

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MJEKËSOR

Enap[®]-H 10 mg/25 mg tableta

Enap[®]-HL 10 mg/12,5 mg tableta

2. PËRBERJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

Enap-H 10 mg/25 mg tableta

1 tabletë përmban 10 mg enalapril maleat, që është ekuivalent me 7,64 mg enalapril dhe 25 mg hidroklorotiazid.

Enap-HL 10 mg/12,5 mg tableta

1 tabletë përmban 10 mg enalapril maleat, që është ekuivalent me 7,64 mg enalapril dhe 12,5 mg hidroklorotiazid.

Ekscipientët me efekt të njohur:

	Enap-H 10 mg/25 mg tableta	Enap-HL 10 mg/12,5 mg tableta
laktoza	114,02 mg	123,58 mg
natrium	5,1 mg	1,4 mg

Për listën complete të ekscipientëve të shihet seksioni 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Tableta

Tabletat Enap-H 10 mg/25 mg: të verdha, të rrumbullakëta, të drejta, të shtypura në njërën anë. Vija e shtypur nuk është për qëllim të ndarjes së tabletës.

Tabletet Enap-HL 10 mg/12,5 mg: të bardha, të rrumbullakëta të drejta, të shtypura në njërën anë. Vija e shtypur nuk është për qëllim të ndarjes së tabletës.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Trajtimi i hipertensionit arterial ku është e nevojshme trajtimi i kombinuar.

4.2 Dozimi dhe mënyra e përdorimit

Dozimi

Doza e medikamentit bazohet fillimisht në përvojën e tij me substancën aktive enalapril maleat.

Doza e zakonshme është një tabletë në ditë. Nëse është e nevojshme, doza mund të rritet deri në dy tableta në ditë.

Për shumicën e pacientëve, 20 mg (40 mg në gjendje të jashtëzakonshme) enalapril maleat, ose 50 mg hidroklorotiazid në ditë është e mjaftueshme; pra, nuk rekomandohet më shumë se dy tableta Enap-H

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

10 mg/25 mg dhe Enap-HL 10 mg/12,5 mg në ditë. Nëse nuk arrihet ndonjë përgjigje e kënaqshme, rekomandohet medikament shtesë ose ndryshimi i terapisë.

Trajtimi i mëparshëm diuretik

Hipotensioni simptomatik mund të paraqitet pas medikamentit; kjo paraqitet më shpesh tek pacientët tek të cilët ka rënie në volum dhe/ose kripë si pasojë e terapisë së mëparshme diuretike. Terapinë me diuretik duhet ndërprerë 2-3 ditë para fillimit të terapisë me medikamentin Enap-H 10 mg/25 mg, ose Enap-HL 10 mg/12,5 mg.

Dozimi në rastin e sëmundjes së veshkëve

Tiazidët ndoshta nuk janë diuretikë të përshtatshëm për përdorim tek pacientët me sëmundje të veshkëve. Ata nuk janë efektive në vlerat e klirensit të kreatininës prej 0,5 ml/s ose më pak (p.sh. pamjaftueshmëria e moderuar ose e rëndë e veshkëve).

Tek pacientët me klirens të kreatininës ndërmjet 0,5 ml/s dhe 1,3 ml/s, trajtimi duhet të fillohet me dozë të përshtatshme të substancës aktive individuale.

Dozimi te pacientët e moshuar

Në hulumtimet klinike efektiviteti dhe toleranca e enalapril-maleatit dhe hidroklorotiazideve, të aplikuara së bashku, ishin të ngjashme tek të moshuarit dhe tek pacientët e rinj me hipertension.

Popullsia pediatrike

Siguria dhe efikasiteti i medikamentit tek fëmijët nuk është vërtetuar.

Nuk ka asnjë afat kohor për kohëzgjatjen e trajtimit.

Mënyra e përdorimit

Medikamenti është dedikuar për përdorim oral.

4.3 Kontraindikacionet

Mbindjeshmëria në substancë aktive ose në ndonjërin prej substancave ndihmëse të listuara në seksionin 6.1.

Angioedema pas marrjes së inhibitorëve të tjerë ACE.

Angioedema trashëguesë ose idiopatike.

Hipersensitiviteti në derivatet e sulfonamidit.

Anuria.

Dëmtimi serioz i funksionit të veshkëve (klirensi i kreatininës <30 ml/min).

Stenoza e arteries së veshkëve.

Dëmtimi serioz i funksionit të veshkëve.

Shtatëzëni në tremujorin e dytë dhe të tretë (shih seksionin 4.4 dhe 4.6).

Përdorimi i njëkohshëm i tabletës Enap-H ose tabletës Enap-HL me produkte që përmbajnë aliskiren është kontraindikativ tek pacientët me diabetes mellitus ose me disfunkcionimin e veshkëve (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (shih seksionin 4.5 dhe 5.1).

Aplikimi i njëkohshëm me terapi sakubitril/valsartan. Enap-H/Enap-HL nuk guxon të fillohet para 36 orëve pas dotimit të fundit të sakubitril/valsartanit (shihni seksionet 4.4 i 4.5).

4.4 Vërejtje të veçanta dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të medikamentit

Enalapril maleat dhe hidrokloriazidi

Hipotensioni dhe disbalansi i elektroliteve/lëngjeve

Sikur edhe tek agjentët e tjerë të antihipertensionit, hipotensioni simptomatik paraqitet rallë tek pacientët me hipertension të pakomplikuar. Kjo vërehet rallë tek pacientët me hipertension të

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

pakomplikuar, por shpesh është i pranishëm në praninë e disbalansit të fluidëve ose elektrolitëve (p.sh. hipovolemia, hiponatraemia, hipokloremia alkaloze, hipomagnesemia ose hipokalemia) që mund të paraqiten nga terapia e mëparshme diuretike, regjimit të ushqimit, me sasi të kufizuar të hyrjes së kripës, si pasojë e dializës, diuresë ose vjelljes (të shihet seksioni 4.5 dhe 4.8). Tek pacientët e tillë rekomandohet përcaktimi i rregullt i elektrolitëve në serum me intervale të përshtatshme. Vëmendje e veçantë duhet ti kushtohet pacientëve me iskemi ose me sëmundje cerebrovaskulare, sepse tek këto pacientë rënia e tepërt e tensionit mund të shkaktoj infarkt miokardial ose insult cerebrovaskular.

Hipotensioni simptomatik është vërejtur tek pacientët hipertensiv me pamjaftueshmëri të zemrës me pamjaftueshmëri renale ose pa të.

Nëse shfaqet hipotensioni, pacienti duhet të vendoset në pozicionin e shtrirë dhe, nëse është e nevojshme, të marrë një infuzion intravenoz të kripës normale.

Hipotensioni i rastit nuk është kontraindikacion për doza pasuese, të cilat mund të jepen zakonisht pa vështirësi kur rritet shtypja e gjakut pas rritjes së vëllimit.

Blokada duale renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ka dëshmi se përdorimi i njëkohshëm i inhibitorit ACE, bllokuesit angiotensin të receptorit II ose aliskirenit rrit rrezikun e hipotensionit, hiperkalemisë dhe uljen e funksionit të veshkëve (duke përfshirë pamjaftueshmërinë akute të veshkëve). Prandaj nuk rekomandohet bllokada duale RAAS përmes përdorimit të kombinuar të inhibitorit ACE, bllokuesit angiotensin të receptorit II ose aliskirenit (shih seksionet 4.5 dhe 5.1).

Nëse bllokada duale konsiderohet absolutisht e nevojshme, kjo duhet të bëhet vetëm nën mbikëqyrje të specializuar dhe duhet të jetë subjekt i monitorimit më të shpeshtë të funksionit të veshkëve, elektrolitëve dhe shtypjes së gjakut.

Inhibitorët ACE dhe bllokuesit angiotensin të receptorit II nuk mund të merren në të njëjtën kohë në pacientët me nefropati diabetike.

Çrregullime në funksionimin e veshkëve

Kombinimet fikse të enalaprilit me hidroklorotiazid nuk duhet përdorur në pacientët me pamjaftueshmëri të veshkëve (klirensi i kreatininës <1,3 ml/s ose 80 ml/min dhe > 0,5 ml/s ose 30 ml/min) derisa titrimi i substancave aktive individuale nuk tregon nevojë për doza që gjenden në këto kombinime të tabletave.

Tek disa pacientë me hipertension, me asnjë sëmundje të dukshme para-ekzistuese të veshkëve, është paraqitur rritja e uresë dhe kreatininës në gjak, kur enalapril është dhënë njëkohësisht me diuretik (shih vërejtje të veçanta dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të medikamentit, Enalapril-maleate, Çrregullime në funksionin e veshkëve, Hidroklorotiazid, Çrregullime në funksionin e veshkëve në seksionin 4.4).

