

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

KADRIL PLUS tablete 10+25 mg
KADRIL PLUS tablete 20+12,5 mg

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

KADRIL PLUS tablete 10+25 mg

Jedna tableta sadrži 10 mg enalapril maleata i 25 mg hidroklorotiazida.

KADRIL PLUS tablete 20+12,5 mg

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

Za cijeli popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela, okrugla, blago zaobljena tableta, s jedne strane utisnutom oznakom "EL", "10" i razdjelnom crtom, a s druge strane bez oznaka.

Tableta se može razdijeliti na jednake polovice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje arterijske hipertenzije, gdje je potrebno kombinirano liječenje.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek je namijenjen za peroralno liječenje.

Doziranje lijeka temelji se prije svega na iskustvima s njegovom aktivnom supstancom, enalapril maleatom. Uobičajena doza jest jedna tableta jedanput na dan. Po potrebi se doza može povećati na dvije tablete jedanput na dan.

Budući da je većini bolesnika dovoljno 20 mg (iznimno 40 mg) enalapril maleata ili 50 mg hidrohlorotiazida na dan, ne preporučujemo više od dvije tablete lijeka KADRIL PLUS 10 mg/25 mg, ili KADRIL PLUS 20 mg/12,5 mg. Ako nema odgovarajućeg učinka, preporučuje se dodatak drugog lijeka ili promjena liječenja.

Prethodno liječenje diureticima

Nakon početne doze lijeka može se pojaviti simptomatska hipotenzija; prije svega kod bolesnika kod kojih je zbog prethodnog liječenja diureticima narušena ravnoteža tekućina i/ili soli. Liječenje diureticima treba završiti 2 do 3 dana prije početka liječenja lijekom KADRIL PLUS 10 mg/25 mg, ili KADRIL PLUS 20 mg/12,5 mg.

Doziranje kod oštećene bubrežne funkcije

Tiazidni diuretici možda nisu prikladni za bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom. Nedjelotvorni su kod onih bolesnika s klirensom kreatinina 0,5 ml/s ili manje (npr. kod umjerenog i teškog oštećenja bubrežne funkcije).

Doziranje kod starijih bolesnika

U kliničkim istraživanjima su djelotvornost i podnošenje enalapril maleata i hidrohlorotiazida, koje su bolesnici uzimali istovremeno, slične kod starijih i mlađih bolesnika s hipertenzijom.

Doziranje kod djece

Neškodljivost i djelotvornost lijeka kod djece nisu utvrdili.

Liječenje nije vremenski ograničeno.

KADRIL PLUS tablete se mogu primjenjivati u pojedinačnoj dnevnoj dozi s hranom ili bez nje. Lijek treba uzeti ujutro s dovoljnom količinom tekućine.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ljekovite aktivne supstance ili bilo koju pomoćnu supstancu.
- Angioedem kod prethodnog liječenja inhibitorima konvertaze angiotenzina (ACE).
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Preosjetljivost na sulfonamidne lijekove.
- Anurija.
- Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).
- Stenoza bubrežnih arterija.
- Teško oštećenje jetrene funkcije.
- Drugo ili treće tromjesečne trudnoće (pogledajte poglavlja 4.4 i 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Hipotenzija i neravnoteža elektrolita/tekućina

Kao i za vrijeme liječenja drugim antihipertenzivima, u ovom liječenju se kod nekih bolesnika može pojaviti simptomatska hipotenzija. Rijetko se to dogodi kod bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom, a češće kod bolesnika s neravnotežom tekućina ili elektrolita (npr. sa smanjivanjem volumena tekućina, s hiponatrijemijom, hipohloremičnom alkalozom, hipomagnezijemijom ili hipokalijemijom) koja se može pojaviti nakon liječenja diureticima, nakon dijete s ograničenim unosom soli, nakon dijalize ili kod bolesnika s ponavljajućim proljevom ili povraćanjem (pogledajte poglavlja 4.5 i 4.8). Kod takvih bolesnika treba u odgovarajućim vremenskim razmacima provjeravati serumske vrijednosti elektrolita.

