

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Berlipril PLUS

10 mg+25 mg

tableta

enalapril, hidrohlorotiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži:

10 mg enalapril maleata i 25 mg hidrohlorotiazida.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

jedna tableta sadrži laktoza monohidrat 139,5 mg (

Za potpunu listu pomoćnih supstanci vidi dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete

Blijedo žućkaste, okrugle, bikonveksne tablete, sa ukošenim rubovima, i diobenom linijom sa jedne strane.

Diobena linija postoji samo radi mogućeg polovljenja zbog lakšeg gutanja, a ne radi podjele na dvije jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Berlipril PLUS je indikovano kod starijih osoba kod kojih krvni pritisak nije moguće adekvatno kontrolisati samo sa enalapril maleatom.

Ova fiksna doza takođe može zamijeniti kombinaciju 10 mg enalapril maleata i 25 mg hidrohlorotiazida kod pacijenata čije je stanje stabilizirano pojedinačnim aktivnim supstancama datim u istim dozama kao posebni lijekovi.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje:

Ova fiksna kombinacija doza nije pogodna za početnu terapiju.

Preporučuje se individualno podešavanje doze s pojedinačnim supstancama. Ako je to klinički opravdano, može se razmotriti direktan prelazak s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Uobičajeno doziranje Berliprila PLUS je 1 tableta dnevno.

Napomena:

Obzirom da može doći do prevelikog pada krvnog pritiska kod prelaska s monoterapije enalapril maleatom na kombinaciju Berlipril PLUS - naročito kod pacijenata s manjkom soli odnosno tečnosti (npr. nakon povraćanja, dijareje, prethodnog liječenja diureticima), teškom srčanom insuficijencijom, teškom ili bubrežnom hipertenzijom, takve pacijente treba pratiti u periodu od 8 sati.

Doziranje kod oslabljene bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 - 80 ml/min)

Kombinacija enalapril maleat/hidrohlorotiazid je kontraindicirana kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Berlipril PLUS se može koristiti kod pacijenata s klirensom kreatinina > 30 i <80 ml/min, ali tek nakon podešavanja doze pojedinačnih komponenti.

Preporučena početna doza enalapril maleata kao monoterapije za takve pacijente je 5-10 mg.

Stariji

Nisu primijećene posebne karakteristike u vezi sa starosnom dobi, s tim da treba obratiti pažnju na bubrežnu funkciju (vidi doziranje kod oslabljene bubrežne funkcije).

Pedijatrijska populacija

Berlipril PLUS se ne preporučuje djeci i adolescentima ispod 18 godina, zbog nepostojanja podataka o neškodljivosti i djelotvornosti. Nema dostupnih podataka

Način upotrebe

Berlipril PLUS se može uzimati nezavisno od obroka. Preporučena doza lijeka se treba uzimati sa dosta tečnosti u jutarnjim satima.

4.3. Kontraindikacije

- Hiperosjetljivost na aktivne supstance ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.
- Teško oštećena bubrežna funkcija (kliren kreatinina < 30 ml/min) i dijaliza
- Anurija
- Istorija angioedema povezanog sa prethodnom terapijom ACE inhibitorom
- Hereditarni ili idiopatski angioedem
- Hiperosjetljivost na ostale ACE inhibitore ili lijekove derivate sulfonamida
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Drugi ili treći trimester trudnoće (vidi dio 4.4. i 4.6.)

Istovremena upotreba Berliprila PLUS sa lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindicirana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenom funkcijom bubrega (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vidi dio 4.5 i 5.1)

Istovremena primjena sa terapijom sa sacubitrilom / valsartanom: Berlipril PLUS se ne smije započeti prije 36 sati nakon zadnje doze sacubitrila / valsartana (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Enalapril maleat - hidrohlorotiazid

Hipotenzijai i disbalans elektroliti/tečnost

Simptomatska hipotenzija se rijetko javlja kod hipertenzivnih pacijenata bez komplikacija. Kod pacijenata sa hipertenzijom, koji koriste Berlipril PLUS, veća je vjerovatnoća pojave simptomatske hipotenzije ako je pacijent hipovolemičan, npr. usljed terapije diureticima, režima ishrane sa ograničenim unosom soli, dijareje ili povraćanja (vidi dio 4.5. i 4.8.).

Kod ovih pacijenata je potrebno redovno pratiti vrijednosti serumskih elektrolita u odgovarajućim intervalima. Posebnu pažnju treba posvetiti pacijentima sa ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnim oboljenjem kod kojih preveliki pad krvnog pritiska može izazvati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult. Kod hipertenzivnih pacijenata sa zatajenjem srca, sa ili bez povezane insuficijencije bubrega, simptomatska hipotenzija se mora pažljivo pratiti.

Ako dođe do hipotenzije, pacijenta treba pognuti te, ako je potrebno, aplicirati mu infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzivna reakcija nije kontraindikacija za naredne doze koje se mogu davati kada se podigne krvni pritisak nakon ekspanzije volumena.

Oštećena bubrežna funkcija

Berlipril PLUS se ne treba primjenjivati kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (kliren kreatinina < 80 ml/min i > 30 ml/min) sve dok se titracijom enalaprila ne dobije potvrda da je doza pristuna u ovoj formulaciji potrebna (vidjeti dio 4.2).

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata bez vidljivih postojećih bolesti bubrega, može doći do povećanja vrijednosti uree i kreatinina u krvi, kada se enalapril primjenjivao u kombinaciji sa diuretikom (vidjeti: Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka, Enalapril maleat, Oštećena bubrežna funkcija; Hidrohlorotiazid, Oštećena bubrežna funkcija u dijelu 4.4). Ako se ovo dogodi, terapiju Berliprilom PLUS treba prekinuti. U ovakvim slučajevima se može povećati mogućnost pojave osnovne stenoze renalne arterije (vidi Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka, Enalapril maleat, Renovaskularna hipertenzija u dijelu 4.4).

Upotreba Berlipril PLUS u kombinaciji sa lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindicirana kod pacijenata sa diabetes mellitusom ili oštećenjem bubrežne funkcije (GFR < 60ml/min/1.73 m²) (vidjeti dio 4.3).

Hiperkalemija

U slučaju kombinovanja enalapрила i niske doze diuretika ne može se isključiti mogućnost pojave hiperkalemije (vidi Posebna upozorenja i mjere preza pri upotrebi lijeka, Enalapril maleat, serumski kalij u dijelu 4.4).