Nëse kjo ndodh gjatë terapisë me kombinimin fikse të enalaprilit dhe hidroklorotiazidit, terapinë duhet ndërprerë. Restituimi i terapisë në doza të reduktuara është e mundshme, ose secili komponent mund të përdoret individualisht.

Kjo situatë rrit mundësinë e paraqitjes së hipoglikemisë (shih vërejtje të veçanta dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të medikamentit, Enalapril maleate, hipertensioni renovaskular në seksionin 4.4).

Hiperkalemia

Kombinimi i enalaprilit dhe dozave të vogla të diuretikëve nuk mund të përjashtojë mundësinë e paraqitjes së hiperkalemisë (shih vërejtje të veçanta dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të medikamentit, Enalapril maleate, hiperkalemia në seksionin 4.4).

Litiumi

Kombinimi i litiumit me enalapril dhe me medikamente diuretike në përgjithësi nuk rekomandohet (shih seksionin 4.5).

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Enalapril maleat

Stenoza e aortës/kardiomiopatia hipertrofike

Ashtu si të gjithë vazodilatatorët, inhibitorët ACE duhet dhënë me kujdes pacientëve që kanë obstruksion në traktin rrjedhës të ventrikulit të majtë dhe të shmanget në rastet e shokut kardiogjen dhe të obstruksionit sinjifikant hemodinamik.

Çrregullime në funksionin e veshkëve

Pamjaftueshmëria e veshkëve, lidhur me enalapril, është vërejtur kryesisht në pacientët me pamjaftueshmëri të rëndë të zemrës ose me dëmtim themelor të veshkëve, duke përfshirë edhe stenozen e arteries së veshkëve. Nëse njihet menjëherë dhe trajtohet në mënyrë të përshtatshme, pamjaftueshmëria e veshkëve lidhur me terapi me enalapril është zakonisht e kthyeshme. (shih seksionin 4.2 Vërejtje të veçanta dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të medikamentit, Enalapril – maleate hidroklortiazid, Çrregullime në funksionin e veshkëve, Hidroklortiazid, çrregullim në funksionin e veshkëve, në pikën 4.4).

Hipertensioni renovaskular

Ekziston një rrezik më i madh i hipotensionit dhe pamjaftueshmërisë së veshkëve, kur pacientët me stenoze bilaterale të arterieve të veshkëve apo me stenozen e arteries të një veshke që është në funksion, trajtohen me inhibitorë ACE. Humbja e funksionit të veshkëve mund të paraqitet vetëm me ndryshime të lehta në serumit e kreatininës. Tek këta pacientë, trajtimi duhet të fillojë nën vëzhgimin e rreptë mjekësor me doza të ulëta, titrim të kujdesshëm të dozës dhe monitorimin e funksionit të veshkëve.

Transplantimi i veshkëve

Nuk ka përvojë në lidhje me përdorimin e enalaprilit në pacientët me transplantim të veshkëve. Prandaj edhe nuk rekomandohet trajtimi me enalapril.

Pacientët në hemodializë

Përdorimi i enalaprilit nuk është i induktuar tek pacientët që kanë nevojë për dializë, shkaktar i pamjaftueshmërisë së veshkëve. Mbindjeshmëria, reagimet anafilaktoidë (ënjtja e fytyrës, skuqje, hipotensioni dhe dispnea), janë raportuar tek pacientët të cilët janë në dializë të membranës me fluks të lartë (p.sh. AN 69) të cilët janë trajtuar njëkohësisht me inhibitorë ACE. Këtë kombinim duhet shmangur. Tek pacientët e tillë duhet të konsiderohet mundësia e aplikimit të llojit tjetër të membranës për dializë ose medikamente antihipertensive të klasave të tjera.

Pamjaftueshmëria e mëlçisë

Inhibitorët ACE lidhen shumë rrallë me sindromin që fillon me verdhëzën kolestatike ose hepatitin dhe i cili zhvillohet me shpejtësi deri te nekroza hepatike dhe (nganjëherë) deri në vdekje. Shkaku i këtyre simptomave nuk është e qartësuar deri në fund. Pacientët që kanë marrë inhibitorët ACE dhe tek të cilët është paraqitur verdhëza ose rritja e enzimeve të mëlçisë duhet të ndërpresin marrjen e inhibitorëve ACE dhe të përcillen në mënyrë të duhur mjeksore (shih Vërejtje të veçanta dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të medikamentit, Hidroklortiazidi, Sëmundja e mëlçisë në pikën 4.4).

Neutropenia/agranulocitoza

Tek pacientët që marrin inhibitorët ACE identifikohen edhe neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia dhe anemia. Tek pacientët me funksion normal të veshkëve, tek të cilët nuk ka komplikime të tjera, neutropenia ndodh rrallë. Enalapril duhet të përdoret me kujdes të madh te pacientët me sëmundje të kolagjenit vaskular, te pacientët që janë me terapi për imunitet të kompromituar, pastaj me terapi me alopurinol ose prokainamide, si dhe te ata të cilët paraqiten kombinimet e këtyre faktorëve të ndërlikuar, veçanërisht në qoftë se ka pasur funksion të dëmtuar të veshkëve më parë. Te disa nga këta pacientë është zhvilluar edhe infeksion serioz i cili në disa raste

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

nuk ka mundur të marrë terapi intensive me antibiotikë. Nëse enalapriili përdoret te këta pacientë, është e këshillueshme monitorimi në mënyrë periodike të numrit të qelizave të bardha të gjakut, kurse pacientët duhet të udhëzohen për të raportuar çdo shenjë të infeksionit.

Hiperkalemia

ACE inhibitorët mund të shkaktojnë hiperkalemi sepse inhibojnë lirimimin e aldosteronit. Efekti zakonisht nuk është i rëndësishëm te pacientët me funksion normal të veshkave. Faktorët e rrezikut për zhvillimin e hiperkalemisë përfshijnë hipoaldosteronizmin, përkeqësimin e funksionit të veshkave, vjetërsinë (> 70 godina), diabetes melitus, ndodhitë interkurrense, posaçërisht dehidrimin, dekompenzimin akut të zemrës, acidozën metabolike, përdorimin e njëkohshëm të diuretikëve të cilët kursejnë kaliumin (p.sh. spironolaktoni eplerenoni, triamteren ose amiloridi), suplementet e kaliumit ose zëvendësimit të kripërave të cilat përmbajnë kalium dhe përdorimin e njëkohshëm të medikamenteve të tjera të ndërlidhura me rritjen e kaliumit në serum (p.sh. heparina, trimetoprim ose ko- trimoksazol, gjithashtu të njohur si trimetoprim/sulfametoksazol, posaçërisht antagonistët e aldosteronit ose bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës). Përdorimi i shtojcave të kaliumit, diuretikëve të cilët e ruajnë kaliumin ose zëvendësimi i kripërave të cilat përmbajnë kalium mund të shkaktojë rritje të konsiderueshme të kaliumit në serum, posaçërisht te pacientët me funksion të dëmtuar të veshkave. Hiperkalemia mund të shkaktojë aritmi serioze, ndonjëherë fatale. Diuretikët të cilët kursejnë kaliumin dhe bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës duhet të përdoren me kujdes te pacientët të cilët marrin ACE inhibitorë, kurse kaliumi dhe funksioni veshkave në serum duhet të mbikëqyret (shihni seksionin 4.5).

Pacientët me diabet

Pacientët me diabet të cilët trajtohen me medikamente antidiabetike orale ose insulinë me inhibitorë ACE duhet ti tregohet që të monitorojnë me kujdes hipogliceminë, sidomos gjatë muajit të parë të përdorimit të kombinuar (shih Vërejtje të veçanta dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të medikamentit, Hidroklorotiazid, efektet metabolike dhe endokrine në seksionin 4.4 dhe 4.5).

Mbindjeshmëria/angioedema

Angioedema ne fytyrë, gjymtyrë, buzë, gjuhë, glotis dhe/ose në fyt rallë herë paraqiten gjatë trajtimit me inhibitorë ACE, duke përfshirë enalapril maleate. Angioedema mund të paraqitet në çdo kohë gjatë terapisë. Nëse paraqitet angioedema, terapia duhet të ndërpritet menjëherë dhe pacienti duhet të ndiqet deri sa të tërhiqen të gjitha simptomat. Pacienti nuk mund të lirohet para se të largohen të gjitha simptomat.

Edhe në rastet kur paraqitet vetëm ënjtja e gjuhës pa probleme të frymëmarrjes, mund të jetë e nevojshme mbikqyrja e zgjatur e pacientit, pasi që trajtimi me antihistamine dhe kortikosteroide mund të mos jetë e mjaftueshme.

