

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Prilenap® HL, 10 mg /12,5 mg, tablete

INN: enalapril/ hidrohloriazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg enalapril-maleata i 12,5 mg hidrohloriazida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna tableta sadrži 104,5 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, blago bikonveksne tablete, bele do skoro bele boje, sa utisnutom podeonom linijom sa jedne strane.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Prilenap HL indikovano je u terapiji blage do umerene hipertenzije kod pacijenata kod kojih je krvni pritisak adekvatno kontrolisan istovremenom primenom enalapril-maleata i hidrohloriazida, u dozama koje se mogu postići pomoću leka Prilenap HL (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Esencijalna hipertenzija

Odrasli

Uobičajena doza je jedna tableta jednom dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega

Tiazidni diuretici mogu biti neodgovarajući diuretici za primenu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i nisu efikasni pri vrednostima klirensa kreatinina od 30 mL/min (videti odeljak 4.3).

Stariji pacijenti

U kliničkim ispitivanjima efikasnost i podnošljivost enalapril-maleata i hidrohloriazida, primenjenih zajedno, bila je slična i kod starijih i kod mlađih hipertenzivnih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kod dece nisu utvrđene.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1),
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min),
- anurija,
- angioedem u istoriji bolesti kao posledica prethodne primene ACE inhibitora,
- nasledni ili idiopatski angioedem,
- preosetljivost na derivate sulfonamida,
- drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6),
- teško oštećenje funkcije jetre,
- stenoza bubrežne arterije,
- lek Prilenap HL se ne sme istovremeno upotrebljavati sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije, GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1),
- kontraindikovana je istovremena primena sa kombinacijom sakubitril/valsartan. Lek Prilenap HL se ne sme primeniti ukoliko je prošlo manje od 36 sati od poslednje primenjene doze leka sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Enalapril maleat - hidrohloriazid

Hipotenzija i disbalans elektrolita/tečnosti

Simptomatska hipotenzija retko se javlja kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom. Kod hipertenzivnih pacijenata koji uzimaju lek Prilenap HL, simptomatska hipotenzija se češće može javiti ako je pacijent hipovolemičan, npr. zbog terapije diureticima, režima ishrane sa ograničenim unosom soli, ili usled dijareje ili povraćanja (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod ovakvih pacijenata preporučuje se redovno određivanje elektrolita u serumu u odgovarajućim intervalima. Posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa ishemijskombolešću srca ili cerebrovaskularnim oboljenjem, jer kod ovih pacijenata preveliki pad krvnog pritiska može da izazove infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult. Simptomatska hipotenzija je zabeležena kod hipertenzivnih pacijenata sa insuficijencijom srca udruženom sa renalnom insuficijencijom ili bez nje. Ovo može češće da se javi kod pacijenata sa težim stepenom insuficijencije srca, kao posledice uzimanja većih doza diuretika Henleove petlje, kao i kod onih sa hiponatremijom ili poremećajem funkcije bubrega. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom i pacijente treba pažljivo pratiti kada se prilagođava doza leka Prilenap HL i/ili diuretika. Slične mere opreza se mogu primeniti i kod pacijenata sa ishemijom srca ili cerebrovaskularnim oboljenjem, jer kod ovih pacijenata preveliki pad krvnog pritiska može da izazove infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

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

Kod nekih pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, dodatno sniženje sistemskog krvnog pritiska se može postići lekom Prilenap HL. Ovaj efekat je očekivan, i obično ne predstavlja razlog za prekid terapije. Ukoliko hipotenzija postane simptomatska, može biti neophodno smanjenje doze i/ili prestanak primene diuretika i/ili leka Prilenap HL.

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

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

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Ukoliko se terapija dvostrukom blokadom RAAS sistema smatra neophodnom, može se sprovesti isključivo pod nadzorom lekara specijaliste i uz redovno kontrolisanje funkcije bubrega, određivanje, koncentracije elektrolita i vrednosti krvnog pritiska.

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

Hiperkalemija

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

Litijum

Ne preporučuje se istovremena primena litijuma sa enalaprilom i diureticima (videti odeljak 4.5).