Litijum

Generalno kombinacija litijuma sa enalaprilom i diureticima se ne preporučuje (vidi dio 4.5).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu, te ga stoga ne smiju koristiti pacijenti koji boluju od rijetkog nasljednog oboljenja netolerancije na galaktozu, deficita "Lapp laktoze" ili glukoza-galaktoza malapsorpcije.

Enalapril maleat

Stenoza aorte /hipertrofična kardiomiopatija

Kao i ostale vazodilatatore, ACE inhibitore treba davati s oprezom pacijentima sa suženjem u izlaznom dijelu lijeve komore, a izbjegavati ih u slučajevima kardiogenog šoka i hemodinamski značajne opstrukcije.

Oštećenje bubrežne funkcije

U vezi sa enalaprilom zabilježena je i pojava bubrežne insuficijencije, i to uglavnom kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili oboljenjem bubrega, uključujući i stenozu bubrežne arterije. Ako se brzo prepozna i liječi na odgovarajući način, bubrežna insuficijencija povezana sa terapijom enalaprilom obično je reverzibilne prirode (vidi dio 4.2 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka, Enalapril maleat - hidrohlorotiazid, Oštećenje bubrežne funkcije; Hidrohlorotiazid, Oštećenje bubrežne funkcije u dijelu 4.4).

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega liječe ACE inhibitorima. Do gubitka bubrežne funkcije može doći i uz samo blage promjene nivoa kreatinina u serumu. Kod ovih pacijenata terapiju treba uvoditi uz medicinski nadzor i praćenje bubrežne funkcije.

Transplantacija bubrega

Ne postoje iskustva u pogledu primjene enalapрила kod pacijenata sa nedavno transplantiranim bubregom. Zbog toga, liječenje enalaprilom se ne preporučuje.

Pacijenti na hemodijalizi

Enalapril nije indiciran kod pacijenata koji su na dijalizi zbog oštećenja bubrega. Kod pacijenata na dijalizi membranama sa velikim protokom (npr. AN 69), koji su istovremeno liječeni ACE inhibitorom, zabilježene su anafilaktoidne reakcije. Kod takvih pacijenata treba razmotriti mogućnost primjene drugog tipa membrane za dijalizu ili druge klase antihipertenzivnog lijeka.

Insuficijencija jetre

ACE inhibitori veoma se rijetko dovode u vezu sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom ili hepatitisom i koji se razvija do fulminantne hepatičke nekroze, a ponekad i do smrti. Uzrok ovog sindroma nije do kraja razjašnjen. Ako se tokom primjene ACE inhibitora pojavi žutica ili povećana aktivnost enzima jetre, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, a bolesnika pažljivo pratiti i primijeniti odgovarajuće liječenje (vidi Posebna upozorenja i mjere preza pri upotrebi lijeka, Hidrohlorotiazid, Bolesti jetre u dijelu 4.4).

Neutropenija/agranulocitoza

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore zabilježene su i neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija te anemija. Kod pacijenata sa normalnim radom bubrega, kod kojih nema drugih komplikacija, neutropenija se rijetko javlja. Enalapril treba veoma oprezno koristiti kod pacijenata sa kolagenim oboljenjem krvnih sudova, kod pacijenata koji su na imunosupresivnoj terapiji, zatim na terapiji alopurinolom ili prokainamidom, te kod onih kod kojih je prisutna kombinacija ovih komplikacijskih faktora, naročito ako od ranije postoji oslabljena funkcija bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata razvila se i ozbiljna infekcija koja se u nekoliko slučajeva nije mogla suzbiti intenzivnom

terapijom antibioticima. Tokom primjene enalapрила kod ovih pacijenata treba povremeno kontrolisati broj leukocita i uputiti ih da prijave svaki znak infekcije.

Serumski kalij

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, kod bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega i / ili kod bolesnika koji uzimaju dodatke kalija (uključujući i zamjenske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili ko-trimoksazol (također poznat kao trimetoprim / sulfametoksazol), heparin, ciklosporin, a posebno antagonisti aldosterona ili angiotenzin blokatori receptora, može doći do hiperkalemije. Diuretici koji štede kalij, trimetoprim, ko-trimoksazol i kalijevi nadomjesci trebaju se koristiti s oprezom kod bolesnika koji primaju ACE inhibitore (za blokatore angiotenzinskih receptora vidjeti "Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) u ovom odjeljku).

Potrebno je pratiti nivo kalija u serumu i funkciju bubrega (vidjeti "Hiperkalemija", "Metabolički i endokrini učinci" i "Oštećenje bubrežne funkcije" u ovom odjeljku i poglavlju 4.5).

Drugi faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju

- dob (> 70 godina)
- šećerna bolest
- hipoaldosteronizma
- događaji koji se javljaju u međuvremenu, posebno dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza.

Hiperkalemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtonosne aritmije.

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

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

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

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Pacijenti sa dijabetesom

Dijabetičarima koji se liječe oralnim antidijabetičkim lijekovima ili insulinom, prilikom otpočinjanja terapije ACE inhibitorom, treba reći da pažljivo prate pojavu hipoglikemije, naročito tokom prvog mjeseca kombinovane upotrebe (vidi Posebna upozorenja i mjere preza pri upotrebi lijeka, Metabolički i endokrini efekti u dijelu 4.4. i dijelu 4.5).

Hipersenzitivnost/angioedem

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa zabilježen je kod pacijenata liječenih ACE inhibitorima, uključujući i enalapril maleat. Edem se može pojaviti bilo kada u toku terapije.

U takvim slučajevima treba odmah prekinuti terapiju Berliprilom PLUS, te uvesti odgovarajući nadzor kako bi se prije otpuštanja pacijenta s liječenja obezbijedilo kompletno povlačenje simptoma. Čak i u slučajevima kada se pojavi samo oticanje jezika, bez respiratornih problema, može biti potreban produžen nadzor nad pacijentom, jer je moguće da liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima neće biti dovoljno.

