna doza enalaprilmaleata u monoterapiji za takve bolesnike je 5–10 mg.

#### *Starije osobe*

U kliničkim studijama opažena je slična djelotvornost i podnošljivost istodobno primijenjenog enalaprilmaleata i hidroklorotiazida u starijih i mladih hipertenzivnih bolesnika. Potrebno je voditi računa o bubrežnoj funkciji (vidjeti dio o doziranju kod bubrežne insuficijencije).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Enapa-H u djece i adolescentata nije utvrđena.

#### Način primjene

Oralna primjena.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili druge inhibitore angiotenzin konvertaze (ACE), tiazide, sulfonamide/sulfonilureje ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min)
- Anurija
- Angioedem povezan s prethodnim liječenjem ACE inhibitorom u anamnezi
- Nasljedni ili idiopatski angioedem
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Stenoza bubrežnih arterija
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- Istodobna primjena Enapa-H s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).
- Istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje Enapom-H ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).

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

#### **Enalaprilmaleat-hidroklorotiazid**

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

Simptomatska hipotenzija rijetko se javlja u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom. U bolesnika s hipertenzijom koji primaju Enap-H, vjerojatnije je da će se simptomatska hipotenzija javiti u onih bolesnika u kojih je došlo do deplecije volumena, npr. zbog liječenja diureticima, restrikcije soli u prehrani, proljeva ili povraćanja (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.). U takvih bolesnika potrebno je redovito određivati razinu elektrolita u serumu u odgovarajućim intervalima. Posebnu pažnju potrebno je posvetiti bolesnicima s ishemičnom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti u kojih bi nagli pad krvnog tlaka mogao uzrokovati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj. Simptomatska hipotenzija uočena je u bolesnika s hipertenzijom i zatajenjem srca, sa ili bez pridruženog poremećaja funkcije bubrega. Više je vjerojatno da će se to dogoditi u bolesnika s težim stupnjem zatajenja srca, što se očituje u primjeni visokih doza diuretika petlje, hiponatremiji i oštećenju funkcije bubrega. U ovih bolesnika liječenje je potrebno započeti pod liječničkim nadzorom i strogo pratiti bolesnike do prilagodbe doze enalapрила/hidroklorotiazida. Slična razmatranja mogu se primijeniti i u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti u kojih bi pretjerani pad krvnog tlaka mogao rezultirati infarktom miokarda ili cerebrovaskularnim događajem.

Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj te, ako je potrebno, treba primati intravensku infuziju uobičajene fiziološke otopine. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za primjenu daljnjih doza, koje se obično mogu davati bez poteškoća jednom kada se krvni tlak povisi nakon ekspanzije volumena.

U nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalni ili niski krvni tlak, uz primjenu enalapрила/hidroklorotiazida javilo se dodatno sniženje krvnoga tlaka. Ovaj učinak je očekivan i obično nije razlog za prekid liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, možda će biti potrebno smanjiti dozu ili prekinuti liječenje.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Zatajenje bubrega povezano s enalaprilom je zabilježeno većinom u bolesnika s teškim zatajenjem srca i podležecom bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežnih arterija. Ako se odmah prepozna i odgovarajuće liječi, zatajenje bubrega povezano s liječenjem enalaprilom obično je reverzibilno.

Enap-H ne smije se primjenjivati u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina 80 ml/min i > 30 ml/min) dok titracija enalapрила ne pokaže potrebu za dozom prisutnom u ovoj formulaciji (vidjeti dio 4.2.).

U nekih bolesnika s hipertenzijom, bez prethodno postojeće vidljive bolesti bubrega, koji su uzimali enalapril istodobno s diuretikom, povećale su se vrijednosti ureje i kreatinina u krvi (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat, Oštećenje funkcije bubrega; Hidroklorotiazid, Oštećenje funkcije bubrega u dijelu 4.4.). Ako dođe do toga, potrebno je prekinuti liječenje Enapom-H. U ovom se slučaju povećava mogućnost pojave primarne stenozе bubrežne arterije (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat, Renovaskularna hipertenzija u dijelu 4.4.).

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Postoje dokazi da istodobna 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 kombiniranom 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 nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

#### *Hiperkalemija*

Kombinacija enalapрила i niske doze diuretika ne može isključiti mogućnost pojave hiperkalemije (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat, Hiperkalemija u dijelu 4.4.).

#### *Litij*

Kombinacija litija s enalaprilom i diureticima općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost u djece nisu ustanovljene.