Shumë rrallë raportohen edhe rezultatet fatale të shkaktuara nga angioedema lidhur me edemën e laringut ose gjuhës. Tek disa pacientë me edemë që përfshin gjuhën, glotisin ose laringun mund të arrihet deri te opstruksioni i rrugëve të frymëmarrjes, sidomos tek ata pacientë tek të cilët në të kaluarën është kryer ndonjë ndërhyrje kirurgjike në rrugët e frymëmarrjes. Kur është e pranishme angioedema e gjuhës, glotisit ose laringut që mund të shkaktojë obstruksin e rrugëve të frymëmarrjes, duhet të trajtohet me epinefrinë, tretje të epinefrinës 1:1000 (0,3 ml deri 0,5 ml) dhe/ose masa që sigurojnë lëvizshmërinë e rrugëve të frymëmarrjes.

Tek pacientët e racës së zezë që kanë marrë inhibitorë ACE është vërejtur incidencë më të lartë e angioedemës në krahasim me pacientët të racave të tjera.

Tek pacientët me angioedema në të kaluarën, e cila nuk është e lidhur me terapinë me inhibitorë ACE, gjatë terapisë me inhibitorë ACE ekziston rreziku më i lartë i angioedemës (shih seksionin 4.3).

Aplikimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me sakubitril/valsartan është i kontrainskuar për shkak të rrezikut të rritur nga angioedema. Trajtimi me medikamentin sakubitril/valsartan nuk guxon të fillohet para 36 orëve pas dozimit të fundit me sakubitril/valsartan (shihni seksionin 4.3 dhe 4.5).

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Aplikimi i njëkohshëm me ACE inhibitorë me racecadotril, me molekulën e synuar rapamicin te gjitarët (mTOR) inhibitorët (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe vildagliptin mund të shkaktojë rrezik të shtuar nga angioedema (p.sh. enjtja e rrugëve të frymëmarrjes ose gjuhës, me ose pa dëmtim të rrugëve të frymëmarrjes) (shihni seksionin 4.5). Kujdes nevojitet te aplikimi i racecadotril, mTOR inhibitorëve (p.sh. sirolimus, everolimusit, temsirolimusit) dhe vildagliptinit te pacientët të cilët marrin ACE inhibitorë.

Reagimet anafilaktoide gjatë desenzibilimit

Tek pacientët të cilët kanë marrë terapi me inhibitorë ACE mund të përjetohet rrallë alergji të rrezikshme për jetë (anafilaktoid) reaksione gjatë desensibilizimit të helmit të bletëve. Këto reaksione mund të shmangen me pezullimin e përkohshëm të terapisë me inhibitorë ACE para çdo desensibilizimi.

Reaksionet anafilaktoide gjatë afrezës LDL

Tek pacientët që marrin inhibitorë ACE gjatë kohës së afrezës së lipoproteinave me dendësi të ulët me dextran-sulfat, rrallë shfaqen reaksione anafilaktoide të rrezikshme për jetën. Këto reaksione shmangen me pezullimin e përkohshëm të terapisë me inhibitorë ACE para çdo afareze.

Kolli

Kolli i vazhdueshëm, i thatë, joproduktiv mund të paraqitet gjatë trajtimit me inhibitorë ACE, i cili ndalon pas përfundimit të trajtimit. Kjo duhet të merret parasysh me diagnozën diferenciale të kollit.

Intervenimet kirurgjike/anestezioni

Tek pacientët gjatë intervenimit më të madh kirurgjik, ose gjatë anestezionit me medikamente që shkaktojnë hipotension, enalapril mund, për shkak të liritimit kompensues të reninës, të bllokoj formimin e angiotensinit II. Nëse paraqitet hipotensioni i cili mendohet të jetë rezultat i këtij mekanizmi, ai mund të korrigjohet me rritjen e vëllimit (shih seksionin 4.5).

Shtatzënia

Inhibitorët ACE nuk duhet të fillohen gjatë shtatzënisë. Përveç nëse konsiderohet se vazhdimi i terapisë me inhibitorë ACE është e nevojshme, pacientët që planifikojnë shtatzëni duhet të kalojnë në terapi alternative antihipertensive të cilat kanë profil të vërtetuar të sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur diagnostifikohet shtatzënia, trajtimi me inhibitorë ACE duhet të ndalet menjëherë dhe nëse është e mundur duhet të fillohet terapia alternative (shih pikat 4.3 dhe 4.6).

Dallimet etnike

Si edhe inhibitorët e tjerë të enzimës angiotensin konvertazë, si duket enalapril është më pak efikas në uljen e shtypjes së gjakut në popullsi me racë të zezë sesa në popullatat e tjera, ndoshta për shkak se në popullsinë hipertensive të racës së zezë mbizotëron gjendja e nivelit të ulët e reninës.

Hidroklorotiazidi

Çrregullimi i funksionit të veshkëve

Tiazidet ndoshta nuk janë diuretik të përshtatshëm për përdorim tek pacientët me dëmtim të funksionit të veshkëve dhe nuk janë efikas në klirensin e kreatininës prej 30 ml/min ose më poshtë (p.sh. prej pamjaftueshmërisë së moderuar deri te rënda e veshkëve) (shih seksionin 4.2 Vërejtje të veçanta dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të medikamentit, Enalapril -maleat - hidroklorotiazid, Çrregullimi në funksionin e veshkëve, Enalapril-maleate, Çrregullimi në funksionin e veshkëve në seksionin 4.4).

Sëmundja e mëlçisë

Tiazidet duhet të përdoren me kujdes te pacientët me funksion të dëmtuar të mëlçisë ose sëmundje progresive të mëlçisë, pasi që ndryshime të vogla në bilancin e lëngjeve dhe elektrolitëve mund të

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

përshejtojnë komën hepatike (shih Vërejtje të veçanta dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të medikamentit, Enalapril-maleate, Dështimi i funksionit të mëlçisë në seksionin 4.4).

Efektet metabolike dhe endokrine

Terapia me tiazide mund të zvogëlojë tolerancën e glukozës. Mund të jetë e nevojshme përshtatja e dozës së medikamenteve antidiabetike, duke përfshirë insulinën (shih Vërejtje të veçanta dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të medikamentit, Enalapril-maleate, Pacientët me diabet në seksionin 4.4).

Rritja e koncentrimin të kolesterolit dhe triglicerideve mund të shoqërohet me terapinë me diuretikë të tiazidit, por me një dozë të 12,5 mg të hidroklorotiazidit janë regjistruar efekte minimale apo nuk ka fare. Përveç kësaj, në hulumtimet klinike me 6 mg hidroklorotiazid nuk janë evidentuar efekte klinikisht të rëndësishme në glukozë, kolesterol, trigliceride, natrium, magnez ose kalium.

Terapia me tiazide mund të përshejtojnë hiperurikeminë dhe/ose gihtin në pacientë të caktuar. Duket se ky efekt në hiperurikemi varet nga doza. Përveç kësaj, enalapriili mund të rrisë përqendrimin e acidit urik në urinë dhe kështu mund të zvogëlojë efektin e hiperurikemik të hidroklorotiazidit.

Sikur edhe gjatë gjithë terapive të tjera me diuretikë, është e nevojshme përcaktimi periodik i nivelit të elektrolitëve në serum.

Tiazidet (përfshirë hidroklorotiazidin) mund të shkaktojnë disbalanc të elektrolitëve dhe lëngjeve (hipokalemia, hiponatremia, alkalozja hipokloremike). Shenjat paralajmëruese të disbalansit të lëngjeve ose elektroliteve janë kserostomia (thatësia jonormale e gojës), etje, dobësia, letargjia, të qenët i përgjumur, nervozizmi, dhimbja e muskujve apo mpierja e muskujve, lodhja e muskujve, hipotensioni, oliguria, takikardia dhe çrregullimet gastrointestinale të tilla si mundimi dhe vjellja.

Edhe pse hipokalemia mund të zhvillohet gjatë përdorimit të diuretikëve tiazidine, terapia e njëkohshme me enalapril mund të zvogëlojë hipokaleminë e shkaktuar me diuretikë. Rreziku i paraqitjes së hipokalaemisë është më i madh te pacientët me cirrozë të mëlçisë, tek pacientët me diurezë të shpejtë, pacientët të cilët nuk marrin elektrolitë të mjaftueshme me anë të gojës në trup dhe tek ata që në të njëjtën kohë marrin terapi me kortikosteroide ose kortikotropin (ACTH) (shih seksionin 4.5).

Tek pacientët edematoz mund të paraqitet hiponatremia në kushtet e ngrohta atmosferike. Mungesa e klorurit është në përgjithësi i butë dhe zakonisht nuk kërkon terapi.

Diuretikët tiazide mund të ulin sekretim urinar të kalciumit dhe të shkaktojnë lartësi të përhershme dhe të lehtë të serumit të kalciumit. Një rritje e dukshme në serumin e kalciumit mund të jetë dëshmi e hiperparatiroidismës së fshehur. Tiazidi duhet të ndërpritet para kryerjes së testeve për funksionin e paratiroidit.

