

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ANGIOTEC PLUS

20 mg + 12,5 mg

tableta

enalapril maleat + hidrohlorotiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg enalapril maleata i 12,5mg hidrohlorotiazida.

Za kompletan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

ANGIOTEC PLUS 20 mg + 12,5 mg tableta: bijela, okrugla tableta ravne površine i kosih ivica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tretman umjerene do srednje teške hipertenzije u pacijenata koji su prethodno stabilizirani svakom pojedinačnom komponentom primijenjenim u istim odnosima. (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Dozu ANGIOTECA PLUS treba odrediti prvenstveno prema iskustvu sa enalapril maleatom. (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)

Odrasli :

Esencijalna hipertenzija:

Uobičajena doza je jedna tableta, jednom dnevno. Ako je potrebno, doza se može povećati na dvije tablete jednom dnevno.

Prethodna terapija diureticima:

Nakon početne doze ANGIOTECA PLUS, može se pojaviti simpatomimetička hipotenzija; ovo se češće javlja u pacijenata koji imaju smanjen volumen ili manjak soli nakon prethodne terapije diureticima. Terapiju diureticima treba prekinuti 2 - 3 dana prije započinjanja terapije sa ANGIOTEC PLUS tabletama.

Doziranje u slučajevima renalne insuficijencije:

Tiazidi nisu odgovarajući diuretici u pacijenata sa renalnim oštećenjem i nedjelotvorni su pri vrijednostima klirensa kreatinina od 30 ml/min i nižim (tj. u umjerenom i teškoj insuficijenciji bubrega).

U pacijenata sa kreatinin klirensom koji je > 30 i < 80 ml/min, ANGIOTEC PLUS treba primijeniti tek nakon određivanja doze svake komponente pojedinačno.

Upotreba u starijih pacijenata:

U kliničkim ispitivanjima efikasnost i podnošljivost enalapril maleata i hidrohlorotiazida, kada su istovremeno primijenjeni, bila je slična u starijih i mlađih pacijenata sa hipertenzijom.

Upotreba u djece:

Sigurnost i djelotvornost u djece nije utvrđena.

Način primjene lijeka:

Oralno.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na enalapril maleat, hidrohlorotiazid ili bilo koju drugu komponentu lijeka (vidjeti dio 6.1)
- Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min)
- Anurija
- Kod pacijenata sa historijom angioneurotskog edema povezanog sa prethodnom terapijom ACE - inhibitorima
- Kod pacijenata sa nasljednim ili idiopatskim angioedemom
- Kod pacijenata koji su preosjetljivi na druge lijekove, derivate sulfonamida.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (vidi dijelove 4.4 i 4.6)
- Ozbiljno oštećenje jetre.
- Suženje bubrežnih arterija.
- Istovremena upotreba ANGIOTEC PLUS tableta sa proizvodima koji sadrže aliskiren je kontraindicirana u bolesnika s dijabetesom ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min / $1.73m^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Kombinacija sa sakubil/valsartan zbog povećanog rizika od angioedema. Nemojte davati Angiotec plus u roku od 36 sati od prelaska na ili iz sakubil /valsartana, proizvoda koji sadrži inhibitor neprilysina (pogledajte odjeljke 4.4 i 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Enalapril maleat - hidrohlorotiazid

Hipotenzija i disbalans elektrolita/tekućine:

Simptomatska hipotenzija se rijetko pojavljuje u pacijenata sa nekomplikiranom hipertenzijom, češće se javlja u slučaju disbalansa elektrolita i fluida, tj. zbog prethodne terapije diureticima, ishrane sa smanjenim unosom soli ili radi proljeva i povraćanja (vidi dijelove 4.5 i 4.8). U ovim slučajevima, potrebna je povremena kontrola elektrolita u serumu u odgovarajućim intervalima. Posebnu pažnju treba obratiti u slučaju primjene terapije u pacijenata sa srčanom ishemijom ili cerebrovaskularnom bolesti, jer veliki pad krvnog pritiska može izazvati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni incident. Kod hipertenzivnih pacijenata sa zatajenjem srca, sa ili bez povezane bubrežne insuficijencije, primjećena je simptomatska hipotenzija. Ovo se češće javlja kod pacijenata sa teškim srčanim zatajnjem, što se ogleda upotrebom visokih doza diuretika Henleove petlje, hiponatrijemijom i funkcionalnim zatajenjem bubrega. Kod ovakvih pacijenata terapiju je potrebno zaočeti pod medicinskim nadzorom i pacijente treba nadzirati prilikom svake prilagodme doze ANGIOTECA PLUS ili diuretika. Slične mjere opreza potrebne su kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnim oboljenjima kod kojih nagli pad krvnog pritiska može rezultirati infarktomiokarda ili cerebrovaskularnim incidentom.

U slučaju pojave hipotenzije, pacijenta treba poleći i ako je potrebno, dati mu intravensku infuziju normalnog rastvora soli. Prolazna hipotenzija nije kontra-indicirana za dalju primjenu lijeka, koja se može nastaviti obično bez ikakvih poteškoća nakon što je krvni protisak povišen volumnom ekspanzijom.

Kod pojedinih pacijenata sa zatajenjem srca, koji imaju normalan ili snižen krvni pritisak, primjena ANGIOTECA PLUS može dovesti do daljnjeg pada krvnog pritiska. Ovaj učinak je predvidiv i obično nije razlog za prekid terapije. Ako hipotenzija preraste u simptomatsku, može biti neophodno smanjenje doze i/ili prekid terapije diuretikom i/ili ANGIOTECOM PLUS.