### **Enalaprilmaleat**

#### *Stenoza aorte/hipertrofična kardiomiopatija*

Kao i svi vazodilatatori, ACE inhibitori se moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika s opstrukcijom valvularnog izlaznog trakta lijevog ventrikula i izbjegavati u slučajevima kardiogenog šoka i hemodinamički značajne opstrukcije.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Zatajenje bubrega povezano s enalaprilom zabilježeno je većinom u bolesnika s teškim zatajenjem srca ili primarnom bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije. Ako se brzo prepozna i odgovarajuće liječi, zatajenje bubrega povezano s liječenjem enalaprilom obično je reverzibilno (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat-hidroklorotiazid, Oštećenje funkcije bubrega u dijelu 4.4.).

### *Renovaskularna hipertenzija*

Kada se ACE inhibitorima liječe bolesnici s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega postoji povećan rizik pojave hipotenzije i insuficijencije bubrega. Gubitak funkcije bubrega može se pojaviti kod samo malih promjena koncentracija kreatinina u serumu. U ovih bolesnika liječenje je potrebno započeti uz pažljivi medicinski nadzor, niskim dozama, pažljivim titriranjem i uz praćenje funkcije bubrega.

### *Bolesnici na hemodijalizi*

Primjena enalapрила nije indicirana u bolesnika kojima je potrebna dijaliza zbog zatajenja bubrega. Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika na dijalizi s visokoprotocnim membranama (npr. AN 69) koji su istodobno uzimali ACE inhibitor. U tih bolesnika potrebno je razmotriti primjenu drugog tipa membrane za dijalizu ili druge klase antihipertenziva.

### *Presadivanje bubrega*

Ne postoji iskustvo vezano uz primjenu enalapрила bolesnicima kojima je nedavno presađen bubreg. Stoga se liječenje enalaprilom ne preporučuje.

### *Zatajenje jetre*

Liječenje ACE inhibitorima rijetko se povezuje sa sindromom koji započinje kolestatskom žuticom ili hepatitisom i napreduje do fulminantne nekroze jetre te (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma nije poznat. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore, u kojih se razvila žutica ili koji imaju izrazito povećane jetrene enzime, moraju prekinuti uzimati ACE inhibitore i biti pod odgovarajućom medicinskom kontrolom (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Hidroklorotiazid, Bolest jetre u dijelu 4.4.).

### *Neutropenija/agranulocitoza*

U bolesnika koji su primali ACE inhibitore zabilježene su neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Neutropenija se rijetko javlja u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih čimbenika. Enalapril je potrebno primjenjivati krajnje oprezno u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, kod liječenja imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom ili kod kombinacije ovih komplicirajućih čimbenika, posebno ako već postoji oštećenje funkcije bubrega. Teške infekcije razvile su se u nekih od ovih bolesnika koji ponekad nisu reagirali na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se enalapril primjenjuje u takvih bolesnika, savjetuje se periodički pratiti broj bijelih krvnih stanica, a bolesnike je potrebno uputiti da prijave bilo kakve znakove infekcije.

### *Hiperkalemija*

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Čimbenici rizika za razvoj hiperkalemije obuhvaćaju bolesnike s poremećenom funkcijom bubrega, pogoršanjem funkcije bubrega, dob (> 70 godina), šećernu bolest, interkurentne događaje, osobito dehidraciju, akutnu dekompenzaciju srca, metaboličku acidozu ili istodobnu primjenu diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), nadomjestke kalija ili nadomjestke soli koji sadrže kalij; ili one bolesnike koji uzimaju druge lijekove vezane uz povećanje razine kalija u serumu (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora). Primjena nadomjestka kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestka soli koji sadržava kalij, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, može dovesti do značajnog porasta kalija u serumu. Hiperkalemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtonosne aritmije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

### *Hipoglikemija*

Bolesnicima s dijabetesom liječenim oralnim antidijabeticima ili inzulinom u kojih se započinje primjena ACE inhibitora potrebno je reći da pažljivo prate hipoglikemiju, osobito u prvom mjesecu primjene ove kombinacije (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Hidroklorotiazid,

Metabolički i endokrini učinci u dijelovima 4.4. i 4.5.).

#### *Preosjetljivost/angioedem*

Angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana zabilježen je u bolesnika liječenih inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, uključujući enalaprilmaleat. On se može pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. U takvim slučajevima odmah treba prekinuti uzimanje Enapa-H te uvesti prikladno praćenje kako bi se osiguralo potpuno uklanjanje simptoma prije otpuštanja bolesnika. Čak i u slučajevima kada je oticanje ograničeno samo na jezik, bez respiratornog distress sindroma, možda će biti potrebno produljeno pratiti bolesnike, s obzirom na to da liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljno.