Pedijatrijska upotreba

Bezbednost i efikasnost primene leka kod dece nisu utvrđene.

Enalapril maleat

Stenoza aorte/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sve vazodilatatore, ACE inhibitore treba primenjivati sa oprezom pacijentima sa levom ventrikularnom valvularnom opstrukcijom i opstrukcijom u izlaznom delu leve komore i izbegavati u slučajevima kardiogenog šoka i hemodinamski značajne opstrukcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Insuficijencija bubrega, vezana za enalapril, zabeležena je prevashodno kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili osnovnim oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i stenozu bubrežne arterije. Ako se prepozna na vreme i leči na odgovarajući način, insuficijencija bubrega koja je povezana sa terapijom enalaprilom, obično je reverzibilna (videti odeljak 4.2 i *Posebna upozorenja i mere opreza*

pri upotrebi leka, Enalapril-maleat – hidrohlortiazid, Poremećaj u funkciji bubrega; Hidrohlortiazid, Poremećaj u funkciji bubrega u odeljku 4.4).

Renovaskularna hipertenzija

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

Pacijenti na hemodijalizi

Primena enalapрила nije indikovana kod pacijenata kojima je potrebna dijaliza, usled insuficijencije bubrega. Kod pacijenata na dijalizi uz korišćenje visoko propusnih membranama (npr. AN 69®), koji su istovremeno uzimali ACE inhibitor, zabeležene su anafilaktoidne reakcije. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu drugog tipa membrane za dijalizu ili druge vrste antihipertenzivnih lekova.

Transplantacija bubrega

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

Insuficijencija jetre

ACE inhibitori se retko dovode u vezu sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom ili hepatitisom i koji se razvija do fulminantne hepatičke nekroze, a (ponekad) i do smrti. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. Pacijenti koji su uzimali ACE inhibitore i kod kojih se javila žutica ili izraženo povećanje koncentracije enzima jetre treba da prekinu uzimanje ACE inhibitora i da se na odgovarajući način medicinski prate (videti *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Hidrohlortiazid, Oboljenje jetre* u odeljku 4.4).

Neutropenija/agranulocitoza

Kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore zabeležene su neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, kod kojih nema drugih faktora rizika, neutropenija se retko javlja. Lek Prilenap HL treba veoma obazrivo propisivati kod pacijenata sa kolagenim oboljenjem krvnih sudova, kod pacijenata koji su na imunosupresivnoj terapiji, zatim na terapiji alopurinolom ili prokainamidom, kod onih kod kojih je prisutna kombinacija ovih faktora rizika, naročito ukoliko od ranije postoji oštećenje funkcije bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata razvila se i ozbiljna infekcija, koja u nekoliko slučajeva nije mogla da se suzbije intenzivnom terapijom antibioticima. Ako se enalapril primenjuje kod ovih pacijenata, savetuje se periodično praćenje broja belih krvnih ćelija, a pacijente treba uputiti da prijave svaki znak pojave infekcije.

Hiperkalemija

Povećanje koncentracije kalijuma u serumu je zabeleženo kod nekih pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući enalapril. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju, oslabljenu funkciju bubrega, pacijente starije životne dobi (> 70 godina), dijabetes melitus, interkurentna stanja, a posebno stanja kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza i istovremena primena diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum, ili pacijente koji uzimaju druge lekove povezane sa povećanjem koncentracije kalijuma u serumu (npr. heparin, lekovi koji sadrže trimetoprim kao što je kotrimoksazol). Primena suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum, zamena za so koje sadrže kalijum ili drugih lekova koji mogu da uzrokuju povećanje koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, može dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može da izazove teške, ponekad aritmije sa smrtnim ishodom. Ukoliko se istovremena primena enalapрила i prethodno navedenih lekova/suplemenata smatra neophodnom, potrebno ih je primenjivati sa oprezom i preporučuje se često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti *Posebna upozorenja i mere*

opreza pri upotrebi leka, Enalapril-maleat – hidrohlortiazid, Hiperkalemija; Hidrohlortiazid, Metabolička i endokrina dejstva u odeljku 4.4 i odeljak 4.5).