Është treguar se tiazidet rrisin sekretimin urinar të magnezit, që mund të çojë deri tek hipomagnesemia.

Testi anti-doping

Hidroklorotiazidi që gjendet në këtë medicament mund të jep rezultat pozitiv në testin e anti-dopingut.

Hipersensitiviteti

Tek pacientët që marrin tiazide, mund të paraqiten reaksione të hipersensitivitetit në pacientët me astmë alergjike dhe bronkiale në anamnezë ose pa te. Është vërejtur përkeqësimi apo aktivizimi i lupusit eritematoz sistemik.

Kanceri jomelanom i lëkurës

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Rreziku i shtuar nga kanceri jomelanom i lëkurës (NMSC) [karcinoma e qelizave bazale (BCC) dhe karcinoma e qelizave skuamoze (SCC)] me rritjen e dozës kumulative të ekspozimit ndaj hidroklorotiazidit (HCTZ) është vërejtur në dy studime epidemiologjike të mbështetura në Regjistrin Nacional Danez të Kancerit.

Aktivitetet e fotosenzibilizimit HCTZ mund të ndikojnë si mekanizëm i mundshëm i NMSC-së. Pacientët të cilët marrin HCTZ duhet të informohen për rrezikun NMSC dhe të këshillohen që rregullisht të verifikojnë lëkurën për lezionet e reja dhe menjëherë të raportojnë të gjitha lezionet e dyshimta në lëkurë. Masat preventive të mundshme siç janë ekspozimi i kufizuar ndaj dritës së diellit dhe rrezeve UV dhe, në rast të ekspozimit, pacienëve duhet t'iu këshillohet mbrojtja adekuate për të reduktuar rrezikun nga kanceri i lëkurës. Lezionet e dyshimta në lëkurë duhet menjëherë të testohen potencialisht, duke përfshirë ekzaminimet histologjike të biopsisë. Përdorimi i HCTZ mundet gjithashtu të jetë i nevojshëm të shqyrtohet tek pacientët të cilët kanë përjetuar NMSC paraprake (shih gjithashtu seksionin 4.8).

Efuzioni koroidal, miopia akute dhe glaukoma dytësore e mbylljes së këndit:

Barnat sulfonamide ose derivatet e sulfonamidit mund të shkaktojnë reaksion idiosinkratik që rezulton në rrjedhje koroidale me defekte të fushës vizuale, miopi kalimtare dhe glaukomë akute të mbylljes së këndit. Simptomat përfshijnë fillimin akut të zvogëlimit të mprehtësisë së të pamurit ose dhimbjet e syrit dhe zakonisht paraqiten brenda disa orëve deri në disa javë pas fillimit të dhënies së këtij bari. Glaukoma akute e patrajtuar me mbyllje të këndit mund të çojë në humbje të përhershme të të pamurit. Trajtim parësor është ndërprerja e marrjes së barit sa më shpejt që të jetë e mundur. Mund të duhet të merren parasysh trajtime të menjëhershme mjekësore ose kirurgjikale nëse shtypja intraokulare mbetet e pakontrolluar. Faktorët e rrezikut për zhvillimin e glaukomës akute të mbylljes së këndit mund të përfshijnë histori të alergjisë ndaj sulfonamidit ose penicilinës.

Toksiciteti Akut Respirator

Raste shumë të rralla të rënda të toksicitetit akut respirator, duke përfshirë sindromën e distresit akut respirator (ARDS) janë raportuar pas marrjes së hidroklorotiazidit. Edema pulmonare zakonisht zhvillohet brenda disa minutave deri në disa orë pas marrjes së hidroklorotiazidit. Në fillim, simptomat përfshijnë dispnenë, ethet, përkeqësimin pulmonar dhe hipotensionin. Nëse dyshohet në diagnozë të ARDS-së, enalapril/hidroklorotiazidi duhet të tërhiqet dhe të jepet trajtim i përshtatshëm. Hidroklorotiazidi nuk duhet t'u jepet pacientëve që më parë kanë përjetuar ARDS pas marrjes së hidroklorotiazidit.

Substancat ndihmëse

Laktoza

Ky medikament përmban laktozë. Pacientët me probleme të rralla të intolerancës ndaj galaktozës. Mungesës totale të laktazës ose malapsorbimit të glukozës dhe galaktozës nuk guxojnë të marrin këtë medikament.

Natriumi

Ky medikament përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë, që mund të thuhet se në parim është 'pa natrium'.

4.5 Interakcionet me medikamente të tjera dhe llojet e tjera të interaksioneve

Enalapril maleat dhe hidroklorotiazid

Medikamentet e tjera antihipertensive

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Përdorimi me emër të njëjtë të këtyre medikamenteve mund të përforcojë efektin hipotensiv të enalapril. Përdorimi i njëkohshëm i nitroglicerines dhe i nitratesve të tjera ose vazodilatatore të tjerë mund më tej të ul shtypjen e gjakut.

Të dhënat nga hulumtimet klinike kanë treguar se bllokada duale e sistemit renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) nëpërmjet përdorimit të kombinuar të inhibitorëve ACE, bllokues të receptorëve angiotensin II ose aliskiren është i lidhur me frekuencë më të lartë të ngjarjeve negative të tilla si hipotensioni, hiperkalemia dhe funksioni i zvogëluar i veshkëve (duke përfshirë pamjaftueshmërinë akute të veshkëve në krahasim me përdorimin të një efekti RAAS të medikamentit (shih seksionin 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Litiumi

Përdorimi i njëkohshëm i diuretikëve, inhibitorëve ACE dhe litiumit mund të shkaktojë rritje të kthyeshme në serumin e koncentimeve të litiumit dhe rritjen e toksicitetit të tij. Përdorimi i njëkohshëm i diuretikëve tiazid mund të rrisë edhe më tej koncentrimin e litiumit dhe të rrisë rrezikun e toksicitetit të litiumit me inhibitorët ACE.

Përdorimi i njëkohshëm nuk rekomandohet, por në qoftë se rezulton se kombinimi është i nevojshëm, duhet të monitorohet me kujdes koncentrimi i serumit të litium (shih seksionin 4.4). Shih përshkrimin e informacionit për përdorimin e litiumit para përdorimit të preparateve të tilla.

Medikamentet josterioide anti-inflamatore

Aplikimi afatgjatë i medikamenteve josterioide kundër ndezjeve mund të zvogëlojnë efektin antihipertenziv të ACE inhibitorëve ose të zvogëlojnë efektet diuretike, natriuretike dhe antihipertenzive.

Gjithashtu, është përshkruar se NSAID-et (duke përfshirë inhibitorët COX-2) dhe ACE inhibitorët veprojnë në mënyrë aditive në rritjen e kaliumit në serum, deri sa funksioni i veshkave mund të zvogëlohet, posaçërisht te pacientët me funksion të dëmtuar të veshkave (siç janë të moshuarit ose pacientët të cilët kanë zvogëlim të vëllimit, duke përfshirë ata në terapi me diuretikë). Ky efekt në parim është reverzibil.

Te disa pacientë NSAID-et mund të zvogëlojnë efektin e diuretikëve dhe efektin antihipertenziv të diuretikëve.

Enalapril maleate

Diuretikët, suplementet e kaliumit ose supstituentët e kripërave të cilat përmbajnë kalium

Enalapriili zakonisht zvogëlon humbjen e kaliumit të shkaktuar me tiazid. Edhe pse kaliumi në serum zakonisht mbetet në kufinj të normales, hiperkalemia mund të paraqitet te disa pacientë të trajtuar me enalapril.

Diuretikët të cilët ruajnë kaliumin (p.sh. spironolaktoni, triamterene ose amiloridi), shtojcat e kaliumit ose zëvendësimet të kripës që përmbajnë kalium mund të shkaktojnë rritje të konsiderueshme të kaliumit në serum. Gjithashtu, duhet patur kujdes kur enalapriili aplikohet bashkë me medikamente të tjera të cilat rritin kaliumin në serum, siç është trimetoprim dhe ko- trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), sepse është e njohur se trimetoprim vepron si diuretik i cili ruan kaliumin si amiloridi. Për këtë arsye kombinimi i enalaprilit vepron si diuretik i cili ruan kaliumin siç është amiloridi. Për këtë arsye kombinimi i enalaprilit me medikamentet e lartëpërmendura nuk rekomandohet. Nëse është i indikuar përdorimi i njëkohshëm, duhet të përdoren më kujdes dhe me përcjellje të shpeshtë të kaliumit në serum. (shihni seksionin 4.4).

Ciklosporina

Hiperkalemia mund të paraqitet gjatë përdorimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve me ciklosporin. Rekomandohet përcjellja e kaliumit në serum.

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Heparina

Hiperkalemia mund të paraqitet gjatë përdorimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve me heparinë. Rekomandohet monitorimi i kaliumit në serum.