Veoma rijetko su zabilježeni fatalni ishodi prouzrokovani angioedemom povezanim sa edemom larinksa ili jezika. Kod nekih pacijenata sa edemom koji zahvata jezik, glotis ili larinks može doći do opstrukcije disajnih puteva, pogotovo kod onih pacijenata kod kojih je u prošlosti na disajnim putevima obavljena neka vrsta hirurške intervencije. U tom slučaju treba odmah uvesti odgovarajuću terapiju koja može uključivati davanje rastvora epinefrina supkutano u odnosu 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/ili što prije primijeniti mjere koje obezbjeđuju prohodnost disajnih puteva.

Kod pacijenata crne rase koji su dobijali ACE inhibitore zabilježena je veća incidenca angioedema u poređenju sa pacijentima drugih rasa.

Međutim, općenito se čini da pacijenti crne rase imaju povećan rizik nastanka angioedema.

I kod pacijenata sa istorijatom angioedema koji nije bio povezan sa terapijom ACE inhibitorima, u toku terapije ACE inhibitorima postoji veći rizik od pojave angioedema (vidi dio 4.3.).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom / valsartanom kontraindicirana je zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sa sakubitrilom / valsartanom ne smije se započeti prije 36 sati nakon posljednje doze lijeka Berlipril PLUS. Liječenje lijekom Berlipril PLUS ne smije se započeti prije 36 sati nakon zadnje doze sakubitrila / valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istovremena primjena ACE inhibitora s racecadotrilom, inhibitorima mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje disajbnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez pri pokretanju racecadotrila, inhibitora mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) i vildagliptina kod bolesnika koji već uzimaju ACE inhibitor.

Utvrđen je povećani rizik za angioedem za istovremenu primjenu ACE inhibitora s Alteplazom (trombolitička terapija).

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera

Kod pacijenata koji su primaju terapiju ACE inhibitorima tokom desenzibilizacije na otrov himenoptera rijetko se javljaju anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ovakve reakcije se izbjegavaju tako što se terapija ACE inhibitorom privremeno prekida prije svake desenzibilizacije.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore za vrijeme afereze lipoproteina niske gustine (LDL) dekstransulfatom, rijetko se javljaju anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ovakve reakcije se izbjegavaju tako što se terapija ACE inhibitorom privremeno prekida prije svake afereze.

Kašalj

Tokom primjene ACE inhibitora zabilježeni su slučajevi pojave kašlja. Obično se radi o neproduktivnom kašlju koji nestaje nakon prekida terapije. Kašalj uzrokovan primjenom ACE inhibitora mora se uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Hirurške intervencije/anestezija

Enalapril blokira stvaranje angiotenzina II i time umanjuje sposobnost pacijenata podvrgnutih hirurškim intervencijama ili anesteziji sa lijekovima koji izazivaju hipotenziju za komezaciju putem renina-angiotenzin sistema. Hipotenzija koja nastaje kao rezultat ovog mehanizma se može korigovati nadoknadom volumena (vidi dio 4.5).

Trudnoća

ACE inhibitore ne treba koristiti tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentice koje planiraju trudnoću trebaju koristiti alternativne antihipertenzivne terapije koje imaju utvrđen sigurnosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju (vidi dio 4.3. i 4.6.).

Etničke razlike

Kao i drugi ACE inhibitori, i enalapril je manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod crne populacije nego kod drugih populacija, vjerovatno zato što kod crne hipertenzivne populacije prevladava stanje niskog nivoa renina.

Hidrohlorotiazid

Poremećaj bubrežne funkcije

Tiazidi nisu adekvatni diuretici za primjenu kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega i nisu efikasni kod pacijenata sa klirensom kreatinina ≤ 30 ml/min (umjerena do teška bubrežna insuficijencija) (vidi 4.2. Posebna upozorenja i mjere preza pri upotrebi lijeka; Enalapril maleat-hidrohlorotiazid, Poremećaj bubrežne funkcije; Enalapril maleat, Poremećaj bubrežne funkcije u dijelu 4.4.).

Oboljenje jetre

Tiazide treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre, jer male promjene u ravnoteži vode i elektrolita mogu dovesti do hepatičke kome (vidi Posebna upozorenja i mjere preza pri upotrebi lijeka; Enalapril maleat, Oštećenje jetre u dijelu 4.4).

Metabolički i endokrini efekti

Terapija tiazidima može poremetiti toleranciju na glukozu. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika uključujući insulin (vidi Posebna upozorenja i mjere preza pri upotrebi lijeka, Enalapril maleat, Pacijenti sa dijabetesom u dijelu 4.4).

Porast nivoa holesterola i triglicerida može biti povezan sa primjenom tiazidnih diuretika.

Terapija tiazidnim diureticima može precipitirati pojavu hiperurikemije i/ili gihta kod nekih pacijenata. Izgleda da je ova pojava hiperurikemije povezana sa primjenjenom dozom. Dodatno, enalapril može uzrokovati povećanje vrijednosti mokraćne kiseline i na taj način umanjiti hipoureemični učinak hidrohlorotiazida.

Kao i kod svakog pacijenta na terapiji diureticima, u određenim intervalima je potrebno pratiti nivo elektrolita u serumu.

Tiazidi, uključujući i hidrohlorotiazid, mogu izazvati poremećaj tečnosti ili elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipohloremična alkalozia). Simptomi ovog poremećaja su kserostomija, žeđ, slabost, letargija, somnolencija, uznemirenost, bolovi i grčevi u mišićima, zamor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina i povraćanje.

Iako se hipokalemija može razviti tokom terapije tiazidima, istovremena primjena enalapрила može smanjiti hipokalemiju izazvanu diureticima. Najveći rizik od pojave hipokalemije je kod pacijenata sa cirozom jetre, sa povećanom diurezom, sa neadekvatnim oralnim unosom elektrolita i kod onih koji su na terapiji kortikosteroidima ili ACTH (vidi dio 4.5.).

Hiponatremija može se javiti kod pacijenata sa edemima pri toplom vremenu. Deficit hlorida je uglavnom blag i obično ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti urinarnu ekskreciju kalcijuma, što može izazvati intermitentno i blago povećanje nivoa kalcijuma u serumu ako nema poznatih poremećaja metabolizma kalcijuma. Izraženija hiperkalcemija može ukazati na latentni hiperparatiroidizam. Terapiju tiazidima treba prekinuti prije testova na paratiroidnu funkciju.

Tiazidi mogu povećati urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može izazvati hipomagnezemiju.