Hipoglikemija

Pacijentima sa dijabetesom koji se leče oralnim antidijabeticima ili insulinom, prilikom započinjanja terapije ACE inhibitorom, treba reći da obrate pažnju na znake hipoglikemije, naročito tokom prvog meseca od započinjanja kombinovane terapija (videti *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Hidrohlortiazid, Metabolička i endokrina dejstva u odeljku 4.4 i odeljku 4.5).*

Preosetljivost/angioedem

Tokom lečenja ACE inhibitorima, uključujući enalapril-maleat, prijavljeni su slučajevi angioedema lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grla. Angioedem može da se pojavi u bilo kom trenutku primene terapije. Ukoliko se angioedem pojavi, terapiju lekom Prilenap HL treba odmah prekinuti i uvesti odgovarajuće praćenje da bi se obezbedilo potpuno povlačenje simptoma pre otpuštanja pacijenta. Čak i u slučajevima kada se pojavi samo oticanje jezika bez respiratornih problema, može biti potreban produžen nadzor pacijenta, jer lečenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda neće biti dovoljno.

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

Kod pacijenata crne rase koji su uzimali ACE inhibitore zabeležena je češća pojava angioedema u poređenju sa pacijentima bele rase. Međutim, uopšteno deluje da pacijenti crne rase imaju povećan rizik od pojave angioedema.

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

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, m-TOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (videti odeljak 4.5). Potreban je oprez prilikom uvođenja u terapiju racekadotрила, m-TOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptina kod pacijenta koji već uzimaju ACE inhibitor.

Istovremena primena enalapрила u kombinaciji sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema (videti odeljak 4.3). Lečenje sa kombinacijom sakubitril/valsartan ne sme se započeti pre isteka 36 sati od poslednje doze enalapрила. Lečenje enalaprilom ne sme se započeti pre isteka 36 sati od poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera

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

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze

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

Kašalj

Kašalj je prijavljen tokom primene terapije ACE inhibitora. Karakteristično je da je kašalj neproduktivan, uporan kao i da prestaje sa obustavom terapije. Kašalj izazvan primenom ACE inhibitora mora da se uzme u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Hirurške intervencije/anestezija

Enalapril blokira stvaranje angiotenzina II i kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim hirurškim intervencijama ili tokom primene anestezije lekovima koji dovode do hipotenzije, onemogućava kompenzatorne mehanizme sistemom renin-angiotenzin. Hipotenzija nastala kao posledica ovog mehanizma može da se koriguje nadoknadom tečnosti (videti odeljak 4.5).

Trudnoća

ACE inhibitore ne treba uvoditi u terapiju tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na neku od alternativnih antihipertenzivnih terapija, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, primeniti odgovarajuću alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Etničke razlike

Kao i drugi ACE inhibitori, enalapril je očigledno manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne nego kod drugih populacija, verovatno zato što je kod osoba crne rase koje su obolele od hipertenzije preovladava stanje malih vrednosti renina.

Hidrohlortiazid

Oštećenje funkcije bubrega

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

Lek Prilenap HL ne treba primenjivati kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <80 mL/min) dok titracija pojedinačnih sastojaka ne pokaže potrebu za dozama koje se nalaze u ovoj kombinovanoj tableti.

Oboljenje jetre

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

Metabolička i endokrina dejstva

Terapija tiazidima može da umanjuje toleranciju na glukozu. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidiijabetika, uključujući insulin (videti Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, enalapril-maleat, pacijenti sa dijabetesom u odeljku 4.4). Tiazidi mogu da smanje koncentracije natrijuma, magnezijuma i kalijuma u serumu.

Povećanje koncentracije holesterola i triglicerida može biti povezano sa terapijom tiazidnim diureticima, međutim, sa dozom hidrohlortiazida od 12,5 mg, zabeležena su minimalna dejstva ili ih uopšte nije bilo. Osim toga, u kliničkim studijama sa 6 mg hidrohlortiazida nisu zabeležena klinički značajna dejstva na koncentraciju glukoze, holesterola, triglicerida, natrijuma, magnezijuma ili kalijuma u serumu.