Vrlo rijetko, prijavljeni su smrtni ishodi zbog angioedema povezanog s edemom grkljana ili jezika. U bolesnika u kojih su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan, postoji vjerojatnost opstrukcije dišnih puteva, osobito u onih s anamnezom operativnog zahvata na dišnim putevima. U slučajevima gdje će zahvaćenost jezika, glotisa ili grkljana vjerojatno uzrokovati opstrukciju dišnih puteva, odmah se mora primijeniti odgovarajuće liječenje koje može uključivati supkutanu primjenu otopine epinefrina 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/ili mjere koje osiguravaju prohodnost dišnih puteva.

U bolesnika crne rase koji primaju ACE inhibitore zabilježena je veća učestalost angioedema, u usporedbi s bolesnicima bijele rase. Međutim, općenito se čini da osobe crne rase imaju povećani rizik pojave angioedema.

Bolesnici koji u anamnezi imaju angiodem koji nije povezan s liječenjem ACE inhibitorima, mogu imati povećan rizik pojave angioedema tijekom primjene ACE inhibitora (također vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze enalapрила. Liječenje enalaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

#### *Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije na otrov opnokrilaca (Hymenoptera)*

Bolesnici koji su primali ACE inhibitore tijekom desenzibilizacije na otrov opnokrilaca (*hymenoptera venom* npr. pčela, osa) rijetko su imali po život opasne anafilaktoidne reakcije. Ove se reakcije mogu izbjeći privremenim prekidom liječenja ACE inhibitorima prije svake desenzibilizacije.

#### *Anafilaktoidne reakcije tijekom LDL afereze*

Bolesnici koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom rijetko su imali po život opasne anafilaktoidne reakcije. Ove su se reakcije izbjegle privremenim prekidom liječenja ACE inhibitorima prije svake afereze.

#### *Kašalj*

Uz primjenu ACE inhibitora zabilježen je kašalj. Svojtveno, kašalj je neproduktivan, tvrdokoran i nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima potrebno je razmotriti kao diodiferencijalne dijagnoze kašlja.

#### *Operativni zahvat/anestezija*

U bolesnika koji su podvrgnuti većim operativnim zahvatima ili anesteziji sredstvima koja izazivaju hipotenziju, enalapril blokira stvaranje angiotenzina II te narušava sposobnost kompenzacije hipotenzije preko sustava renin-angiotenzin. Hipotenzija koja se javlja zbog ovog mehanizma, može se korigirati povećanjem volumena tekućine (vidjeti dio 4.5.).

### *Trudnoća*

Liječenje ACE inhibitorima ne smije se započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na liječenje drugim antihipertenzivima koji imaju utvrđeni sigurnosni profil primjene u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima potrebno je odmah prekinuti te ukoliko je primjereno, započeti liječenje drugim lijekom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

### *Etničke razlike*

Kao što je to slučaj i s drugim inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, čini se da je enalapril manje učinkovit u snižavanju krvnoga tlaka u osoba crne rase, nego u osoba drugih rasa, vjerojatno uslijed veće učestalosti stanja s niskom razinom renina u populaciji crne rase s hipertenzijom.

## **Hidroklorotiazid**

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Tiazidi možda nisu odgovarajući diuretici za primjenu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te nisu učinkoviti pri vrijednostima klirensa kreatinina od 30 ml/min ili manjim (tj. kod umjerenog ili teškog poremećaja funkcije bubrega) (vidjeti dio 4.2. i Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat-hidroklorotiazid, Oštećenje funkcije bubrega u dijelu 4.4.).

Enap-H 10 mg/25 mg se ne smije primjenjivati u bolesnika s insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina  $\leq$  80 ml/min) dok titracija pojedinih komponenti ne pokaže potrebu za primjenom doza prisutnih u kombinacijskoj tableti.

### *Bolest jetre*

Tiazide je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili progresivnom bolesti jetre budući da male promjene ravnoteže tekućine i elektrolita mogu izazvati hepatičku komu (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat, Zatajenje jetre u dijelu 4.4.).

### *Metabolički i endokrini učinci*

Liječenje tiazidima može narušiti toleranciju na glukozu. Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova, uključujući inzulin (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, Enalaprilmaleat, Bolesnici s dijabetesom u dijelu 4.4.). Tiazidi mogu sniziti razinu natrija, magnezija i kalija u serumu.