Anti-doping test

Hidrohlorotiazid iz ovog lijeka može dati pozitivan rezultat pri anti-doping testiranju.

Hipersenzitivnost

Kod pacijenata koji primaju thiazide reakcije preosjetljivosti se mogu javiti bez obzira na prethodno postojanje alergije ili bronhijalne astme. Prijavljena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog lupusa eritematozusa prilikom upotrebe tiazida.

Akutni glaukom kod zatvaranja kuta

Hidrohlorotiazid, sulfonamidi, povezan je sa indiosikratskom reakcijom koja je rezultirala kratkotrajnom kratkovidnošću i akutnim zatvaranjem glaucoma. Simptomi uključuju akutni početak smanjenja vidne oštine ili očne boli i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do sedmice od početka liječenja. Neliječeni akutni glaukom može dovesti do trajnog gubitka vida.

Primarni tretman je prekinuti upotrebu hidrohlorotiazida što je prije moguće.

Treba uzeti u obzir brz medicinski ili kirurški tretman ako intraokularni pritisak ostane nekontrolisan. Riziko faktori za razvoj akutnog glaucoma može uključivati istoriju razvoja alergije kod primjene sulfonamide ili penicilina.

Nemelanomski tumor kože

Povećan rizik od nemelanomskog tumora kože (NMSC) [karcinom bazalnih ćelija (BCC) i karcinom pločastih ćelija (SCC)] uz povećanu kumulativnu dozu hidrohlorotiazida (HCTZ) primijećen je u dvije epidemiološke studije provedene na osnovu Danskog nacionalnog registra za karcinome. Fotosensitizirajući efekti HCTZ-a bi mogli djelovati kao mogući mehanizam za NMSC.

Pacijente koji uzimaju HCTZ treba upoznati sa rizikom od NMSC-a i posavjetovati ih da redovno provjeravaju da li su im se na koži pojavile neke nove suspektne lezije, koje odmah treba prijaviti. Pacijente takođe treba posavjetovati u vezi sa mogućim preventivnim mjerama, kao što je ograničeno izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama te, ako je došlo do takvog izlaganja, mjerama adekvatne zaštite radi maksimalnog smanjivanja rizika od nastanka tumora kože. Suspektne lezije na koži treba odmah pregledati, a eventualno treba izvršiti i histološki pregled biopsije. Primjenu HCTZ-a treba ponovo razmotriti kod pacijenata koji su imali predhodni NMSC (također vidjeti dio 4..8)

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Enalapril maleat/hidrohlorotiazid

Drugi antihipertenzivi

Istovremena primjena ovih lijekova može povećati hipotenzivno djelovanje enalapрила i hidrohlorotiazida. Istovremena primjena sa nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima, može dodatno smanjiti krvni pritisak.

Litijum

Prilikom istovremene primjene litijuma i ACE inhibitora prijavljeno je reverzibilno povećanje koncentracije serumskog litijuma i toksičnost. Istovremena primjena tiazidnih diuretika može dodatno povećati nivo litijuma i povećati rizik od toksičnosti litijuma sa ACE inhibitorima. Upotreba Berliprila PLUS sa litijumom se ne preporučuje, ali ako je ova kombinacija potrebna, neophodno je pažljivo praćenje serumskog nivoa litijuma (vidi dio 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)

Dugotrajna primjena NSAIL može smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora ili može smanjiti diuretske, natriuretske i antihipertenzivne efekte diuretika. Istovremena primjena NSAIL (uključujući COX-2 inhibitore) i antagonist angiotenzin II receptora ili ACE inhibitora aditivno djeluju na povećavanje koncentracije kalijuma u serumu, što može izazvati slabljenje funkcije bubrega. Ove pojave su obično reverzibilne prirode. Rijetko se može javiti akutna bubrežna insuficijencija, naročito kod pacijenata kod kojih je bubrežna funkcija ugrožena (kao što su stari ili hipovolemični pacijenti, uključujući i pacijente na terapiji diureticima).

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih dejstava kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju sa primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidi dio 4.3, 4.4. i 5.1).

Enalapril maleat

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom / valsartanom kontraindicirana je jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istovremena primjena ACE inhibitora s racecadotrilom, inhibitorima mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin može dovesti do povećanog rizika za angioedem (vidjeti dio 4.4).

Diuretici koji čuvaju kalijum, preparati za nadoknađivanje kalijuma ili zamjenske soli sa kalijumom

Iako kalij u serumu obično ostaje u normalnim granicama, kod nekih bolesnika liječenih enalaprilom može doći do hiperkalemije. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid) kalijevi nadomjesci ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu dovesti do značajnog povećanja serumskog kalija. Treba paziti i kada se Berlipril PLUS primjenjuje zajedno s drugim tvarima koje povećavaju serumski kalij, kao što su trimetoprim i ko-trimoksazol (trimetoprim / sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Stoga se ne preporuča kombinacija Berlipril PLUS s gore spomenutim lijekovima. Ako je indicirana istodobna primjena, treba ih koristiti s oprezom i čestim praćenjem razine kalija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Ciklosporin

Tokom istodobne primjene ACE inhibitora s ciklosporinom može se pojaviti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje kalija u serumu.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora s heparinom može se pojaviti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje kalija u serumu

Diuretici (tiazidni ili diuretici Henleove petlje)

Ranija terapija visokim dozama diuretika može dovesti do pada volumena i rizika od hipotenzije prilikom započinjanja terapije enalaprilom (vidi dio 4.2 i 4.4). Hipotenzivna dejstva mogu se umanjiti prekidom terapije diuretikom, povećanjem volumena ili unosa soli.

Thrombolitici

Povećan rizik angioedema je zabilježen kod bolesnika koji su uzimali alteplase zajedno sa ACE inhibitorima uključujući enalapril (vidjeti dio 4.4).

Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestestici/narkotici

Istovremena primjena određenih anestetičkih lijekova, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može izazvati još veće sniženje krvnog pritiska (vidi dio 4.4).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Antidijabetici

Rezultati epidemioloških studija pokazuju da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (insulina, oralnih antidijabetika) može uzrokovati veće sniženje koncentracije glukoze u krvi uz rizik pojave hipoglikemije. Ovaj fenomen se češće javlja tokom prvih sedmica kombinovane terapije i to kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega (vidi 4.8.).

Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Acetilsalicilna kiselina, i β -blokatori

Enalapril se bezbjedno može primjenjivati istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i β -blokatorima.

Zlato

Rijetko su bile zabilježene i nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučnina, povraćanje i hipotenzija) kod pacijenata na terapiji injekcijama zlata (natrijum-aurotiomalat) i istovremenoj terapiji ACE inhibitorima, uključujući i enalapril.

Hidrohlorotiazid

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi

Tiazidi mogu povećati sposobnost odgovora na tubokurarin.

Alkohol, barbiturati ili opioidni analgetici

Može doći do pojačanja ortostatske hipotenzije.

Antidijabetici (oralni preparati i insulin)

Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika (vidi dio 4.8).

Metformin

Metformin se mora davati sa oprezom zbog rizika nastajanja laktatne acidoze izazvane mogućim zatajivanjem funkcije bubrega povezanim sa hidrohlorotiazidom.

Holestiramni i holestipolne smole

U prisustvu anionskih izmjenjivačkih smola apsorpcija hidrohlorotiazida je umanjena. Pojedinačne doze holestiramina ili holestipolnih smola vežu hidrohlorotiazid i smanjuju apsorpciju iz gastrointestinalnog trakta i do 85, odnosno 43 posto.

Preparati koji povećavaju QT interval (npr. Kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Povećan rizik od *Torsades de pointes*.

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija može senzibilizirati ili pojačati odgovor srca na toksično djelovanje digitalisa (npr. povećana razdražljivost srčane komore).

Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B (parenteralno)

Intenzivan gubitak elektrolita, naročito hipokalemija.

Kaljum-štedeći diuretici (npr. Furosemid) karbenoksolon ili zloupotreba laksativa

Hidrohlorotiazid može pojačati gubitak kalijuma i/ili magnezijuma.

Presorni amini (npr. noradrenalin)

Djelovanje presornih amina može biti umanjeno.

Kalcijumove soli

Može doći do porasta nivoa kalcijuma u serumu usljed smanjenog izlučivanja kada se kalcijumove soli primjenjuju istovremeno sa tiazidnim diureticima.

Imunosupresori, sistemski kortikoidi, prokainamid

Smanjanje broja leukocita, leukopenija.

Citostatici (npr. ciklofosamid, fluorouracil, metotreksat)

Tiazidi mogu smanjiti renalno ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihovo mijelosupresivno djelovanje.

Lijekovi protiv gihta (npr. alopurinol, benzbromaron)

Može biti potrebno povećanje doze lijekova protiv gihta, budući da hidrohlorotiazid može povećati nivo mokraćne kiseline.

Klinička hemija

Hidrohlorotiazid može uticati na dijagnostiku testa za bentiromid. Tiazidi mogu smanjiti nivoe PBI (joda vezanog na proteine) u serumu bez znakova poremećaja tiroidne žlijezde.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

ACE inhibitori

Ne preporučuje se upotreba ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće (vidi dio 4.4.). Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidi dio 4.3 i 4.4). Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili konačni, međutim ne može se isključiti malo povećanje rizika. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentice koje planiraju trudnoću trebaju koristiti alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbjednosni

profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se potvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je potrebno treba započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da toksična dejstva na fetus (oslabljena renalna funkcija, oligohidroamnion, usporena osifikacija lobanje) i na novorođenčad (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) mogu biti rezultat izloženosti terapiji ACE inhibitorima u drugom i trećem trimestru trudnoće (vidi dio 5.3.).

Matični oligohydramnios, koji vjerojatno predstavljaju smanjenu funkciju bubrega u fetusu, mogu dovesti do kontraktura ekstremiteta, kraniofacijalnih deformacija i hipoplastičnog razvoja pluća.

Ako je do izloženosti ACE inhibitorima došlo nakon drugog trimestra trudnoće, renalnu funkciju i okoštavanje lobanje treba provjeriti ultrazvukom. Novorođenčad čije su majke koristile ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (vidi dio 4.3 i 4.4).

Hidrohlorotiazid

Iskustvo sa primjenom hidrohlorotiazida za vrijeme trudnoće, naročito u toku prvog trimestra, je oskudno. Studije na životinjama su u tom smislu nedovoljne.

Hidrohlorotiazid prolazi kroz placentu. S obzirom na farmakološki mehanizam djelovanja hidrohlorotiazida, njegova primjena tokom drugog i trećeg trimestra može kompromitirati fetoplacentarnu perfuziju i uzrokovati fetalne i neonatalne efekte poput žutice, poremećaja elektrolita i trombocitopenije.

Hidrohlorotiazid se ne bi trebao koristiti kod gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i hipoperfuzije posteljice, a bez povoljnog učinka na tok bolesti.

Hidrohlorotiazid se ne treba koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima kada nije moguće primijeniti nijednu drugu terapiju.

Dojenje

Enalapril

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju veoma malu koncentraciju u majčinom mlijeku (vidi dio 5.2.). Iako se čini da su ove koncentracije klinički beznačajne, ne preporučuje se upotreba enalapрила kod majki koje doje prerano rođene bebe i bebe tokom prvih nekoliko nedelja nakon porođaja, zbog pretpostavljenog rizika od dejstva na kardiovaskularni sistem i bubrege i zbog nedovoljnog kliničkog iskustva. U slučaju starijih beba može se razmotriti upotreba enalapрила kod majki koje doje ako je ova terapija neophodna za majku, a dijete treba pratiti radi pojave bilo kojeg neželjenog dejstva.

Hidrohlorotiazid

Hidrohlorotiazid se u majčino mlijeko luči u malim količinama. Visoke doze tiazida koje izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati laktaciju.

Ne preporučuje se primjena lijeka Berlipril PLUS za vrijeme dojenja. Ako se lijek Berlipril PLUS koristi za vrijeme dojenja, doze trebaju biti što je moguće manje.

Plodnost

Za lijek Berlipril PLUS nisu rađene studije o uticaju na plodnost kod žena.

Enalapril

Studije o toksičnosti po reproduktivne organe ukazuju na to da enalapril ne utiče na plodnost i reproduktivne organe kod pacova.

Hidrohlorotiazid

U sklopu studija o toksičnosti po reproduktivne organe, hidrohlorotiazid nije imao nikakva relevantna neželjena dejstva na plodnost miševa i pacova bilo kojeg pola.