Oštećena funkcija bubrega:

Prijavljena je pojava zatajenja bubrega povezana sa primjenom enalapрила, a obično se javlja kod pacijenata sa teškim oštećenjem srca ili već prisutnim oboljenjem bubrega, uključujući suženje bubrežnih arterija. Zatajenje bubrega povezano sa terapijom enalaprilom je obično reverzibilno ako se na vrijeme prepozna i pravilno tretira.

ANGIOTEC PLUS se ne bi trebao primjenjivati kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 80 ml/min i > 30 ml/min) ukoliko titracija doze enalapрила ne pokaže potrebu za dozom prisutnom u ovoj formulaciji (vidi dio 4.2).

U nekih pacijenata sa hipertenzijom, kojima prethodno nije utvrđeno postojanje bubrežnog oboljenja, pojavilo se prolazno manje povećanje uree u krvi i serumskog kreatinina kada se istovremeno daje enalapril sa diuretikom (vidi dio 4.4). Ako se ovo desi tokom terapije sa ANGIOTECOM PLUS, terapiju treba prekinuti. Ova situacija može ukazivati na mogućnost postojanja suženja bubrežnih arterija (vidi dio 4.4).

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoje dokazi da je istovremena upotreba ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjenje funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvojna blokada RAAS kroz kombinovano korištenje ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena se ne preporučuje (vidi dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se smatra da je uvođenje terapije dvojne blokade neophodno, ona bi se trebala sprovoditi isključivo pod nadzorom ljekara specijaliste uz često praćenje parametara bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija:

Kombinacija enalapрила sa niskim dozama diuretika ne može isključiti mogućnost pojave hiperkalijemije (vidi dio 4.4).

Litij:

Primjena litijuma u kombinaciji sa enalaprilom i diuretikom nije preporučljiva (vidi dio 4.5).

Laktoza:

ANGIOTEC PLUS sadrži male količine laktoze. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktoze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Upotreba u djece:

Sigurnost i efikasnost upotrebe kod djece nije ustanovljena.

Enalapril maleat/Suženje aorte / hipertrofična kardiomiopatija:

Kao kod ostalih vazodilatatora, ACE inhibitori se trebaju sa oprezom primjenjivati u pacijenata sa opstrukcijom protoka iz lijevog ventrikula i izbjegavati u slučajevima kardiološkog šoka i hemodinamički značajne opstrukcije.

Oštećenje funkcije bubrega:

Prijavljena je pojava zatajenja bubrega povezana sa primjenom enalapрила, a obično se javlja kod pacijenata sa teškim oštećenjem srca ili već prisutnim oboljenjem bubrega, uključujući suženje bubrežnih arterija. Zatajenje bubrega povezano sa terapijom enalaprilom je obično reverzibilno ako se na vrijeme prepozna i pravilno tretira (vidi dio 4.4).

Renovaskularna hipertenzija:

Postoji povećan rizik od pojave hipotenzije i bubrežne insuficijencije kod pacijenata sa bilateralnim suženjem bubrežnih arterija ili suženjem arterije jednog funkcionalnog bubrega koji primaju terapiju ACE inhibitorima. Može doći do gubitka bubrežne funkcije uz male promjene u serumskom kreatininu. Kod ovakvih pacijenata terapiju treba započeti pod stalnim medicinskim nadzorom, sa niskim dozama, uz opreznu titraciju doze i praćenje funkcije bubrega.

Pacijenti na hemodijalizi:

Upotreba enalapрила nije indicirana kod pacijenata na hemodijalizi zbog zatajenja bubrega. Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima koji su bili na hemodijalizi membranama visokog protoka zabilježene su anafilaktoidne reakcije. Kod tih pacijenata potrebno je razmotriti upotrebu drugačije vrste membrana za dijalizu ili upotrebu antihipertenziva neke druge skupine.

Transplantacija bubrega:

Nema iskustva sa primjenom enalapрила kod pacijenata koji su imali nedavnu transplantaciju bubrega. Zbog toga tretman enalaprilom nije preporučljiv.

Zatajenje jetre:

U rijetkim slučajevima ACE inhibitori su povezani sa sindromom koji započinje holestatskom žuticom ili hepatitismom i progredira do fulminantne nekroze jetre koja ponekad može

završiti letalnim ishodom. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima kod kojih se pojave simptomi žutice ili dođe do povišenih vrijednosti jetrenih enzima trebalo bi odmah prekinuti terapiju ACE inhibitorima, i takve pacijente na odgovarajući način nadzirati (vidi dio 4.4).

Neutropenija/agranulocitoza:

Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima zabilježeni su neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Kod pacijanata sa normalnom funkcijom bubrega i bez prisutnih drugih komplikacija, neutropenija se rijetko javlja. Enalapril se treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, kod pacijenata na terapiji imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom, ili kombinaciji pomenutih faktora, posebno u slučaju već postojećeg oštećenja bubrežne funkcije. Kod ovakvih pacijenata u pojedinim slučajevima je došlo do razvoja ozbiljnih infekcija koje nisu odgovorile na intenzivnu terapiju antibioticima. Ako se enalapril primjenjuje kod takvih pacijenata, potrebno je povremeno pratiti broj bijelih krvnih stanica, a pacijente upozoriti da se jave liječniku u slučaju pojave simptoma infekcije.

Hiperkalijemija:

Kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući enalapril, primjećene su povišene razine serumskog kalija. Faktori rizika za pojavu hiperkalijemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje funkcije bubrega, životnu dob (>70 godina), dijabetes mellitus, inter-kurentne događaje posebno dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primjenu kalij-štedećih diuretika (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), dodatke prehrani koji sadrže kalij te pacijenti koji uzimaju druge lijekove povezane sa pojavom povišenih razina kalija (npr. heparin). Upotreba dodataka prehrani koji sadrže kalij, kalij-štedećih diuretika ili soli kalija kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može dovesti do značajnog povišenja serumskih nivoa kalija. Hiperkalijemija može izazvati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Ako je istovremena upotreba enalapрила i nekog od spomenutih preparata neophodna, trebaju se primjenjivati sa izrazitim oprezom i uz čest nadzor nivoa serumskog kalija (vidi dijelove 4.4 i 4.5).