Diuretikët (tiazidinët ose diuretikët të lakut të Helenit)

Terapia e mëhershme me doza të larta të diuretikëve mund të rezultojë në rënien e vëllimit dhe rrezikun me hipotension gjatë fillimit të terapisë me enalapril (shih seksioni 4.2 dhe 4.4). Efektet hipotensive mund të reduktohen duke shfuqizuar diuretikët, duke rritur vëllimin ose konsumin e kripës.

Antidepresivët treciklik/antipsikotikët/anestetikët

Përdorimi i njëkohshëm i anestetikëve të caktuar, antidepresivët dhe antidepresivët treciklik me inhibitorë ACE mund të shkaktojë ulje edhe më të madh të shtypjes së gjakut (shih seksionin 4.4).

Sakubitril/valsartan

Përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me sakubitril/valsartan është i kontraindikuar pasi që rrit rrezikun nga angioedema (shihni seksionin 4.3 dhe 4.4).

Racecadotril (mTOR) inhibitorë (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe vildagliptin

Përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me racedotril, mTOR inhibitorë (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe vildagliptin mund të shkaktojnë rrezik të shtuar nga angioedema (shihni seksionin 4.4).

Simpatomimetikët

Simpatomimetikët mund të zvogëlojnë efektin antihipertenziv të inhibitorëve ACE; pacientët duhet të jenë nën kontroll me kujdesin që të sigurohet se është arritur efekti i dëshiruar.

Antidiabetikë (medikamentet orale të hipoglikemisë dhe insulina)

Rezultatet e studimeve epidemiologjike theksojnë një përfundim se përdorimi i njëkohshëm i inhibitorëve ACE dhe medikamenteve antidiabetike (insulinë, hipoglikemikë oral) mund të shkaktojnë një reduktim të madh të përqendrimit të glukozës në gjak në rrezikun e hipoglikemisë. Duket se ky fenomen ndodh më shpesh gjatë javëve të para të trajtimit të kombinuar dhe në pacientët me funksion më të ulët të veshkëve (shih seksionin 4.8). Studimet afatgjata të kontrolluara me enalapril nuk kanë konfirmuar këto rezultate dhe nuk e përjashtojnë përdorimin e enalaprilit në pacientët diabetik. Përdorimi i barnave antidiabetike dhe diuretikëve tiazid pandërlikuar mund të kërkojnë përshtatje doze të barnave antidiabetike.

Alkooli

Alkooli rrit efektin antihipertenziv të inhibitorëve ACE.

Antacidet

Antacidet mund të zvogëlojnë efektet biologjike të inhibitorëve ACE

Acidi acetilsalicilik, trombolitikët dhe beta-blokatorët

Enalapril mund të përdoret sigurtë njëkohësisht me acid acetilsalicilik (në doza kardilogjike), me trombolitik dhe beta-blokatorë.

Ari

Rrallë janë shënuar reagimet nitritoide (simptomat përfshijnë skuqjen e fytyrës, mundimin, vjelljen, dhe hipotensionin) në pacientët e trajtuar me injeksion me ari (aurothiomalate natriumi) me terapi të njëkohshme me inhibitorë ACE përfshirë enalaprilin.

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Hidroklortiazidi

Relaksues jo-depolarizues të muskujve

Tiazidet mund të përforcojnë përgjegjen e organizmit në tubokurarin.

Alkoli, barbiturikët ose analgjetikët opioid

Mund të arrihet deri tek përforcimi i hipotensionit ortostatik.

Medikamentet antidijabetike (medikamentet orale ose insulin)

Mund të jetë e nevojshme rregullimi i dozës antidijabetike (shih seksionin 4.8).

Kolestiramina dhe rrëshira e kolestipolit

Absorbimi i hidroklortiazidit reduktohet në prezencë të rrëshirës së shkëmbimit të joneve. Një dozë e vetme e kolestiraminës oserrëshirës së kolestipolit lidh hidroklortiazidin dhe redukton absorbimin e tij nga trakti gastrointestinal dhe ate deri në 85 dhe 43 përqind, respektivisht.

Rritja e intervali QT (p.sh., kinidina, prokainamidi, amiodaroni, sotaloli)

Rreziku i rritur i paraqitjes së torsades de pointes.

Glikozidet e digitalisit

Hipokalcemia mund të sensibilizojë apo ekzagjerojë reagimin e zemrës ndaj efekteve toksike të digitalisit (p.sh. iritabiliteti ventrikular i përforcuar).

Kortikosteroidet, ACTH

Përdorimi i njëkohshëm me diuretikë të tiazidit mund të çoj deri në përforcimin e humbjes së elektrolitëve, veçanërisht hipokalemia.

Diuretikët që nuk kursejnë kalium (p.sh. furosemid), karbenoksulon ose keqpërdorimi i laksativëve

Hidroklortiazidi mund të rris humbjen e kalijumit dhe/ose të magneziumit.

Aminet presore (p.sh. adrenalina)

Tiazidet mund të zvogëlojnë reagimin në aminet presore.

Citostatikët (p.sh. ciklofosfamidet, metotreksat)

Tiazidët mund të zvogëlojnë sekretim renal të medikamenteve citotoksike dhe për të përforcojnë efektet e tyre mielosupresive.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe gjdhënia

Shtatzënia

Inhibitorët ACE

Përdorimi i inhibitorëve ACE nuk rekomandohet gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë (shih seksionin 4.4). Përdorimi i inhibitorit ACE është i kontrainskuar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shih seksionet 4.3 dhe 4.4).

Dëshmitë epidemiologjike të lidhura me rrezikun e teratogjenetikës pas ekspozimit ndaj inhibitorëve ACE frenuesit gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk kanë qenë vendimtare, por nuk mund të përjashtohet një rritje e vogël e rrezikut. Përveç nëse konsiderohet se vazhdimi i terapisë me inhibitorë ACE është e nevojshme, pacientët që planifikojnë shtatzëni duhet të kalojnë në terapi alternative antihipertensive të cilat kanë një profil të përcaktuar të sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur shtatzënia është diagnostikuar, trajtimi me ACE inhibitorët duhet të ndalet menjëherë dhe nëse është e mundur, duhet të fillojnë me terapi alternative.

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Ekspozimi ndaj inhibitorëve ACE gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë është e njohur se nxit fetotoksicitetin njerëzor (funksion i zvogëluar i veshkëve, oligohidramnioza, oscifikimi i gadalshëm i kafkës) dhe toksicitet neonatal (pamjaftueshmëria e veshkëve, hipotensioni, hiperkalemia) (shih seksionin 5.3). Oligohidramniosi i mitrës, me sa duket paraqet funksionin e zvogëluar të fetusit dhe mund të rezultojë me kontrakturën e gjymtyrëve, deformime kraniofaciale dhe zhvillimin e mushkërive hipoplastike.

Në qoftë se ekspozimi ndaj inhibitorëve ACE ka ndodhur nga tremujori i dytë deri në tremujorin e tretë të shtatzënisë, rekomandohet kontrolli me ultrazë i funksionit të veshkëve dhe kafkës. Foshnjat nënat e të cilëve kanë marrë inhibitorë ACE duhet të ndiqen nga afër për hipotension (shih seksionet 4.3 dhe 4.4).

Hidroklorotiazid

Ekziston përvojë e kufizuar me klorotiazid gjatë shtatzënisë, sidomos gjatë tremujorit të parë.

Studimet në kafshë janë të pamjaftueshme.

Hidroklorotiazidi kalon përmes placentës.

Bazuar në mekanizmin farmakologjik të efektit të hidroklorotiazidit, përdorimi i tyre gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë mund të kompromentojë perfuzion të feto-placentës dhe mund të çojë në efekte të fetusit dhe neonatale, të tilla si verdhëza, çrregullimi i elektrolitëve dhe trombocitopenia.

Hidroklorotiazidet nuk duhet përdorur për edemën gestacionale, hipertension gestacional ose preeklamsi për shkak të rrezikut të vëllimit të zvogëluar të plazmës dhe hipoprefuzionit placentar, pa një efekt të dobishëm gjatë rrjedhës së sëmundjes.

Hidroklorotiazidet nuk duhet të përdoren për hipertension esencial në gratë shtatzëna, përveç në raste të rralla ku nuk mund të përdoret asnjë trajtim tjetër.

Laktacioni

Enalapril

Të dhënat farmakokinetike të kufizuara demonstrojnë përqëndrime shumë të ulëta në qumështin e nënës (shih seksionin 5.2). Edhe pse duket se këto përqëndrime janë klinikisht të parëndësishme, përdorimi i Enap-H 10 mg/25 mg, ose Enap-HL 10 mg/12,5 mg gjatë të ushqyerit me gjë nuk rekomandohet për foshnjat premature dhe për javët e para pas lindjes, për shkak të rrezikut hipotetik të pasojave kardiovaskulare dhe të veshkëve dhe për shkak të mungesës së përvojës klinike.