4.7. Uticaj na sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rada na mašinama

Prilikom upravljanja vozilima ili rada sa mašinama treba imati na umu da se povremeno mogu pojaviti vrtoglavica ili umor (vidi dio 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena djesta prijavljena na Berlipril PLUS, sam enalapril ili sam hidrohlorotiazid u toku kliničkih studija ili nakon stavljanja lijeka u promet uključuju:

[Veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); veoma rijetko ($< 1/10.000$) nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)]

Infekcija i infestacije

Rijetko: upala pljuvačnih žljezda

Neoplazme benigne, maligne i neodređene (uklj. ciste i polipe):

Učestalost nepoznata: Nemelanomski tumor kože (karcinom bazalnih ćelija i karcinom pločastih ćelija)

Poremećaji u krvi i limfnom sistemu:

Manje često: anemija (uključujući aplastičnu anemiju i hemolitičku anemiju),

Rijetko: neutropenija, smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija koštane srži, leukopenija, pancitopenija, limfadenopatija, autoimuna oboljenja.

Poremećaji endokrinog sistema:

Nepoznato: sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH).

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Često: hipokalemija, povećanje nivoa holesterola, povećanje nivoa triglicerida, hiperurikemija

Manje često: hipoglikemija (vidi dio 4.4), hipomagnezemija, giht.

Rijetko: povećanje nivoa glukoze u krvi, glikozurija

Veoma rijetko: metabolička alkalozna, hiperkalcemija (vidjeti dio 4.4)

Nervni sistem i psihijatrijski poremećaji:

Često: glavobolja, depresija, sinkopa, promjena u osjećaju okusa

Nepoznato: konfuzija, pospanost, nesanica, nervoza, parastezija, vertigo, smanjenje libida

Rijetko: neuobičajeni snovi, poremećaji sna, pareza (zbog hipokalemije).

Poremećaji čula vida:

Veoma često: zamagljen vid

Manje često: ksantopsija

Nepoznato: akutni glaukom zatvorenog kuta

Poremećaj uha i centra za ravnotežu:

Manje često: tinitus.

Poremećaji srca i vaskularni poremećaji:

Veoma često: vrtoglavica.

Često: hipotenzija, ortostatska hipotenzija, poremećaj ritma srca, angina pectoris, tahikardija.

Manje često: crvenilo lica, palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzulit, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (vidi dio 4.4).

Rijetko: Rejnoov fenomen, nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)

Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji:

Veoma često: kašalj.

Često: dispneja.

Manje često: rinoreja, bol u grlu i promuklost, bronhospazam/astma.

Rijetko: plućni infiltrati, bolest hijalinih membrana (uključujući pneumonitis i pulmonarni edem), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija.

Poremećaji gastrointestinalnog trakta:

Veoma često: mučnina.

Često: dijareja, bolovi u stomaku,

Manje često: ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, opstipacija, anoreksija, iritacija želuca, suha usta, peptički ulkus, flatulencija.

Rijetko: stomatitis/aftozne ulceracije, glositis.

Veoma rijetko: intestinalni angioedem.

Hepatobilijarni poremećaji:

Rijetko: insuficijencija jetre, nekroza jetre (može biti fatalna), hepatitis - hepatocelularni ili holestatski hepatitis, žutica, holecistitis (naročito kod pacijenata sa prethodnom holelitijazom).

Poremećaji kože i supkutanog tkiva:

Često: osip (egzantem), preosjetljivost/angioedem: zabilježen je a angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidi dio 4.4).

Manje često: prekomjerno znojenje, pruritus, urtikarija, alopecija, reakcija fotosenzibilnosti

Rijetko: multiformni eritem, Stivens-Džonsonov sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermna nekroliza, purpura, kožni eritematozni lupus i slične reakcije, pemfigus, eritrodermija, anafilaktične reakcije.

Zabilježen je kompleks simptoma koji može obuhvatati samo pojedine ili sve navedene simptome: groznica, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgijska/artritis, pozitivna ANA, povećana sedimentacija eritrocita, eozinofilija, leukocitoza, osip, preosjetljivost na svjetlo ili drugi simptomi na koži.

Poremećaji muskuloskeletnog, vezivnog i koštanog tkiva:

Često: grč mišića.

Manje često: artralgijska.

Poremećaji na bubrezima i urinarnom traktu:

Manje često: bubrežna disfunkcija, bubrežna insuficijencija, proteinurija.

Rijetko: oligurija, intersticijski nefritis.

Poremećaji u reproduktivnom sistemu i grudima:

Manje često: impotencija.

Rijetko: ginekomastija.

Opšti poremećaji i stanje na mjestu primjene:

Veoma često: astenija.

Često: zbol u grudima, umor

Manje često: slabost, groznica.

Laboratorijska ispitivanja:

Često: hiperkalemija, povećanje kreatinina u serumu.

Povremeno: povećanje uree u krvi, hiponatremija.

Rijetko: povećanje enzima jetre, povećanje bilirubina u serumu.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nemelanomski tumor kože: Na osnovu raspoloživih podataka iz epidemioloških studija primijećena je veza između HCTZ-a i NMSC-a koja zavisi od kumulativnih doza (takode vidi odjeljke 4.4i 5.1)

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema konkretnih podataka o tretmanu kod predoziranja lijekom Berlipril PLUS. Liječenje je simptomatskog i suportivnog karaktera. Terapiju lijekom Berlipril PLUS treba prekinuti a stanje pacijenta pažljivo pratiti. Među predložene mjere spadaju uvođenje emeze, primjena aktivnog uglja, zatim laksativa kod nedavnog unosa, te korekcija dehidracije, poremećene ravnoteže elektrolita te hipotenzije, i to već ustanovljenim postupcima.

Enalapril maleat

Najizraženije karakteristike predoziranja koje su do sada zabilježene su izražena hipotenzija, koja nastaje oko šest sati nakon unosa tableta i praćena je blokadom reninangiotenzinskog sistema i stuporom. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu biti cirkulacijski šok, poremećaji elektrolita, insuficijencija bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, vrtoglavica, anksioznost i kašalj.

Zabilježena je koncentracija enalaprilata u serumu koja je bila 100 i 200 puta veća od uobičajene koncentracije obično zabilježene nakon terapijskih doza, nakon unosa 300 mg odnosno 440 mg enalapril maleata.