Tiazidi mogu da smanje izlučivanje kalcijuma preko urina i da izazovu povremeno blago povećanje njegove koncentracije u serumu čak i ako ne postoji poznat poremećaj metabolizma kalcijuma. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz postojanja latentnog hiperparatireoidizma. Terapiju tiazidima treba prekinuti pre ispitivanja funkcije paratiroidnih žlezda.

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

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

Tiazidi (uključujući i hidrohlortiazid) mogu izazvati disbalans elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipohloremična alkaloza). Znakovi upozorenja disbalansa tečnosti ili elektrolita su kserostomija (neuobičajeno suva usta), žeđ, slabost, letargija, pospanost, uznemirenost, bol u mišićima ili grčenje mišića, zamor mišića, hipotenzija, oligurija, tahikardija i poremećaji u gastrointestinalnom traktu kao što su mučnina i povraćanje.

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

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

Pokazalo se da tiazidi pojačavaju urinarnu eliminaciju magnezijuma, što može da dovede do hipomagnezije.

Poremećaji oka – efuzija horoidee, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla

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

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidrohlortiazida prijavljeni su veoma retki 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 uzimanja hidrohlortiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, povišenu telesnu temperaturu, pogoršanje funkcije pluća i hipotenziju. Ukoliko se sumnja na ARDS, treba prekinuti terapiju sa lekom Prilenap HL i primeniti odgovarajuću terapiju. Hidrohlortiazid se ne sme propisivati pacijentima koji su prethodno imali ARDS nakon primene hidrohlortiazida.

Antidoping test

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

Preosetljivost

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

Nemelanomski karcinom kože

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

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

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Prilenap-H sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktoze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Enalapril-maleat/hidrohlortiazid

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Drugi antihipertenzivni lekovi

Istovremena primena ovih lekova može pojačati hipotenzivno dejstvo enalapрила i hidrohlortiazida. Istovremena primena nitroglicerina i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može dodatno smanjiti krvni pritisak.

Litijum

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

Ne preporučuje se upotreba enalapрила sa litijumom istovremeno, ali ako se ovakva kombinacija pokaže kao neophodna, koncentracije litijuma u serumu pacijenta treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).

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

Istovremena primena leka Prilenap HL i nesteroidnih antiinflamatornih lekova uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitore), mogu da smanje dejstvo diuretika kao i drugih

antihipertenzivnih lekova. Dakle, antihipertenzivno dejstvo antagonista receptora angiotenzina II, ACE inhibitora ili diuretika može biti smanjeno dejstvom lekova NSAIL grupe, uključujući selektivne COX-2 inhibitore.

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

Enalapril-maleat

Diuretici koji štede kalijum ili suplementi koji sadrže kalijum ili drugi lekovi koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma u serumu

ACE inhibitori smanjuju gubitak kalijuma izazvan diureticima. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, ili drugi lekovi koji mogu povećati koncentraciju kalijuma u serumu (npr. heparin, lekovi koji sadrže trimetoprim kao što je kotrimoksazol) mogu dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Ako je istovremena primena enalapрила i bilo kog od navedenih agenasa potrebna, potreban je oprez i često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Diuretici (tiazidi ili diuretici Henleove petlje)

Prethodna terapija velikim dozama diuretika može da dovede do smanjenja volumena tečnosti i rizika od hipotenzije prilikom započinjanja terapije enalaprilom (videti odeljke 4.2 i 4.4). Hipotenzivna dejstva mogu se smanjiti obustavljanjem terapije diuretika, povećanjem volumena ili povećanjem unosa soli.

Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetici

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

Zlato

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

Lekovi koji povećavaju rizik od pojave angioedema

Istovremena upotreba ACE inhibitora i kombinacije sakubitril/valsartan je kontraindикована usled povećanog rizika za razvoj angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pacijenti koji su na istovremenoj primeni ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika za razvoj angioedema (videti odeljak 4.4).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu da smanje antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Alkohol

Tokom terapije ACE inhibitorima pacijente treba savetovati da ne konzumiraju alkoholna pića, zbog toga što alkoholna pića mogu da pojačaju antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Antidijabetici

Rezultati epidemioloških studija navode na zaključak da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulini, oralni hipoglikemici) može da prouzrokuje veće smanjenje koncentracije glukoze u krvi uz rizik od nastanka hipoglikemije. Izgleda da se ovaj fenomen češće javlja tokom prvih

nedelja primene kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i beta-blokatori

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

Hidrohlortiazid

Nedepolarizujući miorelaksansi

Tiazidni diuretici mogu pojačati odgovor organizma na tubokurarin.

Alkohol, barbiturati ili opioidni analgetici

Može doći do potenciranja ortostatske hipotenzije.

Antidijabetici (oralni antidijabetici i insulin)

Primena antidijabetika i tiazidnih diuretika može zahtevati prilagođavanje doze antidijabetika (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Holestiramin i holestipol

Resorpcija hidrohlortiazida se smanjuje u prisustvu jonoizmenjivačkih smola. Pojedinačne doze holestiramina ili holestipola vezuju hidrohlortiazid i smanjuju njegovu resorpciju iz gastrointestinalnog trakta i do 85% (holestiramin) i 43% (holestipol).

Produženje QT-intervalu (npr. hinidin, prokainamid, amjodaron, sotalol)

Povećan rizik od pojave *torsades de pointes*.

Glikozidi digitalisa

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

Kortikosteroidi, ACTH

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

Diuretici koji ne štete kalijum (npr. furosemid), karbenoksolon ili zloupotreba laksativa

Hidrohlortiazid može da poveća gubitak kalijuma i/ili magnezijuma.

Presorni amini (npr. noradrenalin)

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

Citostatici (npr. ciklofosamid, metotreksat)

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

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija su rađene samo kod odraslih pacijenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

ACE inhibitori

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

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

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

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjenje funkcija bubrega, oligohidramnion, usporenu osifikaciju kostiju glave i lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija). Zabeleženi su slučajevi oligohidramniona kod majki, koja može predstavljati smanjenje funkciju bubrega kod fetusa, i koja može uzrokovati kontrakture ekstremiteta, kraniofacijalne deformacije i hipoplaziju pri razvoju pluća.

Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitoru od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lobanje ploda. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4)

Hidrohlortiazid:

Postoji ograničeno iskustvo o upotrebi hidrohlortiazida tokom trudnoće, naročito tokom prvog trimestra. Podaci dobijeni iz animalnih studija nisu dovoljni. Hidrohlortiazid prolazi placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva hidrohlortiazida, njegova primena tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće može da ugrozi fetoplacentalnu perfuziju i može izazvati fetalne i neonatalne efekte poput žutice, poremećaj balansa elektrolita i trombocitopenije kod ploda i novorođenčeta.

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

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

Dojenje

Enalapril:

Ograničeni farmakokinetički podaci ukazuju na veoma nisku koncentraciju enalapрила u majčinom mleku (videti odeljak 5.2). Iako se čini da ove koncentracije nisu klinički značajne, ne preporučuje se primena leka Prilenap HL u toku dojenja kod prevremeno rođenih beba i tokom prvih nekoliko nedelja nakon trudnoće zbog mogućeg rizika od kardiovaskularnih i renalnih neželjenih dejstava, usled nedostatka kliničkog iskustva. Primena enalapрила za vreme dojenja starije odojčadi smatra se opravdanom samo ukoliko je neophodna za majku, pri čemu dete treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave neželjenih reakcija.