Hipoglikemija:

Dijabetičare na terapiji oralnim antidijabeticima ili inzulinom koji počinju terapiju ACE inhibitorima treba nadzirati radi mogućih simptoma pojave hipoglikemije, posebno tijekom prvog mjeseca kombinirane terapije (vidi dijelove 4.4 i 4.5).

Preosjetljivost/angioneurotski edem:

Zabilježeni su slučajevi angioneurotskog edema lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa u pacijenata tretiranih sa inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima, uključujući enalapril maleat. Ovo se može javiti bilo kad u vrijeme tretmana. U ovim slučajevima, terapiju enalapril maleatom treba odmah prekinuti a pacijenta treba pratiti sve do potpunog nestanka simptoma, prije no što ga se otpusti iz bolnice. Čak i u slučaju gdje se javi samo oticanje jezika i lica, bez respiratornih tegoba, pacijentima je potrebno dugotrajno promatranje jer liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima možda nije dovoljno.

Angioneurotski edem povezan sa edemom larinksa može biti fatalan. Pacijenti sa otokom jezika, glotisa ili larinksa mogu iskusiti opstrukciju dišnih puteva, treba što prije uključiti terapiju 1:1000 rastvora adrenalina subkutano (0.3 ml do 0.5 ml) i/ili mjere koje oslobađaju dišne puteve.

Pojava angioedema vezana za upotrebu ACE inhibitora je zabilježena u većem broju slučajeva u populaciji crnaca nego u ostalih rasa.

Pacijenti sa historijom angioneurotskog edema koji nije u vezi sa primjenom ACE-inhibitora mogu imati povećani rizik od angioneurotskog edema u slučaju primjene ACE-inhibitora (vidi dio 4.3).

Pacijenti koji primaju istodobnu terapiju inhibitorom ACE i mTOR (mammalian target of rapamicina) (npr. Temsirolimus, sirolimus, everolimus) mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema.

Pacijenti koji primaju istodobnu terapiju inhibitorom ACE i neprilisin (npr. Sakubitril, racecadotril) mogu imati povećan rizik od angioedema (vidjeti dio 4.5). Kombinacija enalapрила sa sakubitril / valsartan je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3). Sakubitril / valsartan ne smije se započeti prije 36 sati nakon uzimanja posljednje doze terapije enalaprilom. Ako se liječenje sakubitrilom / valsartanom prekine, terapija enalaprilom ne smije se započeti do 36 sati nakon posljednje doze sakubitril / valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije Hymenoptera-om:

U rijetkom slučajevima, kod pacijenata koji za vrijeme terapije ACE inhibitorima provode postupak desenzibilizacije otrovom hymenoptera-e mogu doživjeti po život opasne anafilaktoidne reakcije. Ovakve reakcije mogu se izbjeći privremenim prekidom terapije ACE inhibitorima neposredno prije svakog postupka desenzibilizacije.

Anafilaktoidna reakcija tijekom LDL-afereze:

Pacijenti koji uzimaju terapiju ACE inhibitorima, tokom afereze LDL lipoproteina male gustine sa dekstran sulfatom rijetko su iskusili po život opasnu anafilaktičku reakciju. Ove reakcije se mogu izbjeći privremenim prekidom terapije ACE inhibitorima prije postupka afereze.

Kašalj:

Zabilježeni su slučajevi kašlja vezani za upotrebu ACE inhibitora. Karakteristično je da je kašalj neproduktivan, uporan i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj inducirani ACE inhibitorima treba smatrati dijelom diferencijalne dijagnoze kašlja.

Operacije/anestezija:

Enalapril blokira nastanak angiotenzina II, te je stoga umanjena mogućnost pacijenata koji se podvrgavaju operativnim zahvatima ili anesteziji da kompenziraju hipotenziju nastalu zbog uoptrebe takvih preparata. Hipotenzija nastala zbog ovog mehanizma može se korigirati ekspanzijom volumena tjelesnih tekućina (vidi dio 4.5).

Trudnoća:

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati tijekom trudnoće. Ukoliko terapija ACE inhibitorima nije neophodna, pacijenticama koje planiraju trudnoću potrebno je umjesto ACE inhibitora uvesti terapiju antihipertenzivima koji imaju dobro uspostavljen sigurnosni profil u trudnoći. Nakon dijagnosticiranja trudnoće potrebno je odmah prekinuti terapiju ACE inhibitorima, i uvesti drugu alternativnu terapiju (vidi dijelove 4.3 i 4.6).

Etničke različitosti:

Kao što je slučaj i sa drugim inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, enalapril je manje djelotvoran u populaciji osoba crne rase, nego od ostalih rasa, vjerovatno zbog veće prevalencije stanja sniženog renina kod te populacije.

Hidrohlorotiazid

Oštećenje funkcije bubrega:

Tiazidni diuretici nisu odgovarajuća terapija za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega i nisu djelotvorni kod klirensa kreatinina 30 ml/min ili nižeg (npr. srednje jaka do jaka insuficijencija bubrega) (vidi dijelove 4.2 i 4.4).

ANGIOTEC PLUS se ne bi smio primjenjivati kod pacijenata sa insuficijencijom bubreg (klirens kreatinina ≤ 80 ml/min) sve dok titracija doze pojedinačnih komponenti lijeka ne pokaže potrebu za dozama prisutnim u kombinaciji.

Oboljenja jetre:

Tiazidi se moraju primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili uznapredovalim oboljenjem jetre, jer i male promjene balansa tekućine i elektrolita mogu dovesti do hepaticne kome (vidi dio 4.4).