Preporučena terapija u slučaju predoziranja je intravenska infuzija fiziološkog rastvora. U slučaju hipotenzije preporučuje se postavljanje pacijenta u šok položaj. Ako je dostupna, može se razmotriti i terapija infuzijom angiotenzina II odnosno mogu se razmotriti i intravenski kateholamini. Ako je nedavno unijet, trebalo bi preduzeti mjere za eliminisanje enalapril maleata (npr. emeza, lavaža želuca, primjena apsorbenata i natrijum-sulfata). Enalaprilat se može odstraniti iz krvotoka hemodijalizom (vidi dio 4.4). Pejsmejker je indikovani za bradikardiju koja ne reaguje na terapiju. Neprekidno treba pratiti vitalne parametre i koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

Hidrohlorotiazid

Primijećeni znaci i simptomi najčešće su bili izazvani nedostatkom elektrolita (hipokalemija, hipohloremija, hiponatremija) i dehidracijom usljed pretjerane diureze. Ako se primjenjuje i digitalis, hipokalemija može još više naglasiti srčane aritmije.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ACE inhibitori i diuretici, enalapril i diuretici

ATC kod: C09BA02

Berlipril PLUS je kombinacija ACE inhibitora, enalaprila, i antihipertenzivnog diuretika, hidrohlorotiazida.

Enalapril maleat

Enalapril maleat je maleatska so enalaprila, derivat dvije aminokiseline, L-alanina i L-prolina. Angiotenzin konvertujući enzim (ACE) je peptidil dipeptidaze koji katalizuje konverziju angiotenzina I u presorsku supstancu angiotenzin II. Nakon resorpcije, enalapril se hidrolizuje u enalaprilat, koji inhibira ACE. Inhibicija ACE dovodi do smanjenog angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (zbog uklanjanja negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjenog lučenja aldosterona.

ACE je identičan kininazi II. Zbog toga enalapril može blokirati i razgradnju bradikinina, snažnog vazodepresorskog peptida. Međutim, još uvijek nije razjašnjena uloga koju ovo blokiranje ima u terapijskom dejstvu enalaprila.

Iako se smatra da je mehanizam pomoću koga enalapril snižava krvni pritisak primarno putem supresije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, enalapril djeluje antihipertenzivno čak i kod hipertenzivnih pacijenata sa niskim vrijednostima renina.

Primjena enalaprila kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju bez značajnijeg ubrzanja rada srca.

Simptomatska posturalna hipotenzija je rijetka. Kod nekih pacijenata za razvoj procesa optimalnog snižavanja krvnog pritiska može biti neophodno i nekoliko nedjelja terapije. Nagli prekid terapije enalaprilom nije bio povezan sa naglim porastom krvnog pritiska.

Efikasna inhibicija ACE aktivnosti obično se javlja 2 do 4 sata nakon oralne primjene pojedinačne doze enalaprila. Početak antihipertenzivnog dejstva se obično može primijetiti u roku od sat vremena, dok se maksimalno smanjenje krvnog pritiska dostiže 4 do 6 sati nakon primjene. Trajanje dejstva je dozno zavisno. Međutim, pri preporučenim dozama se pokazalo da se antihipertenzivna i hemodinamička dejstva održavaju najmanje 24 sata.

U istraživanjima hemodinamike kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, smanjenje krvnog pritiska bilo je praćeno smanjenjem perifernog arterijskog otpora sa povećanjem minutnog volumena srca i malim ili nikakvim promjenama brzine rada srca. Nakon primjene enalapрила javilo se povećanje protoka krvi kroz bubrege; brzina glomerularne filtracije ostala je nepromijenjena. Nije bilo dokaza o zadržavanju natrijuma ili vode. Međutim, kod pacijenata sa malom brzinom glomerularne filtracije prije terapije, ta brzina je obično bila povećana.

U kratkoročnim kliničkim istraživanjima kod pacijenata sa oboljenjem bubrega, sa dijabetesom ili bez njega, primijećeno je smanjenje albuminurije i urinarne ekskrecije IgG i ukupnog proteina nakon primjene enalapрила.

Kada se daje zajedno sa diureticima tipa tiazida, dejstvo enalapрила na snižavanje krvnog pritiska je aditivno. Enalapril može smanjiti ili spriječiti razvoj hipokalemije indukovane tiazidima.

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 sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa dijabetesom melitusom 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 hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenu sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod pacijenata sa 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 dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su oboje bili numerički učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjena dejstva i ozbiljna neželjena dejstva od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid je tiazidni diuretik koji djeluje inhibiranjem reapsorpcije natrijuma u kortikalnom segmentu bubrežnih tubula. On povećava izlučivanje natrijuma i hlorida u urinu a u manjoj mjeri i izlučivanje kalijuma i magnezijuma, čime se povećava izlučivanje mokraće i postiže antihipertenzivno dejstvo.

Vrijeme do početka anti-diuretičkog djelovanja iznosi približno 2 sata. Diuretičko djelovanje dostiže vrhunac nakon 4 sata i održava se 6 do 12 sati. Iznad određene doze tiazidni diuretici dostižu plato terapijskog djelovanja dok se nuspojave nastavljaju pojačavati. Kad liječenje nije djelotvorno, povećavanje doze iznad preporučenih doza nema svrhu, a često izaziva i nuspojave.

Nemelanomski tumor kože:

Na osnovu raspoloživih podataka iz epidemioloških studija primijećena je veza između HCTZ-a i NMSC-a koja zavisi od kumulativnih doza. Jedna od studija je obuhvatala populaciju od 71.533 slučajeva sa BCC-om i 8.629 slučajeva sa SCC-om, na kojima je izvršeno 1.430.833 odnosno 172.462 populacijskih kontrola. Intenzivna primjena HCTZ-a ($\geq 50,000$ mg kumulativno) dovodi se u vezu sa prilagođenim OR-om od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. I za BCC i za SCC primijećen je očigledan odnos vezan za reakciju na kumulativnu dozu. U drugoj studiji primijećena je moguća veza između karcinoma usne (SCC) i izloženosti HCTZ-u: na 633 slučaja karcinoma usne izvršeno je 63.067 populacijskih kontrola, uz primjenu strategije uzorkovanja na osnovu rizika (*risk-set sampling*). Pokazana je povezanost reakcija na kumulativne doze uz prilagođeni OR od 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) koji se povećavao do OR 3,9 (3,0-4,9) za intenzivnu primjenu (~ 25.000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~ 100.000 mg) (takođe vidi odjeljak 4.4).