Povišene razine kolesterola i triglicerida mogu biti povezane s liječenjem tiazidnim diureticima. Dodatno, u kliničkim ispitivanjima sa 6 mg hidroklorotiazida nije zabilježen klinički značajan učinak glukoze, kolesterola, triglicerida, natrija, magnezija i kalija.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom i uzrokovati intermitentno i blago povišenje razine kalcija u serumu, bez poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti znak latentnog hiperparatireoidizma. Prije testiranja funkcije paratireoidnih žlijezda potrebno je prekinuti liječenje tiazidima.

U određenih bolesnika, liječenje tiazidima može ubrzati hiperuricemiju i/ili giht. Ne čini se da je ovaj učinak hiperuricemije ovisan o dozi. Međutim, enalapril može povišiti razinu mokraćne kiseline i time ublažiti hiperuricemično djelovanje hidroklorotiazida.

Kao i u drugih bolesnika koji primaju diuretike, u odgovarajućim intervalima je potrebno periodički odrediti razine elektrolita u serumu.

Tiazidi (uključujući hidroklorotiazid) mogu uzrokovati poremećaj ravnoteže tekućine ili elektrolita (hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremijsku alkalozu). Upozoravajući znakovi poremećaja ravnoteže tekućine ili elektrolita su suha usta, žeđ, slabost, letargija, somnolencija, nemir, bolovi u mišićima ili grčevi, umor u mišićima, hipotenzija, oligurija, tahikardija i poremećaji probavnog sustava kao što su mučnina i povraćanje.

Iako se hipokalemija može razviti tijekom primjene tiazidnih diuretika, istodobno liječenje enalaprilom može umanjiti hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik pojave hipokalemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, bolesnika s brzom diurezom, u bolesnika s nedovoljnim oralnim unosom elektrolita te u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5.).

Hiponatremija se može pojaviti u bolesnika s edemima po vrućem vremenu. Deficit klorida općenito je blag i obično ne zahtijeva liječenje.

Pokazalo se da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može rezultirati hipomagnezijom.

#### *Antidoping test*

Hidroklorotiazid u sastavu ovog lijeka može proizvesti pozitivan analitički rezultat u antidoping testu.

#### *Preosjetljivost*

U bolesnika bez ili s anamnezom alergije ili bronhijalne astme koji primaju tiazide mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti. Kod primjene tiazida zabilježena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog lupusa eritematozusa.

#### *Nemelanomski rak kože*

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8.).

#### *Akutna respiratorna toksičnost*

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Enap-H i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

#### *Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta*

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i tipično se javljaju u roku nekoliko sati do tjedana nakon primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je prije moguće. Ako se ne postigne kontrola intraolukarnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

#### *Laktoza*

Enap-H sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze,

potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

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

#### **Enalaprilmaleat-hidroklorotiazid**

##### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

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

##### *Drugi antihipertenzivni lijekovi*

Istodobna primjena ovih lijekova može povećati hipotenzivne učinke enalapрила i hidroklorotiazida. Istodobna primjena nitroglicerina i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može dodatno sniziti krvni tlak.

##### *Litij*

Zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracije litija u serumu i njegove toksičnosti tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Istodobna primjena tiazidnih diuretika s ACE inhibitorima može dodatno povećati razine litija i rizik od toksičnosti litija.

Primjena lijeka Enap-H s litijem se ne preporučuje, no ako se kombinacija dokaže neophodnom, potrebno je pažljivo pratiti razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

##### *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)*

Primjena NSAID-a uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) može smanjiti antihipertenzivno djelovanje ACE inhibitora i diuretika. Stoga, antihipertenzivni učinak antagonista angiotenzin II receptora, ACE inhibitora i diuretika može biti umanjen djelovanjem NSAID-a, uključujući selektivne COX-2 inhibitore.

Istodobna primjena NSAID-a (uključujući inhibitore COX-2) s antagonistima angiotenzin II receptora ili ACE inhibitorima ima aditivni učinak na povećanje razine kalija u serumu, što može rezultirati pogoršanjem funkcije bubrega. Ovi su učinci obično reverzibilni. Rijetko može doći do akutnog zatajenja bubrega, osobito u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega (kao što su starije osobe ili bolesnici s deplecijom volumena, uključujući bolesnike koji se liječe diureticima). Stoga se kombinacija ovih lijekova mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s kompromitiranom funkcijom bubrega.