Metabolički i endokrini učinci:

Terapija tiazidima može utjecati na toleranciju glukoze. Može biti potrebna prilagodna doza antidiijabetika, uključujući inzulin. Tiazidi mogu dovesti do sniženja razine serumskog natrija, magnezija i kalija.

Terapija tiazidima može imati utjecaj na povećanje razine holesterola i triglicerida, međutim pri dozi od 12,5 mg hidrohlorotiazida koja je sadržana u ANGIOTECU PLUS efekti su minimalni. U kliničkim studijama pri dozama hidrohlorotiazida od 6 mg nisu uočeni klinički značajni efekti na razinu glukoze, holesterola, triglicerida, natrija, magnezija ili kalija.

Tiazidi mogu sniziti lučenje kalcija urinom i posljedično dovesti do blagog porasta serumske razine kalcija bez poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Značajna hiperkalcemija može biti dokaz latentnog hiperparatiroidizma. Terapiju tiazidima treba prekinuti prije testiranja funkcije paratiroidne žlijezde.

Terapija tiazidima kod pojedinih pacijenata može precipitirati hiperuricemiju i/ili napadaje gihta. Ovaj efekat je dozno ovisan. Dodatno, enalapril može povisiti razinu urične kiseline u urinu i na taj način potaknuti hiperuricemični efekat hidrohlorotiazida.

Kao i kod svih pacijenata na terapiji diureticima, potrebno je povremeno određivanje razine serumskih elektrolita u odgovarajućim intervlima.

Tiazidi (uključujući hidrohlorotiazid) mogu izazvati disbalans tekućine i elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija i hipohloremička alkalozna). Simptomi koji upućuju na disbalans tekućine i elektrolita su kserostomija, žeđ, osjećaj slabosti, letargija, pospanost, uznemirenost, bolovi i grčevi u mišićima, zamor mišića, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina i povraćanje.

Iako se tijekom primjene tiazida može razviti hipokalijemija, istovremena terapija enalaprilom može umanjiti hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. Rizik za pojavu hipokalijemije je povećan kod pacijenata sa cirozom jetre, kod pacijenata sa brzom diurezom, kod pacijenata sa neadekvatnim oralnim unosom elektrolita i kod pacijenata na istovremenoj terapiji kortikosteroidima ili ACTH (vidi dio 4.5).

Tijekom toplog vremena može doći do hiponatrijemije kod edematoznih pacijenata. Nedostatak hlorida je obično blag i ne zahtjeva tretman.

Tiazidi mogu utjecati na povišeno izlučivanje magnezija putem urina, što može rezultirati hipomagnezijom.

Anti-doping testovi:

Hidrohlorotiazid sadržan u ovom lijeku može rezultirati pozitivnim analitičkim rezultatom na anti-doping testu.

Preosjetljivost:

Kod pacijenata koji primaju terapiju tiazidima, reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti sa ili bez prethodne istorije alergija i bronhalne astme. Tijekom primjene tiazida prijavljena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog lupusa eritematozusa.

Ne-melanomski rak kože

U dva epidemiološka ispitivanja utemeljena na danskom nacionalnom registru raka primijećen je povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) [karcinom bazalnih ćelija (BCC) i karcinom pločastih ćelija (SCC)] s povećanjem kumulativne doze hidroklorotiazida. Djelovanje fotosenzibilizacije hidroklorotiazida moglo bi djelovati kao mogući mehanizam za NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidroklorotiazid treba informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati ih da redovito provjeravaju kožu na bilo kakve nove lezije i odmah prijave sve sumnjive kožne ozljede. Moguće preventivne mjere poput ograničene izloženosti suncu i UV zracima i, u slučaju izlaganja, bolesnicima se trebaju savjetovati odgovarajuća zaštita kako bi se rizik od nastanka raka kože smanjio na minimum. Sumnjive kožne lezije trebaju se odmah ispitati, potencijalno uključujući histološke pretrage biopsije. Upotreba hidroklorotiazida možda će također trebati preispitati se kod pacijenata koji su imali prethodni NMSC. (Vidi također odjeljak 4.8).

4.5. Interakcije s ostalim lijekovima i drugi oblici interakcija Enalapril maleat - hidrohlorotiazid

Dvojnna blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Podaci kliničkih ispitivanja su pokazali da dvojnna blokada renin-angiotenzin-aldosteron-sistema (RAAS) kroz korištenje kombinacije ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena je povezana sa većom učestalosti nuspojava, kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) u odnosu na korištenje jednog RAAS-djeljućeg agenta (vidi dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Ostali antihipertenzivi:

Istovremena primjena može pojačati hipotenzivne učinke enalapрила i hidrohlorotiazida. Istovremena primjena sa nitroglicerinom i ostalim nitratima ili vazodilatatorima može dodatno sniziti krvni pritisak.

Litij:

Tijekom istovremen primjene litija i ACE inhibitora prijavljeni su reverzibilno povišenje serumskih koncentracija litija i toksičnost. Istovremena primjena tiazidnih diuretika može dovesti do daljnjeg povišenja koncentracije litija i povećati rizik od toksičnosti tijekom istovremene primjene litija i ACE inhibitora.

Upotreba ANGIOTECA PLUS istovremeno sa litijem nije preporučljiva, međutim ukoliko je ta kombinacija neophodna, potrebno je redovno pratiti serumske koncentracije litija (vidi dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2):

Nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitori) mogu umanjiti učinak diuretika i drugih antihipertenziva. Stoga antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II, ACE inhibitora ili diuretika može biti oslabljen istovremenom primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući selektivne COX-2 inhibitore.