Në rastin e foshnjeve më tërritura, përdorimi i Enap-H 10 mg/25 mg ose Enap-HL 10 mg/12,5 mg në gjidhënie mund të konsiderohet nëse trajtimi është i nevojshëm për nënën dhe fëmiju nuk rrezikon nga efektet anësore.

Hidroklorotiazidet

Hidroklorotiazidi ekskretohet në qumështin e nënës në sasi të vogla. Tiazidi në doza të larta shkakton diurezë intensive që mund të pengojnë prodhimin e qumështit. Përdorimi i Enap-H 10 mg/25 mg, ose Enap-HL 10 mg/12,5 mg gjatë gjidhënies nuk rekomandohet. Nëse Enap-H 10 mg/25 mg ose Enap-HL 10 mg/12,5 mg përdoret gjatë gjidhënies, dozat duhet të jenë sa më të vogla.

4.7 Ndikimi në aftësitë psikofizike gjatë drejtimit të veturave dhe operimit me makineri

Gjatë përdorimit të veturave apo operimit me makineri duhet të kihet parasysh se kohë pas kohe mund të paraqitet marramendja ose lodhja (shih seksionin 4.8)

4.8 Efektet e padëshiruara

Efektet e padëshiruara të cilat mund të paraqiten gjatë trajtimit me kombinimin e enalaprilit dhe hidroklorotiazidit, klasifikohen në këto grupe sipas rradhitjes së frekuencës:

- shumë e zakonshme ($\geq 1/10$),
- e zakonshme ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$),

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- e pazakontë ($\geq 1/1.000$ deri $< 1/100$),
- e rrallë ($\geq 1/10.000$ deri $< 1/1.000$),
- shumë e rrallë ($< 1/10.000$),
- nuk është e njohur (nuk mund të vlerësohet në bazë të dhënave të disponueshme).

Brenda çdo grupi frekuencash efektete të padëshiruara janë paraqitur sipas shkallës rënëse të seriozitetit.

Frekuenca e efekteve të padëshiruara në sistemet e veçanta të organeve:

Neoplazma, beninje, malinje dhe jospecifike (duke përfshirë cistat dhe polipet)

- nuk është e njohur: kanceri jomelanom i lëkurës (karcinoma e qelizave bazale dhe karcinoma e qelizave skuamoze)±

Çrregullimet në nivelin e gjakut dhe sistemin limfatik:

- e pazakontë: anemia, (duke përfshirë aneminë aplastike dhe aneminë hemolitike)
- rrallë: neutropenia, zvogëlimi i hemoglobinës, zvogëlimi i hematokritit, trombocitopenia, agranulocitoza, leukopenia, depresioni i palcës së eshtrave, leukopenia, pancitopenia, limfadenopatia, sëmundjet autoimmune

Çrregullimet endokrinologjike:

- të panjohura: sindromi i sekrecionit të papërshtatshëm të hormonit antidiuretik, (SIADH))

Çrregullimet e metabolizmit dhe ushqimit:

- e zakonshme: hipokalemia, hiperkolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperurikemia
- e pazakontë: hipoglikemia, (shih seksionin 4.4), hipomagnezemia, giht *
- rrallë: glukozja e rritur në gjak
- shumë e rrallë: hiperkalemia (shih seksionin 4.4).

Çrregullimet e sistemit nervor dhe çrregullimet psikijatrike

- e zakonshme: kokëdhimbja, depresioni, alivanosja, ndryshimi i shijes
- e pazakontë: konfuzioni, përgjumsia, nervoza, parestezia, marramendja, libido e zvogëluar *
- e rrallë: ëndërra të pazakonshme, çrregullime të gjumit, pareza (shkaktar i hipokalemisë)

Çrregullimet në nivelin e syrit:

- shumë e zakonshme: pamje e paqartë
- nuk dihet: efuzioni koroidal

Çrregullimet në nivelin e veshit dhe qendrës së barazpeshës:

- e pazakontë: tinnitus

Çrregullimet kardiake dhe vaskulare

- shumë e zakonshme: marramendja
- e zakonshme: hipotensioni, hipotensioni ortostatik, çrregullime të ndryshme të ritmit të zemrës, takikardia, dhimbje në gjoks
- e pazakontë: shfaqja e skuqjes, rrahja e zemrës, infarkt i zemrës ose ngjarja cerebrovaskulare, e mundur si pasojë të ndodh hipotension sekondar te pacientët me rreziqe të larta (shih pikën 4.4)
- e rrallë: sindromi i Rejnit

Çrregullimet respiratore, torakale dhe i mediastinale:

- shumë e zakonshme: kolli
- e zakonshme: dispnea
- e pazakontë: rinorea, dhimbje në fyt dhe të ngjirurit e zërit, bronkospazmi/asma

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- e rrallë: infiltratet pulmonare, distresi respirator, (duke përfshirë pneumonitis dhe edemën pulmonare), rinitis, alveolitis alergjik/pneumonia eozinofile
- shumë e rrallë: sindroma e distresit respirator akut (ARDS) (shih pjesën 4.4)

Çrregullimet gastrointestinale:

- shumë e zakonshme: mundimi,
- e zakonshme: diarrea, dhimbje në abdomen
- e pazakontë: ileus, ndezja e pankreasit, vjellja, dispepsia, konstipacioni, anoreksia, iritimi i stomakut, buzë të thata, shije peptike, ënjtja *
- e rrallë: stomatitis/ulcerime aftoze, glositis
- shumë rrallë: angioedema intestinale

Çrregullimet hepatobiliare:

- e rrallë: pamjaftueshmëria e mëlçisë, hepatitis, hepatitis me nekroz (mund të jetë fatale), hepatitis-hepatocelulare ose holestatike, verdhëza, holecistitis (veçanërisht tek pacientët me kolelitiaz ekzistues)

Çrregullimet në nivelin e lëkurës dhe të indit të nën lëkurës:

- e zakonshme: njolla (egzantem), mbindjeshmëria/edema angioneurotike: është shënuar edema angioneurotike e fytyrës, gjymtyrëve, buzëve, gjuhës, glotisit dhe/ose laringut (shih pikën 4.4)
- e pazakontë: pruritus, djersitje, rënia e flokëve, urtikaria
- e rrallë: eritema multiforme, sindromi Stivens-Jonson, dermatitis eksfoliativ, nekroza toksike epidermale, purpura, lupusi eritemik i lëkurës, eritrodermia, pemfigus

Është shënuar kompleksi i simptomëve që mund të përfshijë simptomet e veçanta ose të gjitha simptomet e përmendura: temperaturë të ngritur, serozitisi, vaskulitisi, mijalgjia/miozitis, artralgjia/artritis, ANA pozitive, sedimentacioni i rritur, eozinofilia, leukocitoza. Njolla, fotosenzitivitetet ose simptome të tjera në lëkurë.

Çrregullime të indit muskulo-skeletor, lidhor dhe eshtror:

- e zakonshme: konvulsioni i muskujve **
- e pazakontë: artralgjia *

Çrregullime në nivelin e veshkëve dhe sistemit urinar:

- e pazakontë: pamjaftueshmëria e veshkëve, çrregullimi i punës së veshkëve, proteinouria
- e rrallë: oliguria, nefrititis intersticial

Çrregullimi i sistemit riprodaktiv dhe në nivelin e gjirit:

- e pazakontë: impotenca
- e rrallë: gjinekomastia

Çrregullimet e përgjithshme dhe reaksionet në vendin e përdorimit:

- shumë e zakonshme: astenia
- e zakonshme: dhimbje në gjoks, lodhje
- e pazakontë: ndjenja e dobësisë, temperaturë e rritur

Hulumtimet laboratorike:

- shumë e zakonshme: hiperkalemia, rritja e kreatininës në serum
- e pazakontë: vlera e rritur e uresë në gjak, hiponatremia
- e rrallë: aktiviteti i rritur i enzimës së mëlçisë, hiperbilirubinemia

* E shënuar vetëm me doza të hidroklortiazidit prej 12,5 mg dhe 25 mg.

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

** Frekuenca e shpeshtë e spazmës së muskujve bazohet në doza prej 12,5 mg dhe 25 mg të hidroklorotiazidit derisa frekuenca e kohëpaskohshme e kësaj ngjarje bazohet në dozë prej 6 mg të hidroklorotiazidit.

± Kanceri jo-melanom i lëkurës: Në bazë të të dhënave të disponueshme nga studimet epidemiologjike, është vënë re ndërlidhja kumulative në mes të dozës HCTZ dhe NMSC (shihni gjithashtu seksionet 4.4 dhe 5.1).

Nëse paraqiten efekte të padëshirueshme serioze, trajtimi duhet të ndërpritet.