#### **Enalaprilmaleat**

##### *Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij*

ACE inhibitori ublažavaju gubitak kalija induciran diureticima.

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih enalaprilom može se javiti hiperkalemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se enalapril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji šteti kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija enalapрила s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu (vidjeti dio 4.4.).



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

Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može rezultirati deplecijom volumena i rizikom od hipotenzije prilikom započinjanja terapije enalaprilom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). Hipotenzivni učinci se mogu smanjiti prekidom primjene diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli.

#### *Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци*

Istodobna primjena određenih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima može rezultirati daljnjim sniženjem krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4.).

#### *Zlato*

Rijetko su prijavljene nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) u bolesnika na terapiji injektabilnim zlatom (natrijev aurotiomalat) i istodobnom terapijom ACE inhibitorom, uključujući enalapril.

#### *Sakubitril/valsartan*

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze enalapрила. Liječenje enalaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### *Racekadotril, mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin*

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

#### *Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora (vidjeti dio 4.5.).

#### *Alkohol*

Alkohol pojačava antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

#### *Antidijabetici*

Epidemiološka ispitivanja ukazuju da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (inzulina, oralnih hipoglikemika) može uzrokovati povećano djelovanje na snižavanje glukoze u krvi uz rizik pojave hipoglikemije. Vjerojatnost pojave ovog fenomena veća je tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

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

Enalapril se može sigurno primjenjivati zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i  $\beta$ -blokatorima.

#### *Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)*

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalemije (vidjeti dio 4.4.).

#### *Ciklosporin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

#### *Heparin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

### **Hidroklortiazid**

#### *Nedepolarizirajući mišićni relaksansi*

Tiazidni diuretici mogu pojačati reakciju na tubokurarin.

*Alkohol, barbiturati, ili opioidni analgetici*

Može doći do potencijacije ortostatske hipotenzije.

*Antidijabetici (oralni lijekovi i inzulin)*

Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika (vidi dijelove 4.4. i 4.8.).

*Smole kolestiramina i kolestipola*

Smole anionskih izmjenjivača mogu smanjiti apsorpciju hidroklorotiazida. Jednokratne doze smole kolestiramina ili kolestipola vežu hidroklorotiazid i smanjuju njegovu apsorpciju iz probavnog sustava za 85%, odnosno 43%.

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

Povećan rizik od *torsades de pointes*.

*Glikozidi digitalisa*

Hipokalemija može senzibilizirati ili pojačati reakciju srca na toksična djelovanja digitalisa (npr. povećana ventrikularna iritabilnost).

*Kortikosteroidi, ACTH*

Pojačana deplecija elektrolita, osobito hipokalemija.

*Zlouboraba kaliuretskih diuretika (npr. furosemda), karbenoksolona ili laksativa*

Hidroklorotiazid može povećati gubitak kalija i/ili magnezija.

*Presorni amini (npr. noradrenalin)*

Djelovanje presornih amina može biti smanjeno (vidjeti dio 4.5.).

*Citostatici (npr. ciklofosamid, metotreksat)*

Tiazidi mogu smanjiti renalno izlučivanje citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

*Pedijatrijska populacija*

Ispitivanja interakcija su provedena samo u odraslih.

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

*Trudnoća*

*ACE inhibitori*

Primjena ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.). Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokaz koji se odnosi na rizik teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije konačan; međutim, mali porast rizika ne može se isključiti. Osim u slučaju ako se nastavak liječenja ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na drugi antihipertenzivni lijek koji ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima potrebno je odmah prekinuti te ukoliko je primjereno, započeti liječenje drugim lijekom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3.). Pojavio se

oligohidramnion u majke koji vjerojatno predstavlja smanjenu funkciju bubrega u fetusa, te može dovesti do kontrakcija udova, kraniofacijalnih deformacija i hipoplastičnog razvoja pluća.

U slučaju izlaganja ACE inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se kontrola funkcije bubrega i lubanje ultrazvukom. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore potrebno je pažljivo pratiti na pojavu hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### Hidroklorotiazid

Postoji ograničeno iskustvo s hidroklorotiazidom tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati fetoplacentalnu perfuziju te uzrokovati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati kod gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, bez korisnog djelovanja na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati kod esencijalne hipertenzije u trudnica, osim u rijetkim situacijama u kojima se ne može koristiti niti jedno drugo liječenje.