Istovremena primjena NSAR (uključujući COX-2 inhibitore) i antagonista receptora angiotenzina II ili ACE inhibitora ispoljava aditivan učinak na povišenje razine serumskog kalija, što može rezultirati slabljenjem funkcije bubrega. Ovaj učinak je obično reverzibilan. U rijetkim slučajevima može doći do akutnog zatajenja bubrega, posebno kod pacijenata sa kompromitiranom funkcijom bubrega (kao što su osobe starije životne dobi ili pacijenti na terapij diureticima). Stoga ovu kombinaciju treba primjenivati s oprezom kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Enalapril maleat

Kalij štedeći diuretici ili dodatci prehrani sa kalijem:

ACE inhibitori dovode do pojačanog gubitka kalija izazvanog diureticima. Kalij štedeći diuretici (npr. spironolakton, eplerenon, triamterene ili amilorid), dodaci prehrani koji sadrže kalij ili soli koje sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povišenja vrijednosti serumskog kalija. Ukoliko je istovremena primjena neophodna zbog dijagnosticirane hipokalijemije, trebaju se primjenjivati sa oprezom i uz čestu provjeru nivoa kalija u serumu (vidi dio 4.4).

Diuretici (tiazidi ili diuretici henleove petlje):

Prethodna terapija visokim dozama diuretika može rezultirati sniženim volumenom tjelesnih tekućina i rizikom za pojavu hipotenzije prilikom uvođenja terapije enalaprilom (vidi dijelove 4.2 i 4.4). Hipotenzivni učinak se mož umanjiti prekidom terapije diureticima ili povećanim unosom tekućine ili soli.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци:

Istovremena primjena određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može rezultirati dodatnim sniženjem krvnog pritiska (vidi dio 4.4).

Preparati zlata:

Kod pacijenata koji primaju injekcije zlata (natrij aurotiomalat) istovremeno uz terapiju ACE inhibitorima (uključujući enalapril) u rijetkim slučajevima su prijavljene nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju).

Simpatomimetici:

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Mammalian target of Rapamycin (mTOR) inhibitors

Pacijenti koji uzimaju istodobnu terapiju mTOR inhibitorima (npr. Temsirolimus, sirolimus, everolimus) mogu imati povećan rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Nepriylisin inhibitori

Pacijenti koji primaju istodobnu terapiju inhibitorom ACE i neprilysinom (npr. Sakubitril, racecadotril) mogu imati povećan rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena enalapila sa sakubitril / valsartanom je kontraindicirana, jer istodobna inhibicija neprilysina i ACE može povećati rizik od angioedema. Sakubitril / valsartan ne smije se započeti prije 36 sati nakon uzimanja posljednje doze terapije enalaprilom. Terapija enalaprilom ne sme se započeti tek 36 sati nakon poslednje doze sakubitril / valsartana. (Pogledajte odjeljke 4.3 i 4.4).

Alkohol:

Alkohol pojačava hipotenzivni efekat ACE inhibitora.

Antidijabetici:

Epidemiološke studije sugeriraju da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetika (oralni hipoglikemici i inzulin) može izazvati povećano djelovanje na snižavanje glukoze u krvi sa rizikom od hipoglikemije. Pokazalo se da se ovaj fenomen pojavljuje tokom prvih sedmica kombiniranog tretmana i u pacijenata sa oštećenjem bubrega (vidi dio 4.8).

Acetil salicilna kiselina, trombolitici i β -blokatori:

Primjena enalapila istovremeno sa acetil salicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i β -blokatorima je sigurna.

Hidrohlorotiazid

Ne-depolarizirajući mišićni relaksanti:

Tiazidi mogu povećati odgovor na tubokurarin.

Alkohol, barbiturati ili opioidni analgetici:

Može doći do pojave ortostatske hipotenzije.

Antidijabetici (oralni ili inzulin):

Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika (vidi dio 4.8).

Holestiramin i kolestipol smole:

Apsorpcija hidrohlorotiazida je smanjena u prisustvu smola sa anionskom izmjenom. Jedna doza bilo holestiramina ili kolestipola vezuje hidrohlorotiazid i smanjuje njegovu apsorpciju iz gastrointestinalnog trakta za 85% i 43% redom.

Povišenje QT intervala (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol):

Postoji povećan rizika za pojavu torsades de pointes.

Glikozidi digitalisa:

Hipokalijemija može dovesti do reakcije preosjetljivosti ili pojačanog odgovora srca na toksične učinke digitalisa (npr. povišena ventrikularna iritabilnost).

Kortikosteroidi, ACTH:

Pojačano trošenje elektrolita, posebno hipokalijemija.

Diuretici koji dovode do povećanog gubitka kalija (npr. furosemid), karbenoksolon ili zloupotreba laksativa:

Hidrohlorotiazid može pojačati gubitak kalija i/ili magnezija.

Presorni amini (npr. Noradrenalin):

Moguć je smanjeni odgovor na presorne amine. (vidjeti dio 4.5)

Citostatici:

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje cistostatika putem bubrega te na taj način pojačati njihov mijelosupresivni učinak.

Upotreba u djece:

Studije koje prate interakcije su bile provedene samo kod odraslih osoba.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

ACE inhibitori:

Upotreba ACE inhibitora nije preporučljiva u prvom trimestru trudnoće (vidi dio 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindicirana u drugom i trećem trimestru trudnoće (vidi dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološka studija teratogenog učinka ACE inhibitora u prvom trimestru trudnoće nije pokazala jasne dokaze, međutim blago povećan rizik ne može biti isključen. Ukoliko nastavak terapije ACE inhibitorima nije neophodan, pacijenticama koje planiraju trudnoću preporučuje se prelazak na alternativnu terapiju sa antihipertenzivima koji su sigurni za primjenu u trudnoći.