Hidrohlortiazid:

Hidrohlortiazid se izlučuje u majčino mleko u malim količinama. Tiazidi u velikim dozama prouzrokuju intenzivnu diurezu, što može dovesti do inhibicije produkcije mleka. Primena leka Prilenap HL u periodu dojenja se ne preporučuje. Ukoliko se lek Prilenap HL upotrebljava tokom dojenja, koristiti najmanje moguće doze.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanjem mašinama treba uzeti u obzir da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili zamor (videti odeljak 4.8). Zbog toga se savetuje oprez pri upravljanju vozilima i rukovanju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Lek Prilenap HL se obično dobro podnosi. Neželjena dejstva prijavljena u toku kliničkih studija su bila uglavnom blaga i prolazna i u većini slučajeva nisu zahtevala prekid terapije. Najčešća neželjena dejstva koja su zabeležena u toku kliničkih studija bila su glavobolja i kašalj. Neželjena dejstva usled primene monoterapije enalaprilom ili hidrohlorotiazida, ili njihove kombinacije, zabeležena tokom kliničkih studija ili postmarketinškog ispitivanja su rangirana prema učestalosti javljanja na: veoma česta ($>1/10$), česta ($>1/100$, $<1/10$), povremena ($>1/1000$, $<1/100$), retka ($>1/10000$, $<1/1000$), veoma retka ($<1/10000$), neželjena dejstva nepoznate učestalosti (ne može se proceniti iz raspoloživih podataka).

Sledeća neželjena dejstva su bila prijavljivana prilikom primene monoterapije enalaprilom ili hidrohlorotiazida ili njihove kombinacije bilo tokom kliničkih studija ili nakon stavljanja leka na tržište.

Tabela 1. Neželjena dejstva leka Prilenap HL

Klasa sistema organa	Veoma često ($>1/10$)	Česta ($>1/100$, $<1/10$)	Povremeno ($>1/1000$, $<1/100$)	Retko ($>1/10000$, $<1/1000$)	Veoma retko ($<1/10000$)	Nepoznato (učestalost se ne može odrediti na osnovu dostupnih podataka)
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)						nemelanomski kancer kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku)	neutropenija, smanjene vrednosti hemoglobina, smanjene vrednosti hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, leukopenija, pancitopenija, limfadenopatija, autoimunske bolesti		
Endokrini poremećaji						sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane		hipokalemija, povećana koncentracija holesterola i triglicerida, hiperurikemija	hipoglikemija (videti odeljak 4.4), hipomagnezemija, giht*	hiperglikemija	hiperkalcemija (videti odeljak 4.4)	
Poremećaji nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji		glavobolja, depresija, sinkopa,	konfuzija, somnolencija, nesanica, nervoza,	neuobičajeni snovi, poremećaj sna, pareza (usled hipokalemije)		

		poremećaj osećaja čula ukusa	parestezije, vertigo, smanjen libido**			
Poremećaji oka	zamućen vid					horoidalna efuzija
Poremećaji uha i labirinta			tinitus			
Kardiološki i vaskularni poremećaji	vrtoглаvica	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, poremećaji srčanog ritma, angina pectoris, tahikardija	naleti crvenila, palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult*, moguće kao posledica preterane hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	<i>Raynaud</i> -ov fenomen		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj	dispneja	rinoreja, bol u grlu i promuklost, bronhospazam/astma	plućni infiltrati, respiratorni distres (uključujući pneumonitis i edem pluća), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (videti odeljak 4.4)	
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina	dijareja, abdominalni bol	ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, konstipacija, anoreksija, iritacija želuca, suva usta, peptički ulkus, flatulencija**	stomatitis/aftozne ulceracije, glositis	intestinalni angioedem	
Hepatobilijarni poremećaji				insuficijencija jetre, hepatitis, (hepatocelularni ili holestatski), nekroza jetre (može biti sa smrtnim ishodom), žutica, holecistitis (naročito kod pacijenata sa ranije postojećom holelitijazom)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		raš (egzantem), preosetljivost/angioedem (zabeleženi su angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili	dijaforeza, pruritus, urtikarija, alopecija	<i>erythema multiforme</i> , <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, purpura, kutani eritemski		može se javiti i kompleks simptoma koji podrazumeva pojavu nekih ili čak svih navedenih: povišena telesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis,

		larinksa) (videti odeljak 4.4)		lupus, pemfigus, eritrodermija		artralgija/artritis, pozitivna antinuklearna antitela, povećana sedimentacija eritrocita, eozinofiliju i leukocitoza; može se javiti osip, fotosenzitivnost i druge promene na koži
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		grčevi u mišićima †	artralgija **			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			insuficijencija bubrega, poremećaj rada bubrega, proteinurija	oligurija, intersticijalni nefritis		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			impotencija	ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija	bol u grudima, zamor	osećaj slabosti, povišena telesna temperatura			
Ispitivanja		hiperkalemija, povećana koncentracija kreatinina u serumu	povećana koncentracija uree u krvi, hiponatremija	povećane koncentracije enzima jetre i bilirubina u serumu		