Raportimi i efekteve anësore të dyshuara

Raportimi i efekteve anësore të dyshuara pas autorizimit të produktit mjekësor është i rëndësishëm. Ai mundëson monitorim të vazhdueshëm të bilancit benefit/rrezik për produktin mjekësor. Nga profesionistët shëndetësorë kërkohet që të raportojnë çfarëdo efekte anësore të dyshuara përmes sistemit kombëtar të raportimit.

4.9 Mbidozimi

Nuk ka të dhëna në dispozicion për trajtimin e mbidozës me kombinimin fikse të enalaprilit dhe hidroklorotiazidit. Terapinë me kombinim fikse të enalaprilit dhe hidroklorotiazidit duhet ndërprerë dhe pacienti duhet të monitorohet me kujdes. Masa e parë e propozuar përfshin shkaktimin e vjelljes dhe/ose shpërlarjen e stomakut për të liruar menjëherë medikamentin. Terapia është simptomatike dhe mbështetëse- vendosja e procedurave duhet të zbatohet për të korrigjuar dehidratimin, disbalancin e elektrolitëve dhe hipotensionin.

Enalapril maleate

Shenja më e zakonshme e dozimit të tepruar, deri më tani është shënuar të jetë hipotensioni i theksuar, ajo fillon rreth gjashtë orë pas marrjes së tabletave, e ndjekur nga bllokada e sistemit renin-angiotensin dhe mpirja. Simptomat që lidhen me mbidozën e inhibimit ACE mund të jetë shoku i qarkullimit të gjakut, anomalitë elektrolite, pamjaftueshmëria e veshkëve, hiperventilimi, takikardia, palpitacionet, bradikardia, marramendja, ankthi dhe kolli. Është vënë re koncentrimi i enalaprilit në serum e cila ishte 100 dhe 200 herë më e lartë se sa koncentrimi, të vërejtura zakonisht pas dozës terapeutike të dhënë në 300 mg dhe 440 mg enalapril maleat, respektivisht.

Terapia e rekomanduar për mbidozë është infuzioni intravenoz i kripar. Nëse paraqitet hipotensioni pacienti duhet të vendoset në një pozicion të shtrirë me këmbë të ngritura. Nëse është e mundur, mund të jetë e dobishme infuzioni angiotensin II dhe/ose mund të konsiderohet përdorimi i katekolaminës intravenoze. Në qoftë se është dhënë së fundmi, merrni masa për të eliminuar enalapril maleat (p.sh. emeza, pastrimi i stomakut, përdorimi i absorbuesve dhe sulfat-natriumit).

Enalapril mund të hiqet nga qarkullimi me hemodializë (shih seksionin 4.4). Pejsmejkeri është treguar për bradikardi që nuk i përgjigjet terapisë. Duhet në mënyrë të vazhdueshme të monitorohen parametrat vitale të atij koncentrimi të elektroliteve dhe kreatinina në serum.

Hidroklortiazidi

Shenjat më të zakonshme të helmimit që janë vërejtur janë ato të shkaktuara nga rënia e koncentrimit të elektrolitëve në serum çregullimet e bilancit acid-bazë (hipokalaemia, hipokloremia, hojonatremia) dhe dehidrimi për shkak të rritjes së diurezës. Në qoftë se është aplikuar edhe digitalis, hipokalemia mund të theksojë aritmi kardiake.

5. KARAKTERISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Karakteristikat farmakodinamike

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Grupa farmakoterapeutike: medikamentet që veprojnë në sistemin renin-angiotenzin, inhibitorë ACE dhe diuretikë, **ATC kodi:** C09BA02.

Mekanizmi i veprimit

Enalapriili është inhibitor ACE. Në trup metabolizohet me shpejtësi në enalaprilat, e cila është një inhibitor potent ACE.

Efektet kryesore të inhibimit ACE janë: zvogëlimi i nivelit të angiotensin II dhe aldosteronit në qarkullimin e gjakut, inhibimi i aktivitetit të indit të angiotensin II, renina e rritur, stimulimi vazodresor, sistemi kallikrein-kinin, supresioni i sistem simpatetik nervor dhe rritja e lirim të prostaglandinës dhe faktori relaksues nga endoteli vaskular.

Efekti farmakodinamik

Enalapriili bllokon degradimin e bradikininës, një peptid i mundshëm vazodresor. Megjithatë, roli i bradikininës në efektin terapeutik të enalaprilatit duhet të sqarohet. Derisa mekanizmi përmes të cilit enalapriili ul shtypjen e gjakut besohet të jetë kryesisht supresioni i sistemit renin-angiotensin-aldosteron, i cili luan rolin më të rëndësishëm në rregullimin e shtypjes së gjakut, enalapriili është antihipertensiv edhe tek pacientët me hipertension të ulët të reninës.

Kulmi i efektit të enalaprilatit arrihet pas 6 deri 8 orë. Efekti kryesisht zgjat deri 24 orë, duke mundësuar dozimin njëherë deri dy herë në ditë.

Hidroklortiazidi është një medikament diuretik dhe antihipertensiv që rrit aktivitetin e reninës në plazmë. Edhe pse enalapriili është antihipertensiv edhe tek pacientët me hipertension të ulët të reninës, përdorimi i njëkohshëm i hidroklortiazidit të këta pacientë çojnë në uljen më të madhe të shtypjes së gjakut.

Përdorimi i njëkohshëm i inhibitorëve ACE dhe hidroklortiazidit është e kuptueshme kur secili medikament i vetëm nuk është mjaftueshëm efikas. Ky bashkë-punim mundëson efekt më të mirë terapeutik në doza më të ulta të enalaprilatit dhe të hidroklortiazidit dhe efekte më të vogla të padëshiruara.

Efekti antihipertensiv i kombinimit zakonisht zgjat 24 orë; prandaj, dozimi një ose dy herë në ditë është i mjaftueshëm.

Efikasiteti klinik dhe siguria

Dy studime të randomizuara, të kontrolluara (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone në kombinim me Ramipril Global Endpoint Trial) dhe VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) kanë shqyrtuar përdorimin e kombinimit të inhibitorëve ACE me një angiotensin II të bllokuesve të receptorëve.

Studimi ONTARGET zbatohet në pacientët me një histori të sëmundjeve kardiovaskulare dhe cerebrovaskulare, ose tipit 2 të diabetit mellitus që shoqërohet me dëshmi të dëmtimit të organit përfundimtar. VA NEPHRON -D është studim i kryer në pacientët me tip 2 të diabetit mellitus dhe nefropati diabetike.

Këto studime nuk kanë treguar asnjë efekt të rëndësishëm pozitiv në veshkë dhe/ose në rezultatet kardiovaskulare dhe të mortalitetit, derisa është vërejtur një rrezik i hiperkalemisë, pamjaftueshmëria akute e veshkëve dhe/ose hipotension në krahasim me monoterapinë. Për shkak të karakteristikave të tyre të ngjashme farmakodinamike, këto rezultate janë gjithashtu të rëndësishme për inhibitorët e tjerë ACE dhe angiotensin II të bllokuesve të receptorëve.

ACE inhibitori i angiotenzin II receptor bllokator ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabeteskom nefropatijom.

Inhibitorët ACE dhe angiotensin II bllokuesit e receptorit nuk mund të merren në të njëjtën kohë në pacientët me nefropati diabetike.

ALTITUDE (Aliskiren Trial tek Tipi 2 D Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) është studim i projektuar për të testuar përfitimin e shtimit të aliskiren terapisë standarde me inhibitorë ACE ose angiotensin II të bllokuesve të receptorëve në pacientët me tipin 2 të diabetit mellitus dhe sëmundjet kronike të veshkëve, sëmundje kardiovaskulare, ose të dyja. Studimi është ndalur në fillim

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

për shkak të rritjes së rrezikut të rezultateve negative. Vdekja kardiovaskulare dhe goditja e trurit janë numerikisht më të shpeshta në grupin aliskiren se në grupin placebo dhe efektet e padëshiruara dhe efektet serioze të padëshiruara të interesit (hiperkalemia, hipotensioni dhe mosfunksioni i veshkëve) janë paraqitur më shpesh në grupin aliskiren se në grupin placebo.

Kanceri jomelanom i lëkurës

Në bazë të të dhënave në dispozicion nga studimet epidemiologjike, është vërejtur lidhshmëria e varur kumulative ndërmjet HCTZ dhe NMSC. Një studim i cili e ka përfshirë popullatën prej 71,533 raste BCC dhe 8,629 raste SCC të cilët janë përgjigjur 1.430.833, respektivisht 172.462 kontrole të popullsisë. Përdorimi i lartë i HCTZ (≥ 50.000 mg kumulative) ka qenë i lidhur me OR të përshtatur prej 1.29 (95% CI: 1.23-1.35) për BCC dhe 3.98 (95% CI: 3.68-4.31) për SCC. Është vërejtur raporti i qartë i përgjigjes së dozës kumulative edhe për BCC edhe për SCC. Studimi i dytë ka treguar lidhshmërinë e mundshme ndërmjet kancerit të zgavrës së gojës (SCC) dhe ekspozimit HCTZ: 633 raste të kancerit të zgavrës së gojës janë krahasuar me 63,067 kontrole të popullsisë, duke shfrytëzuar strategjinë e shkakut të rrezikut. Raporti kumulativ i përgjigjes ndaj dozës është treguar me OR të përshtatur 2.1 (95% CI: 1.7-2.6) i cili rritet në OR 3.9 (3.0-4.9) për përdorim të lartë (~ 25.000 mg) dhe OR 7.7 (5.7-10.5) për dozën kumulative më të lartë (~ 100.000 mg) (shih seksionin 4.4).