Kada se dijagnosticira trudnoća, potrebno je odmah prekinuti terapiju ACE inhibitorima i uvesti odgovarajuću alternativnu terapiju.

Izloženost ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksične (umanjena funkcija burega, oligohidraminoza, zaostajanje u osifikaciji lubanje) i neonatalno toksične učinke (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidi dio 5.3). Majčinska oligohidramnioza, po svoj prilici predstavlja smanjenu fetalnu bubrežnu funkciju, koja može dovesti do kontraktura ekstremiteta, kraniofacijalne deformacije i razvoja hipoplastičnih pluća.

Ukoliko nakon drugog trimestra trudnoće dođe do izloženosti ACE inhibitorima, preporučuje se ultrazvučna provjera funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke primale ACE inhibitore treba nadzirati zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidi dijelove 4.3 i 4.4).

Hidrohlorotiazid:

Postoji samo ograničeno iskustvo sa upotrebom hidrohlorotiazida tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog trimestra. Studije na životinjama nisu dale dovoljno podataka. Hidrohlorotiazid prolazi placentalnu barijeru. Na osnovu farmakološkog mehanizma djelovanja, upotreba hidrohlorotiazid tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće može ugroziti perfuziju kroz fetoplacentalnu barijeru, te može imati fetalne i neonatalne efekte kao što su žutica, poremećen balans elektrolita i trombocitopenija.

Hidrohlorotiazid se ne smije primjenjivati za tretman gestacionog edema, gestacione hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od sniženog volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidrohlorotiazid se ne smije koristiti u tretmanu esencijalne hipertenzije kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima kada se ne može koristiti niti jedna druga terapija.

Dojenje

Enalapril:

Ograničeni podaci farmakokinetičkih studija pokazuju prisustvo izuzetno niskih koncentracija u mlijeku dojilja (vidi dio 5.2). Iako ove koncentracije prisutne u mlijeku nisu klinički značajne, upotreba ANGIOTECA PLUS u dojilja nije preporučljiva za prijevremeno rođenu djecu i u prvim sedmicama nakon poroda, zbog mogućih učinaka na kardiovaskularni sistem i bubrege, te zbog manjka kliničkog iskustva. U slučaju starije dojenčadi, upotreba ANGIOTECA PLUS kod dojilja može se razmotriti ukoliko je terapija neophodna, te je u tom slučaju dijete potrebno nadzirati radi moguće pojave neželjenih efekata.

Hidrohlorotiazid:

Hidrohlorotiazid se u malim količinama izlučuje u mlijeku. Tiazidi u visokim dozama izazivaju jaku diurezu, te posljedično mogu inhibitorno utjecati na lučenje mlijeka. Upotreba ANGIOTECA PLUS tijekom dojenja se ne preporučuje. Ukoliko je upotreba tijekom dojenja neophodna, potrebno je primjenjivati najniže djelotvorne doze.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

U slučaju upravljanja vozilima i mašinama treba uzeti u obzir da ANGIOTEC PLUS može izazvati vrtoglavicu i umor (vidjeti dio 4.8).

4.8. Neželjeni efekti

ANGIOTEC PLUS se obično dobro podnosi. U kliničkim studijama, neželjeni efekti su obično bili blagi i prolazni, i u većini slučajeva nije bio potreban prekid terapije.

Najčešći neželjeni efekti prijavljeni tokom kliničkih studija su glavobolja i kašalj.

Sljedeći neželjeni efekti su prijavljeni za ANGIOTEC PLUS, samo za enalapril ili samo za hidrohlorotiazid za vrijeme kliničkih studija ili nakon puštanja lijeka u promet.

Tablica 1. Neželjeni efekti ANGIOTEC PLUS tableta

Učestalost Organski sistem	Veoma česte (>1/10)	Česte (>1/100, <1/10)	Manje česte (>1/1000, <1/100)	Rijetke (>1/10000, <1/1000)	Veoma rijetke (<1/10000)	Nepoznata učestalost (učestalost se ne može procjeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sistema:			anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku anemiju)	neutropenija, snižene vrijednosti hemoglobina, snižene vrijednosti hematokrira, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, leukopenija, pancitopenija, limfadenopatija, autoimuna oboljenja		
Endokrini poremećaji						sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona
Poremećaji metabolizma i prehrane:		hipokalijemija, povišene vrijednosti holesterola, povišene vrijednosti triglicerida, hiperuricemija	hipoglikemija (vidi dio 4.4), hipomagnezija, giht**	vrijednosti glukoze u krvi	hiperkalcijemija	
Poremećaji nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji		glavobolja, depresija, sinkopa, promjene osjeta okusa	zbunjenost, pospanost, nesanica, nervoza, parestezija, vrtoglavica, smanjen libido**	uznemirujući snovi, poremećaj spavanja, pareza (zbog hipokalijemije)		
Poremećaji vida	zamagljen vid					
Poremećaji uha i labirinta			tinitus			

Poremećaji srca i krvožilnog sistema	vertoglavica	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, poremećaji srčanog ritma, angina pectoris, tahikardija	crvenilo, palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni incidenti, vjerovatno kao posljedica izrazite hipotenzije kod visoko rizičnih pacijenata (vidi dio 4.4)	Raynaud-ov fenomen		
Poremećaji disajnog sistema, gruda i sredogruda	kašalj	dispneja	rinoreja, upaljeno grlo i hrkanje, bronhospazam/astma	plućni infiltrati, respiratorni distres (uključujući upalu plućne ovojnice i plućni edem), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna upala pluća		
Gastro-intestinalni poremećaji	mučnina	proljevi, bolovi u trbuhu	ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, zatvor, anoreksija, želučane smetnje, suhoća usta, peptički ulkus, nadutost**	stomatitis/aftne i ulceracije usne šupljine, glositis	crijevni angioedem	
Poremećaji jetre i žuči				zatajenje jetre, nekroza jetre (sa mogućim fatalnim ishodom), hepatitis - hepatocelularni ili holestatski, žutica, holecistitis (posebno kod pacijenata sa već postojećom holelitijazom)		