* Incidenca je u kliničkim istraživanjima bila slična onoj koja se javila u placebo i aktivno kontrolisanoj grupi.

** Zabeleženo samo sa dozama hidrohlortiazida od 12,5 mg i 25 mg.

† Učestalost grčenja mišića je *česta* kada se odnosi na dozu hidrohlortiazida od 12,5 mg i 25 mg, dok je *povremena* kada se odnosi na dozu od 6 mg hidrohlortiazida.

Opis odabranih neželjenih reakcija

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Nisu dostupni specifični podaci o lečenju predoziranja lekom Prilenap HL. Terapija je simptomatska i suportivna. Terapiju lekom Prilenap HL treba prekinuti i pacijenta pažljivo pratiti. Predložene mere uključuju izazivanje povraćanja, primenu aktivnog uglja i primenu laksativa kod nedavnog unosa i korigovanje dehidracije, disbalansa elektrolita i hipotenzije ustanovljenim procedurama.

Enalapril-maleat

Najčešći znak predoziranja, do sada zabeležen, je izrazita hipotenzija, koja počinje oko šest sati nakon unosa tableta, praćena je blokadom renin-angiotenzin sistema i stuporom. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu biti cirkulatorni šok, poremećaj ravnoteže elektrolita, insuficijencija bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, vrtoglavica, anksioznost i kašalj. Zabeležena je koncentracija enalaprilata u serumu koja je bila 100 i 200 puta veća od koncentracije koja se uobičajeno detektuje prilikom primene terapijskih doza leka, nakon unosa 300 mg odnosno 440 mg enalapril-maleata.

Preporučena terapija predoziranja je intravenska infuzija fiziološkog rastvora. Ako se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj sa podignutim nogama. Ako je dostupna, može biti korisna infuzija angiotenzina II i/ili se može razmotriti primena intravenskih kateholamina. Ako je ingestija nedavna, potrebno je preduzeti mere za eliminisanje enalapril-maleata (npr. povraćanje, gastrična lavaža, primena adsorbenasa i natrijum-sulfata). Enalaprilat može biti uklonjen iz sistemske cirkulacije hemodijalizom (videti odeljak 4.4). Pejsmejker je indikovano za bradikardiju koja ne reaguje na terapiju. Neprekidno treba pratiti 15 od 18 vitalnih parametara kao i koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

Hidrohlortiazid

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: C09BA02

Enalapril maleat

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

S obzirom da je ACE identičan enzimu kininaza II, enalapril može takođe da blokira degradaciju bradikinina, snažnog vazodilatatornog peptida. Međutim, uloga ovog mehanizma u terapijskom dejstvu enalapрила još uvek nije do kraja razjašnjena.

Mehanizam dejstva

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

Enalapril-maleat-hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid je diuretik i antihipertenzivni lek koji povećava aktivnost renina u plazmi. Iako sam enalapril deluje antihipertenzivno čak i kod hipertenzivnih pacijenata sa malim vrednostima renina, istovremena primena hidrohlortiazida kod ovih pacijenata dovodi do većeg smanjenja krvnog pritiska.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

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

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

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

Nemelanomski kancer kože

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8 629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1 430 833, odnosno 172 462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida ($\geq 50\,000$ mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC.

Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlortiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63 067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (eng. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlortiazida ($\sim 25\,000$ mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (takođe videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Oralno primenjen enalapril-maleat se brzo resorbuje, nakon oralne upotrebe a njegove maksimalne koncentracije u serumu se javljaju u roku od jednog sata. Na osnovu prisustva u urinu, stepen resorpcije enalapрила iz oralno primenjenog enalapril-maleata je približno 60%. Nakon resorpcije, oralno primenjen enalapril se brzo i obimno hidrolizuje u enalaprilat, snažan inhibitor angiotenzin

konvertujućeg enzima. Maksimalna koncentracija enalaprilata u serumu javlja se 3 do 4 sata nakon oralne doze enalapril-maleata. Glavne supstance u urinu su enalaprilat (oko 40% od unete doze) i neizmenjen enalapril. Osim konvertovanja u enalaprilat, nema dokaza o značajnijem metabolizmu enalapрила. Profil koncentracije enalaprilata u serumu pokazuje produženu terminalnu fazu, verovatno povezanu sa vezivanjem za ACE. Kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega, koncentracije enalaprilata u ravnotežnom stanju u serumu se dostižu nakon četvrtog dana primene enalapril-maleata. Na resorpciju oralno primenjenog enalapril-maleata ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu. Step en resorpcije i hidrolize enalapрила sličan je kod različitih doza u preporučenom terapijskom opsegu.

Distribucija

Ispitivanja na psima su pokazala da enalapril slabo prolazi kroz hematoencefalnu barijeru, ako uopšte i prolazi. Enalaprilat ne prolazi kroz hematoencefalnu barijeru. Enalapril prolazi kroz placentalnu barijeru. Hidrohlortiazid prolazi kroz placentalnu, ali ne i kroz hematoencefalnu barijeru.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Ekskrecija enalapрила se pre svega odigrava preko bubrega. Glavne supstance u urinu su enalaprilat, u količini koja iznosi oko 40% doze i neizmenjeni enalapril. Efektivno poluvreme akumulacije enalaprilata nakon višestrukih doziranja oralno primenjenog enalapril-maleata je 11 sati. Kada su praćene koncentracije hidrohlortiazida u plazmi tokom najmanje 24 sata, zabeleženo poluvreme eliminacije u plazmi je variralo između 5,6 i 14,8 sati. Hidrohlortiazid se ne metaboliše, ali se veoma brzo eliminiše putem bubrega. Najmanje 61% oralne doze se eliminiše u neizmenjenom obliku tokom 24 sata.

Oštećenje funkcije bubrega

Enalapril se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom.

Laktacija

Nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg primenjene oralno, kod 5 žena nakon porođaja, prosečne maksimalne koncentracije enalapрила u mleku su bile 1,7 mikrograma/L (od 0,54 do 5,9 mikrograma/L), 4 do 6 sati nakon primene. Prosečna maksimalna koncentracija enalaprilata je bila 1,7 mikrograma/L (u opsegu od 1,2 do 2,3 mikrograma/L); vreme postizanja maksimalnih koncentracija je bilo različito tokom perioda od 24 sata. Uzimajući u obzir maksimalne koncentracije u mleku, procenjeni maksimalni unos kod dece koja se hrane samo majčinim mlekom bi bio oko 0,16% doze prilagođene telesnoj masi majke. Žene koje su uzimale 10 mg enalapрила dnevno oralnim putem tokom 11 meseci, imale su maksimalne koncentracije enalapрила u mleku od 2 mikrograma/L 4 sata nakon primene i maksimalne koncentracije enalaprilata od 0,75 mikrograma/L oko 9 sati nakon primene. Ukupna količina enalapрила i enalaprilata merena u mleku tokom 24 sata je bila 1,44 mikrograma/L, odnosno 0,63 mikrograma/L mleka tim redosledom. Koncentracije enalaprilata u mleku nije bilo moguće detektovati (<0,2 mikrograma/L) 4 sata nakon primene pojedinačne doze enalapрила od 5 mg kod jedne majke i 10 mg kod dve majke; koncentracija enalapрила nije utvrđena.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema relevantnih podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat

Magnezijum-karbonat, teški
Želatin
Krospovidon
Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (oPA/AL/PVC-AL) u kome se nalazi 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

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

000456562 2023

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

Datum prve dozvole: 30.07.2013.
Datum obnove dozvole: 19.09.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.