5.2 Karakteristikat farmakokinetike

Enalapril

Absorbimi

Enalapril absorbohet nga trakti gastrointestinal. Shkalla e absorbimit është 60%, kurse ushqimi nuk ndikon në absorbim. Koncentrimi më i lartë në serum shkaktohet në afat prej 1 ore; pas 4 orëve koncentrimi bie dukshëm. Enalapril metabolizohet në medikament aktiv enalaprilat në mëlçi. Koncentrimi më i madh i serumit të enalaprilatit paraqitet 3 deri 4 orë pas dozës orale të enalaprilatit. Te të testuarit me funksion normal të veshkave, koncentrimet stabile të enalaprilatit në serum janë arritur në ditën e katërt nga aplikimi i enalaprilatit.

Distribuími

Enalaprilati distribuohet në shumicën e indeve trupore, kryesisht në mushkëri, veshka dhe enë të gjakut, por nuk ka dëshmi se në doza terapeutike hyn në tru. Gjysmëkohë e distribuimit është 4 orë. Lidhet për proteinat e plazmës në 50 deri 60%. Enalapril dhe enalaprilati e kalojnë barrierën placentare dhe sekretohen në qumështin e nënës.

Biotransformimi

Përveç konvertimit në enalaprilat, nuk ka dëshmi të metabolizmit të konsiderueshëm të enalaprilatit.

Eliminimi

Sekretimi i enalaprilatit bëhet paraprakisht nëpërmjet veshkave. Komponentat kryesore në urinë janë enalaprilati (rreth 40% të dozës) dhe enalapril i pandryshueshëm. Sekretimi është kombinim i filtrimit glomerular dhe sekretimit të zorrëve. Klirensi i veshkave të enalaprilatit dhe enalaprilatit është 0,005 ml/s (18 l/h) dhe 0,00225 deri 0,00264 ml/s (8,1 deri 9,5 l/h), respektivisht. Ekzistojnë disa faza të sekretimit. Gjysmëjeta e gjatë e eliminimit tregon për lidhshmëri të fortë në mes të enalaprilatit dhe serumit ACE. Gjysmëjeta efektive për akumulimin e enalaprilatit pas dozave të shumfishta të enalapri maleatit oral është 11 orë. Gjysmëjeta e eliminimit të enalaprilatit është 35 orë.

Enalaprilati mund të hiqet nga qarkullimi me hemodializë ose me dializë peritoneale. Klirensi i hemodializës së enalaprilatit është 0,63 deri 1,03 ml/s (38 deri 62 ml/min); koncentrimet e serumit të enalaprilatit pas hemodializës katërorëshe janë zvogëluar për 45 deri në 57%.

Hidroklorotiazidi

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Absorbimi

Hidroklorotiazidi absorbohet kryesisht në duoden dhe jejunumin e epërm. Shkalla e absorbimit është 70% dhe rritet për 10% nëse hidroklorotiazidi merret me ushqim. Niveli maksimal në serum arrihet në afat prej 1,5 deri 5 orë.

Distribuimi

Vëllimi i distribuimit është rreth 3 l/kg. Lidhet për proteinat e plazmës në rreth 40%. Gjithashtu akumulohet në eritrocite, me mekanizëm të panjohur. Hidroklorotiazidi në mënyrë efikase kalon barrierën placentare dhe grumbullohet në lëngun amnionial. Niveli i hidroklorotiazidit në qumështin e nënës është shumë i ulët.

Biotransformimi

Hidroklorotiazidi mbetet kryesisht i pametabolizuar. Më shumë se 95% të hidroklorotiazidit të pandryshueshëm sekretohet në urinë.

Eliminimi

Sekretimi është rezultat i sekretimit tubular. Klirensi i veshkave të hidroklorotiazidit të testuarit e shëndetshëm dhe pacientët me hipertension është rreth 5,58 ml/s (335 ml/min). Eliminimi është dyfazor. Gjysmëjeta në plazmë është rreth 2,5 orëve, kurse gjysmëjeta e eliminimit është 5,6 deri 14,8 orë.

Gjdhënia

Pas një doze orale prej 20 mg në pesë gra të paslindjes, meastarja e nivelit kulminant të enalaprilin në qumësht është 1,7 µg/l (shkalla 0,54 deri 5,9 µg/l) në 4 deri 6 orë pas dozës. Mesatarja e maksimumit e nivelit të enalaprilin është 1,7 µg/l (shkalla 1,2 deri 2,3 µg/l); maksimumi i arritur në kohë të ndryshme gjatë periudhës 24-orëshe. Duke përdorur të dhënat e nivelit maksimal të qumështit, hyrja maksimale e vlerësuar e fëmijut që ushqehet vetëm me gjë është rreth 0,16% nga doza e përshtatur për peshën trupore. Gruaja e cila ka marrë enalapril në mënyrë orale gjatë 11 muajëve ka pasur nivel maksimal të enalaprilin në qumësht prej 0,75 µg/l rreth 9 orë pas dozimit. Sasia e përgjithshme e enalaprilin dhe enalaprilatit e matur gjatë periudhës prej 24 orëve është 1,44 µg/l dhe 0,63 µg/l qumësht, respektivisht. Nivelet e enalaprilatit në qumësht janë të pavërejtshme (<0,2 µg/l) rreth 4 orë pas një doze të enalaprilin prej 5 mg të një nënë dhe 10 mg të dy nënave; nivelet e enalaprilin nuk janë të përcaktuara.

Përdorimi i njëkohshëm i enalaprilin dhe hidroklortiazidit nuk ka ndikim në biodisponueshmëri dhe farmakokinetikë të medikamentit të veçantë.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë e medikamentit

Efektet në studimet jo-klinike janë parë vetëm në doza që konsiderohen të tejkalojnë mjaft dozat maksimale që kanë pak rëndësi për përdorim klinik.

Studimet toksikologjike në minj kanë treguar një toksicitet të ulët akute të kombinimit të enalaprilin dhe hidroklorotiazidit në krahasim me enalapril maleat. Vlerat orale LD₅₀ të kombinimit kalojnë 5 g/kg në minj. Dhënia e zgjatur e kombinimit të përmendur ka shkaktuar ndryshime në funksionin e veshkëve dhe dëmtim morfologjik në traktin gastrointestinal.

Studimet mbi toksicitetin riprodhues në kafshët laboratorike kanë treguar efekt fetotoksik të enalapril maleat dhe hidroklorotiazidit që janë aplikuar vetëm ose në kombinim.

Nuk ka pasur mutagenicitet të kombinimit të enalaprilin dhe hidroklorotiazidit. Duke pasur parasysh se enalaprilin dhe hidroklorotiazidi nuk janë kancerogjene në mënyrë të pavarur, e njëjta mund të pritët edhe në kombinim.

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

6. TË DHËNAT FAMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

Tableta Enap-H 10 mg/25 mg

Monohidrat laktoze

Kinolin i verdhë (E104)

Amidon misri

Amidon i prexhelatinuar

Talk (E553b)

Natrium hidrogjen karbonat

Stearat magnezi (E470b)

Tableta Enap-HL 10 mg/12,5 mg

Monohidrat laktoze

Amidon misri

Amidon i prexhelatinuar

Talk (E553b)

Natrium hidrogjen karbonat

Stearat magnezi (E470b)

6.2 Mospërputhja

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i përdorimit

Enap-H 10 mg/25 mg tableta: 5 vite.

Enap-HL 10 mg/12,5 mg tableta: 3 vite.

6.4 Masa të veçanta për ruajtje

Të ruhet në paketim origjinal që të mbrohet nga lagështia.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e kontejnerit

Tableta Enap-H 10 mg/25 mg dhe tableta Enap-HL 10 mg/12,5 mg

Blister (Alu folie, Alu folie/poliamid/PVC): 20 tableta (2 blisterë me nga 10 tableta), në kuti.

6.6 Masat e veçanta për hedhje

Nuk ka kërkesa të veçanta.

Secili product i papërdorur ose material i mbetur duhet të hidhet në pajtueshmëri me rregullat ekzistuese.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

1.3.1	Enalapril/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PMA 012/16/11/2016, PMA 011/16/11/2016

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 04/12/2008

Data e ripërtëritjes së fundit: 16/11/2016

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

02/2023.