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, preosjetljivost/angioneurotski edem (lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa) (vidi dio 4.4)	dijaforeza, pruritis, urtikarija, alopecija) multiformni eritem, Stevens-Johnson sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, purpura, kožni lupus eritematozus, pemfigus, eritroderma		Prijavljena je skupina više simptoma, koji mogu uključivati: groznicu, serozitis, vaskulitis, mialgiju/miozitis, artralgiju/artritis, pozitivne ANA testove, povišene vrijednosti ESR, eozinofilija i leukocitoza. Također se mogu javiti osip, fotoosjetljivost ili druge dermatološke manifestacije
Poremećaji mišićnog, koštanog tkiva i kostiju		grčevi u mišićima †	Artralgija**			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			disfunkcija bubrega, zatajenje bubrega, proteinurija	oligurija, crijevni nefritis		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			impotencija	ginekomastija		
Opšti poremećaji na mjestu primjene	astenija	bol u grudima, umor	osjećaj slabosti, groznica			
Laboratorijski nalazi		hiperkalijemija, povišene vrijednosti serumskog kreatinina	povišene vrijednosti uree u krvi, hiponatrijemija	povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti bilirubina		

• Stepenn učestalosti je u poređenju sa placebo i kontrolnim grupama u kliničkim studijama

** Samo sa dozama hidrohlorotiazida 12,5 mg i 25 mg.

† Učestalost grčeva u mišićima se odnosi na doze hidrohlorotiazida 12,5 mg i 25 mg, dok se učestalost nepoznatog događaja odnosi na doze od 6 mg hidrohlorotiazida.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

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

4.9. Predoziranje

Nema posebnih informacija o tretmanu slučajeva predoziranja sa ANGIOTECOM PLUS. Tretman je simptomatski i podržavajući. Terapija Angioteca plus se treba prekinuti i pacijenta pažljivo pratiti. Preporučene mjere uključuju primjenu emeze i aktivnog uglja, primjenu laksativa ako je od predoziranja prošlo kratko vrijeme, korekciju dehidracije, korekciju disbalansa elektrolita i hipertenzije po utvrđenim procedurama.

Enalapril maleat:

Najočitiji simptom predoziranja je hipotenzija koja se javlja nakon šest sati od ingestije tableta, istovremeno sa blokadom sistema renin-angiotenzin-aldosteron i stuporom. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu također uključivati cirkulatorni šok, poremećaj vrijednosti elektrolita, zatajanje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, uznemirenost i kašalj. Izvještaji navode, da je nakon ingestije 300 i 440 mg enalapril maleata nađen 100 i 200 puta viši nivo enalapрила u serumu nego nakon uzimanja terapijskih doza.

Pri predoziranju se preporučuje intravenska infuzija normalnog rastvora soli. Ako dođe do hipotenzija, pacijenta je potrebno postaviti u ležeći položaj. Ako je na raspolaganju, može biti od koristi infuzija angiotenzina II ili kateholamina. Ako je od predoziranja prošlo malo vremena, potrebno je poduzeti mjere za uklanjanje analapril maleata iz organizma (npr. emeza, ispiranje želuca, primjena absorbenata i natrijum sulfata). Enalapril maleat se iz opće cirkulacije može ukloniti hemodijalizom.(vidi dio 4.4). Terapija pacemakerom se preporučuje kod bradikardije otporne na terapiju. Potrebno je cijelo vrijeme pratiti vitalne znakove, razinu elektrolita u serumu i koncentraciju kreatinina).

Hidrohlorotiazid:

Najuobičajeniji simptomi su oni izazvani smanjenjem elektrolita (hipokalemija, hipohloremija, hiponatremija) i dehidracija koja je posljedica jake diureze. Ako je primijenjen i digitalis, hipokalemija može izazvati srčanu aritmiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska grupa: Enalapril sa diuretikom

ATC kod: C09 BA02.

Enalapril maleat:

Angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE) je peptidil dipeptidaza koja katalizira konverziju angiotenzina I u presornu supstancu angiotenzin II. Nakon apsorpcije, enalapril se hidrolizira u enalaprilat, koji inhibira ACE, što vodi povećanoj aktivnosti renina u plazmi (radi uklanjanja negativnog odgovora na oslobađanje renina) i smanjenja sekrecije aldosterona.

ACE je identičan kininazi II. Tako enalapril takođe može blokirati degradaciju bradikina, potencijalno vazodepresornog peptida. Ostaje da se razjasni uloga koju ovaj mehanizam igra u terapijskom efektu enalapрила. Vjeruje se da je mehanizam kojim enalapril snižava krvni pritisak primarno supresija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, koji igra glavnu ulogu u regulaciji pritiska. Tako je enalapril antihipertenziv i u hipertenzivnih pacijenata sa niskim reninom.

Enalapril maleat - hidrohlorotiazid:

Hidrohlorotiazid je diuretik i antihipertenziv koji povećava aktivnost plazmatskog renina. Mada je i enalapril sam antihipertenziv čak i u pacijenata sa niskom aktivnosti renina, istovremena primjena hidrohlorotiazida u ovih pacijenata vodi većem smanjenju krvnog pritiska.