### **Dojenje**

#### Enalapril

Ograničeni farmakokinetički podaci prikazuju vrlo niske koncentracije u majčinom mlijeku (vidjeti dio 5.2.). Iako se čini da ove koncentracije nisu klinički značajne, primjena lijeka Enap-H u razdoblju dojenja se ne preporučuje u prijevremeno rođene djece i u prvih nekoliko tjedana nakon porođaja, zbog hipotetskog rizika od kardiovaskularnih i renalnih učinaka te zbog nedostatnog kliničkog iskustva. U slučaju starije novorođenčadi može se razmotriti primjena lijeka Enap-H u dojilja, ako je liječenje ovim lijekom neophodno za majku, pri čemu se dijete mora pratiti na nuspojave.

#### Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama koji uzrokuju intenzivnu diurezu mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Ne preporučuje se primjena lijeka Enap-H tijekom dojenja. Ako se Enap-H koristi tijekom dojenja, doze moraju biti što je niže moguće.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Enap-H ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost za upravljanje motornim vozilima ili strojevima. Prilikom upravljanja vozilima ili rada na strojevima, potrebno je uzeti u obzir da se povremeno mogu pojaviti omaglica i iznurenost. (vidjeti dio 4.8.).

### **4.8. Nuspojave**

Enalaprilmaleat-hidroklorotiazid se obično dobro tolerira. U kliničkim ispitivanjima nuspojave su obično bile blage i prolazne te najčešće nisu zahtijevale prekid terapije enalaprilmaleat-hidroklorotiazidom.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkog ispitivanja s enalaprilmaleat-hidroklorotiazidom bile su glavobolja i kašalj.

Sljedeće nuspojave su bile zabilježene s kombinacijom enalaprilmaleat-hidroklorotiazid, samim enalaprilom ili samim hidroklorotiazidom ili za vrijeme kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet.

**Tablica 1. Nuspojave Enapa-H**

<b>Organski sustav</b>	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>						nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičnu)	neutropenija, smanjenje hemoglobina i hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, leukopenija, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti		
<i>Endokrini poremećaji</i>						sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		hipokalijemija, porast kolesterola, porast triglicerida, hiperuricemija	hipoglikemija (vidjeti dio 4.4.), hipomagnezija, giht**	porast glukoze u krvi	hiperkalcemija (vidjeti dio 4.4.)	
<i>Poremećaji živčanog sustava i psihijatrijski poremećaji</i>		glavobolja, depresija, sinkopa, promjena okusa	konfuzija, somnolencija, nesanica, nervoza, parestezije, vrtoglavica, smanjeni libido**	neobični snovi, poremećaji spavanja, pareza (zbog hipokalemije)		
<i>Poremećaji oka</i>	zamućen vid					efuzija žilnice
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			tinitus			
<i>Srčani i</i>	omaglica	hipotenzija,	crvenilo uz	Raynaudov		

<b>Organski sustav</b>	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>krvožilni poremećaji</i>		ortostatska hipotenzija, poremećaji srčanog ritma, angina pektoris, tahikardija	osjećaj vrućine, palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj*, vjerojatno nakon prekomjerne hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	fenomen		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>	kašalj	dispneja	rinoreja, faringitis i hripanje, bronhospazam, astma	plućni infiltrati, respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.)	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	mučnina	proljevanje, bolovi u abdomenu	ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, konstipacija, anoreksija, nadražaj želuca, suha usta, peptički ulkus, flatulencija**	stomatitis/aftozne ulceracije, glositis	intestinalni angioedem	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				zatajenje jetre, hepatička nekroza (može biti smrtonosna), hepatitis – hepatocelularni ili kolestatski, žutica, kolecistitis (osobito u		

<b>Organski sustav</b>	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				bolesnika s već postojećom kolelitijazom)		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip (egzantem), preosjetljivost/angioneurotski edem: prijavljeni su angioneurotski edem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4.)	znojenje, svrbež, urtikarija, alopecija	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, eksfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, purpura, kožni lupus eritematozus, pemfigus, eritrodermija		Prijavljen je kompleks simptoma koji može uključivati nešto ili sve od sljedećeg: vrućica, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgija/artritis, pozitivna ANA, povišen ESR, eozinofilija i leukocitoza. Mogu se pojaviti osip, fotoosjetljivost ili druge dermatološke manifestacije
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		mišićni grčevi†	artralgija**			
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			zatajenje bubrega, poremećena funkcija bubrega, proteinurija	oligurija, intersticijski nefritis		
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			impotencija	ginekomastija		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	astenija	bolovi u prsima, umor	opće loše stanje, vrućica			
<i>Pretrage</i>		hiperkalemija, porast	porast ureje u krvi,	povećana aktivnost		

<b>Organski sustav</b>	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
		kreatinina u serumu	hiponatremija	jetrenih enzima, hiperbilirubinemija		

\*Incidencija se mogla usporediti onoj zabilježenoj u skupini koja je primala placebo ili aktivnim kontrolnim skupinama u kliničkim ispitivanjima.