Enalapril maleat/hidrohlorotiazid

Istovremena primjena enalapрила i hidrohlorotiazida u kliničkim ispitivanjima izazvala je veće sniženje krvnog pritiska od pojedinačnih komponenti u monoterapiji.

Enalapril može smanjiti ili spriječiti razvoj hipokalemije indukovane hidrohlorotiazidom.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Enalapril maleat

Resorpcija

Oralno primijenjeni enalapril se brzo resorbuje, a njegove maksimalne koncentracije u serumu se javljaju u roku od jednog sata. Na osnovu prisustva u urinu, stepen resorpcije enalapрила iz oralne tablete je približno 60%. Na oralnu resorpciju enalapрила ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu.

Nakon resorpcije, oralno unijet enalapril se brzo i u visokom stepenu hidrolizuje u enalaprilat, snažan inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima. Maksimalna koncentracija enalaprilata u serumu javlja se 4 sata nakon oralne doze tablete enalapрила. Efektivni poluživot akumulacije enalaprilata nakon višestrukih doza oralnog enalapрила je 11 sati. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, ravnotežno stanje koncentracije enalaprilata u serumu dostiže se nakon 4 dana terapije.

Distribucija

U opsegu koncentracija koje su terapijski relevantne, vezivanje enalaprilata za proteine plazme kod ljudi ne prelazi 60%.

Biotransformacija

Osim pretvaranja u enalaprilat, nema dokaza o značajnijem metabolizmu enalapрила.

Eliminacija

Eksekrecija enalaprilata je primarno renalna. Osnovni sastojci u urinu su enalaprilat, u količini koja iznosi 40% doze, te neizmijenjeni enalapril (oko 20%).

Oštećenje bubrega

Vrijednosti enalapрила i enalaprilata su povećane kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Kod pacijenata sa blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 40-60 ml/min), vrijednost PIK-a u ravnotežnom stanju za enalaprilat je približno dva puta veća nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, nakon primjene 5 mg jednom dnevno. Kod teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min) PIK je bio povećan približno 8 puta. Efektivni poluživot enalaprilata nakon višestrukih doza enalapril maleata je na ovom nivou bubrežne insuficijencije produžen, a vrijeme do postizanja ravnotežnog stanja odloženo.

Dojenje

Nakon pojedinačne oralne doze od 20 mg kod pet žena nakon porođaja, prosječna maksimalna koncentracija enalapрила u mlijeku bila je 1,7 $\mu\text{g/l}$ (u opsegu od 0,54 do 5,9 $\mu\text{g/l}$), 4 do 6 sati nakon primljene doze. Prosječna maksimalna koncentracija enalaprilata bila je 1,7 $\mu\text{g/l}$ (u opsegu od 1,2 do 2,3 $\mu\text{g/l}$); maksimalne koncentracije su se javljale u različitim vremenima tokom perioda od 24 sata. Na osnovu podataka o maksimalnoj koncentraciji u mlijeku, procijenjeni maksimalni unos kod dojenčeta koje isključivo doji trebalo bi da bude oko 0,16% doze prilagođene težini majke. Žena koja je uzimala oralno enalapril od 10 mg dnevno tokom 11 mjeseci imala je maksimalnu koncentraciju enalapрила u mlijeku od 2 $\mu\text{g/l}$, 4 sata nakon primljene doze, i maksimalnu koncentraciju enalaprilata od 0,75 $\mu\text{g/l}$ oko 9 sati nakon primljene doze. Ukupna količina enalapрила i enalaprilata izmjerena u mlijeku tokom perioda od 24 sata bila je 1,44 $\mu\text{g/l}$ odnosno 0,63 $\mu\text{g/l}$ mlijeka. Koncentraciju enalaprilata u mlijeku nije bilo moguće izmjeriti ($< 0,2$ $\mu\text{g/l}$) 4 sata nakon pojedinačne doze enalapрила od 5 mg kod jedne majke i 10 mg kod dvije majke; koncentracija enalapрила nije bila utvrđena.

Hidrohlorotiazid

Nakon oralne primjene, oko 80% hidrohlorotiazida se resorbuje relativno brzo; hrana ima vrlo mali uticaj na resorpciju. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon 2 do 5 sati. Hidrohlorotiazid se veže za albumin 50 do 60%, ali se naročito nakuplja na eritrocitima. Srednji poluživot eliminacije iz plazme je 5 do 15 sati.

Hidrohlorotiazid se gotovo u potpunosti izlučuje nepromijenjen putem bubrega ($> 95\%$).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija o farmakološkoj sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenom potencijalu te reproduktivnoj toksičnosti i razvoju Studije o reproduktivnoj toksičnosti pokazuju da enalapril maleat ne utiče na plodnost i reproduktivne sposobnosti kod štakora, a nije ni teratogen. U studiji u kojoj su korištene ženke štakora, kojima je lijek doziran prije parenja u periodu gestacije, utvrđena je povećana učestalost smrtnosti potomaka tokom perioda dojenja. Utvrđeni je da lijek prolazi kroz placentu i izlučuje se u mlijeko. Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, kao grupa lijekova, su se pokazali kao fetotoksični (uzrokuju ozljede i/ili smrt fetusa), kada se daju u drugom ili trećem trimestru.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat
Magnezijum karbonat, laki
Želatin
Natrijum skrob glikolat (tip A)
Silika, koloidna bezvodna
Magnezijum stearat
Željezni oksid hidrat, žuti (E 172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nema

6.3. Rok trajanja

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blisteri od presvučene poliamidske/aluminijumske/krute PVC folije zapečaćene krutom aluminijском folijom, u kutiji.
Pakovanje od 30 tableta.

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

Nema posebnih uslova.
Odlaganje svih neiskorištenih lijekova treba izvršiti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVDAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
Berlin, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
Berlin, Njemačka

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

Berlin-Chemie/Menarini BH d.o.o.
Hasana Brkića 2/II

71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Berlipril PLUS, tableta, 30 x (10mg+25mg): 04-07.3-2-10457/18 od 31.07.2019.

9. datum revizije teksta
02-2019