Dvojnablokada

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

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

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

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

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija I bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Rak kože koji nije melanom

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških studija primijećena je kumulativna povezanost između hidroklorotiazida i NMSC ovisna o dozi. Jedno je istraživanje obuhvatilo populaciju koja se sastojala od 71.533 slučaja BCC-a i 8.629 slučajeva SCC-a podudarno je na 1.430.833 i 172.462 kontrole stanovništva. Visoka upotreba hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) povezana je 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. Primjećen je jasan kumulativni odnos reakcije na dozu i za BCC i SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usne (SCC) i izloženosti hidroklorotiazidu: 633 slučaja karcinoma usne bila su upoređena sa 63.067 kontrola populacije, koristeći strategiju uzorkovanja koja se postavlja na rizik. Pokazan je odnos kumulativne doze i odgovora sa prilagođenim ILI 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) povećavajući se na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu (~ 25.000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativna doza (~ 100.000 mg). (Vidi također odjeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija:

Oralni enalapril maleat se brzo apsorbuje, a maksimum koncentracije enalapрила u serumu se pojavljuje nakon jednog sata. Na osnovu pojave u urinu, obim apsorpcije enalapрила iz oralnog enalapril maleata je približno 60%. Nakon apsorpcije, oralni enalapril se brzo i u velikoj količini hidrolizira u enalaprilat, potentni inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima. Maksimum koncentracije u serumu enalaprilata se postiže 3 do 4 sata nakon oralne doze enalapril maleata. Glavne komponente u urinu su enalaprilat, sa oko 40% doze, i nepromijenjeni enalapril. Osim konverzije u enalaprilat, nema dokaza o značajnom metabolizmu enalapрила. Profil koncentracija u serumu enalaprilata pokazuje produženu terminalnu fazu, što je očigledno u vezi sa vezivanjem za ACE. U subjekata sa normalnom renalnom funkcijom, stalna koncentracija enalaprilata u serumu je postignuta četvrti dan nakon primjene enalapril maleata. Na apsorpciju oralnog enalapril maleata ne utiče prisustvo hrane u gastro-intestinalnom traktu. Nivo apsorpcije i hidroliza enalapрила su slične za različite doze u preporučenom terapijskom rasponu.

Distribucija:

Ispitivanja na psima ukazuju da enalapril slabo ili nikako prolazi kroz krvno-moždanu barijeru; enalaprilat ne prelazi u mozak. Enalapril prolazi placentalnu barijeru. Hidrohlorotiazid prolazi placentalnu ali ne krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija:

Izuzev konverzije u enalaprilat, nema dokaza o značajnom metabolizmu enalapрила. Hidrohlorotiazid se ne metabolizira ali se brzo eliminira preko bubrega.

Eliminacija:

Izlučivanje enalapрила je primarno putem bubrega. Glavne komponente u urinu su enalaprilat, sa oko 40% doze, i nepromijenjeni enalapril. Efektivni poluživot za akumulaciju enalaprilata nakon više doza oralnog enalapril maleata je 11 sati. Nakon praćenja nivoa hidrohlorotiazida u plazmi tokom 24 sata, primijećeno je da plazmatski poluživot varira između 5.6 i 14.8 sati. Hidrohlorotiazid se ne metabolizira ali se brzo eliminira kroz bubrege. Barem 61% oralne doze se eliminira nepromijenjeno za 24 sata. Hidrohlorotiazid se izlučuje nepromijenjen u urinu. Barem 61% lijeka se eliminira iz tijela tokom 24 sata.

Osobine u pacijentima:

Enalaprilat se može ukloniti iz opće cirkulacije hemodijalizom.

Dojenje:

Nakon jednokratne oralne doze od 20 mg u pet žena nakon poroda, srednja vršna koncentracija enalapрила u mlijeku je bila 1,7 µg/L (u rasponu od 0,54 do 5,9 µg/L) 4 do 6 sati nakon primjene. Prosječna vršna koncentracija enalaprilata bila je 1,7 µg/L (u rasponu od 1,2 do 2,3 µg/L); vršne koncentracije postignute su u različitim vremenima tokom perioda od 24 sata. Uzimajući u obzir podatke o vršnim koncentracijama u mlijeku, procjenjeni unos doze kod dojenčadi koja isključivo doje bio bi 0,16% doze koju prima majka na osnovu tjelesne mase. Žena koja je uzimala enalapril oralnim putem u dozi od 10 mg dnevnom, tijekom 11 mjeseci imala je vršni koncentraciju enalapрила u mlijeku 2 µg/L 4 sata nakon primjene i vršnu koncentraciju enalaprilata 0,75 µg/L otprilike 9 sati nakon uzimanja doze. Ukupna količina enalapрила i enalaprilata izmjerene u mlijeku tijekom 24 sata bila je 1,44 µg/L, odnosno 0,63 µg/L. Koncentracije enalaprilata u mlijeku 4 sata nakon jednokratne doze od 5 mg enalapрила kod jedne žene, odnosno 10 mg kod druge dvije žene bile su nemjerljive (<0,2 µg/L), dok nivo enalapрила nije određivan.

5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

Nema relevantnih informacija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Opis pomoćnih tvari

Laktoza monohidrat,
kukuruzni škrob,
5% mucilago kukuruznog škroba,
triglicerid stearinske kiseline (Dynasan 118),
mikrokristalna celuloza,

cink stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok trajanja

Tri godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanja

Čuvati na temperaturi ispod 25° C zaštićeno od svjetlosti..

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Kutije sa 30 tableta ANGIOTEC PLUS u PVC/Al folija blisteru (1 blister sa 30 tableta).

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka Nema posebnih mjera.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Farmavita d.o.o. Sarajevo,
Igmanska 5a, Vogošća, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka :

Farmavita d.o.o. Igmanska 5a, Vogošća, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Farmavita d.o.o Sarajevo
Igmanska 5a, Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

ANGIOTEC PLUS, 20 mg + 12,5 mg, tableta: 04-07.3-2-9102/19 od 07.09.2020.