\*\* primijećeno samo pri dozi hidroklorotiazida od 12,5 mg i 25 mg.

† Učestalost mišićnih grčeva je česta kad se odnosi na doze hidroklorotiazida od 12,5 mg i 25 mg, dok je učestalost događaja manje česta kad se odnosi na doze od 6 mg hidroklorotiazida.

#### Opis odabranih nuspojava

± Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4. i 5.1.).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9. Predoziranje**

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju predoziranja fiksnom kombinacijom enalapрила i hidroklorotiazida. Liječenje je simptomatsko i suportivno. Terapiju fiksnom kombinacijom enalapрила i hidroklorotiazida potrebno je prekinuti, a bolesnika pomno pratiti. Predložene mjere uključuju izazivanje emeze, primjenu aktivnog ugljena i primjenu laksativa u slučaju nedavne gutanja te korekciju dehidracije, poremećaja ravnoteže elektrolita i hipotenzije utemeljenim postupcima.

#### Enalaprilmaleat

Do sada zabilježena najizraženija svojstva predoziranja su stupor i izrazita hipotenzija, koja počinje šest sati nakon uzimanja tableta, istodobno s blokadom sustava renin-angiotenzin. Siptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati cirkulacijski šok, poremećaj ravnoteže elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost i kašalj. Nakon uzimanja 300 mg odnosno 440 mg enalaprilmaleata, razine enalaprilata u serumu su 100 odnosno 200 puta veće od onih nakon uzimanja terapijskih doza.

Preporučeno liječenje predoziranja je intravenska infuzija uobičajene fiziološke otopine. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika je potrebno postaviti u šok položaj. Ako je dostupno, treba razmotriti liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenoznim katekolaminom. Ako je ingestija bila nedavna, poduzmite mjere za uklanjanje enalaprilmaleata (npr. izazivanje povraćanja, ispiranje želuca i primjenu absorbenata i natrijevog sulfata). Enalaprilat se iz opće cirkulacije može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.). U bolesnika s bradikardijom rezistentnom na liječenje indicirana je primjena srčanog stimulatora (pacemaker). Kontinuirano je potrebno pratiti vitalne znakove, koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

#### Hidroklorotiazid

Najčešći uočeni znakovi i simptomi su oni uzrokovani deplecijom elektrolita (hipokalemija,

hipokloremija, hiponatremija) i dehidracijom zbog prekomjerne diureze. Ako je također primijenjen digitalis, hipokalemija može pojačati aritmije srca.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori i diuretici, ATK oznaka: C09BA02

#### Enalaprilmaleat

Angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) je peptidil dipeptidaza koja katalizira konverziju angiotenzina I u djelatnu tvar angiotenzin II. Nakon apsorpcije, enalapril se hidrolizira u enalaprilat koji inhibira ACE, što dovodi do povećanja aktivnosti renina u plazmi (zbog uklanjanja negativnog odgovora na oslobađanje renina) i smanjuje izlučivanje aldosterona.

ACE je identičan kininazi II. Dakle, enalapril također može blokirati razgradnju bradikinina, potencijalnog vazopresornog peptida. Međutim, uloga bradikinina u terapijskim učincima enalapрила ostaje nerazjašnjena.

#### Mehanizam djelovanja

Vjeruje se da je mehanizam putem kojeg enalapril snižava krvni tlak prvenstveno supresija RAAS sustava, koji igra glavnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka, no pokazano je da enalapril djeluje antihipertenzivno čak i u hipertenzivnih bolesnika s niskom razinom renina.

#### Enalaprilmaleat - hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je diuretik i antihipertenziv koji povećava aktivnost renina u plazmi. Iako je sam enalapril antihipertenziv, čak i u hipertenzivnih bolesnika s niskom razinom renina, istodobna primjena hidroklorotiazida u tih bolesnika dovodi do većeg smanjenja krvnog tlaka.

#### Dvostruka blokada

Dva velika randomizirana, kontrolirana 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 primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

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

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

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom 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 s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini 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 skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.



### Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ( $\geq 50\,000$  mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4.).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Enalaprilmaleat

#### *Apsorpcija*

Enalapril primijenjen peroralno brzo se apsorbira, a vršne koncentracije enalapрила u serumu postižu se unutar jednog sata. Na temelju koncentracija u urinu, opseg apsorpcije enalapрила iz peroralno primijenjenog enalaprilmaleata iznosi približno 60%. Nakon apsorpcije, oralno primijenjeni enalapril brzo se i opsežno hidrolizira u enalaprilat, snažan inhibitor enzima angiotenzin-konvertaze. Vršne koncentracije enalaprilata u serumu postižu se 3 do 4 sata nakon oralno primijenjene doze enalaprilmaleata. Glavne komponente u urinu su enalaprilmaleat koji čini oko 40% doze te nepromijenjeni enalapril. Profil serumske koncentracije enalaprilata pokazuje produljenu terminalnu fazu, što je očigledno povezano s vezanjem na ACE. U ispitanika s normalnom funkcijom bubrega koncentracije enalaprilata u stanju dinamičke ravnoteže postignute su četvrti dan nakon primjene enalaprilmaleata. Prisutnost hrane u probavnom traktu ne utječe na apsorpciju peroralno primijenjenog enalaprilmaleata. Opseg apsorpcije i hidrolize enalapрила sličan je za različite doze u preporučenom terapijskom rasponu.

#### *Distribucija*

Ispitivanja u pasa pokazuju da enalapril slabo prolazi krvno-moždanu barijeru, ako uopće prolazi: enalaprilat ne ulazi u mozak. Enalapril prolazi kroz placentu. Hidroklorotiazid prolazi placentu, ali ne krvno-moždanu barijeru.

#### *Biotransformacija*

Osim za pretvorbu u enalaprilat, nema dokaza značajnog metabolizma enalapрила. Hidroklorotiazid se ne metabolizira, ali se brzo eliminira bubrezima.

#### *Eliminacija*

Enalaprilat se primarno izlučuje bubrezima. Glavne komponente u urinu su enalaprilat koji čini oko 40% doze te nepromijenjeni enalapril. Efektivni poluvijek enalaprilata nakon davanja višestrukih doza enalapрила je 11 sati. Kada su praćene razine hidroklorotiazida u plazmi najmanje 24 sata, uočeno je variranje poluvijeka u plazmi između 5,6 i 14,8 sati. Hidroklorotiazid se ne metabolizira ali se brzo izlučuje bubrezima. Najmanje se 61% peroralne doze izluču nepromijenjeno unutar 24 sata.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Enalaprilat se može ukloniti iz opće cirkulacije hemodijalizom.

#### *Dojenje*

Nakon jedne oralne doze od 20 mg u pet žena nakon porođaja, prosječna vršna razina enalapрила u mlijeku iznosila je 1,7  $\mu\text{g/L}$  (u rasponu od 0,54 do 5,9  $\mu\text{g/L}$ ), 4 do 6 sati nakon uzimanja doze. Prosječna vršna razina enalaprilata iznosila je 1,7  $\mu\text{g/L}$  (u rasponu od 1,2 do 2,3  $\mu\text{g/L}$ ); vršne razine pojavile su se u različito vrijeme tijekom razdoblja od 24 sata. Koristeći podatke vršne razine u mlijeku, utvrđeni maksimalni unos isključivo dojenčadi iznosio bi oko 0,16% majčine doze

prilagođene težini. Žene koje su uzimale oralni enalapril 10 mg dnevno tijekom 11 mjeseci imale su vršne razine enalapрила u mlijeku 2 µg/L 4 sata nakon uzimanja doze, a vršne razine enalaprilata od 0,75 µg/L oko 9 sati nakon uzimanja doze. Ukupna količina enalapрила i enalaprilata izmjerenih u mlijeku tijekom razdoblja od 24 sata bila je 1,44 µg/L mlijeka odnosno 0,63 µg/L mlijeka. U jedne majke razine enalaprilata u mlijeku nisu se mogle utvrditi (<0,2 µg/L) 4 sata nakon jednostruke doze enalapрила od 5 mg, a kod 10 mg u dvije majke; razine enalapрила nisu utvrđene.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nema relevantnih informacija.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

natrijev hidrogenkarbonat  
laktoza hidrat  
škrob, prethodno geliran  
talk  
kukuruzni škrob  
magnezijev stearat  
boja Quinoline yellow (E104)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 20 tableta, u kutiji.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-922025789

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23.05.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12.09.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

23.12.2021.