Poseban oprez je potreban kod bolesnika s ishemičnom srčanom bolesti ili cerebrovaskularnom bolesti jer izrazito snižavanje krvnog pritiska može uzrokovati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

Kod hipertenzivnih bolesnika sa srčanim popuštanjem i s bubrežnim zatajivanjem ili bez njega, pojavila se simptomatska hipotenzija. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba polegnuti i po potrebi mu davati intravenoznu infuziju fiziološke otopine. Prethodna hipotenzija nije kontraindikacija za daljnje doziranje. Nakon što su pritisak i plazmatski volumen normalizirani, opet se može započeti liječenje nižim dozama lijeka ili s jednom između obe ljekovite aktivne supstance u odgovarajućoj dozi.

Oštećena bubrežna funkcija

Izvještavali su o zatajivanju bubrega zbog enalapрила i to uglavnom kod bolesnika s teškim srčanim zatajivanjem ili prikrivenom bubrežnom bolesti, uključujući arterijsku stenozu. Ako se odmah uoči i adekvatno liječi, bubrežno zatajivanje povezano s terapijom enalaprilom obično je reverzibilno.

Fiksne kombinacije enalapрила i hidrohloriazida ne smijemo propisivati bolesnicima s bubrežnim zatajivanjem (klirens kreatinina < 1,3 ml/s, tj. 80 ml/min i > 0,5 ml/s, tj. 30 ml/min), sve dok prilagođavanjem doza pojedinih aktivnih supstanci ne ustanovimo da bolesnik treba upravo one doze koje sadrži kombinirana tableta (pogledajte poglavlje 4.2).

Kod nekih bolesnika s hipertenzijom bez očite preegzistentne bubrežne bolesti koji uzimaju enalapril istovremeno s diuretikom, mogu se malo i prolazno povećati serumske koncentracije mokraćevine i kreatinina (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat, Oštećena bubrežna funkcija, Hidrohloriazid, Oštećena bubrežna funkcija). Ako se to dogodi tokom liječenja fiksnom kombinacijom enalapрила i hidrohloriazida, liječenje treba prekinuti. Liječenje je moguće opet započeti i to sa smanjenim dozama aktivnih supstanci ili samo jednom aktivnom supstancom. Ova okolnost može povećati mogućnost prateće stenozе bubrežne arterije (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat, Renovaskularna hipertenzija).

Hiperkalijemija

Tokom liječenja kombinacijom enalapрила i malih doza diuretika nije moguće isključiti pojavu hiperkalijemije (pogledajte poglavlje 4.4 posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat, Hiperkalijemija).

Litij

Kombinacija litija s enalaprilom i diureticima obično nije preporučljiva. (pogledajte poglavlje 4.5).

Enalapril maleat

Suženje aorte i hipertrofična kardiomiopatija

Kao sve vazodilatatore i ACE-inhibitore treba upotrebljavati osobito oprezno kod bolesnika s blokadom u istisnoj frakciji lijeve klijetke te ih izbjegavati kod kardiogenog šoka i hemodinamski značajne blokade.

Oštećena bubrežna funkcija

Kod bolesnika koji se liječe enalaprilom izvještavali su o bubrežnom zatajivanju, koje se pojavilo prije svega kod bolesnika s teškim bubrežnim popuštanjem ili s postojećom bubrežnom bolesti, uključujući suženje bubrežne arterije. Ako je pravodobno ustanovljeno, a liječenje je adekvatno, bubrežno zatajivanje koje je povezano s liječenjem enalaprilom je obično reverzibilno (pogledajte poglavlje 4.2 i poglavlje 4.4, Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat i hidrohloriazid, Oštećena bubrežna funkcija, Hidrohloriazid, Oštećena bubrežna funkcija).

Renovaskularna hipertenzija

Rizik od hipotenzije i oštećenja bubrežne funkcije tokom liječenja ACE-inhibitorima povećan je kod bolesnika s obostranim suženjem bubrežnih arterija ili suženjem arterije solitarnog bubrega. Bubrežna funkcija se može pogoršati već kod malih promjena serumskih koncentracija kreatinina. Te bolesnike treba na početku liječenja brižno nadzirati i pratiti bubrežnu funkciju.

Presadivanje bubrega

Zbog pomanjkanja iskustava, liječenje enalaprilom ne preporučujemo bolesnicima kojima su prije kratkog vremena presadili bubreg.

Bolesnici na hemodijalizi

Kod bolesnika koji zbog bubrežnog zatajivanja trebaju dijalizu, primjena enalapрила nije indicirana. Izvještavali su o reakcijama preosjetljivosti, anafilaktoidnim reakcijama (oteklina lica, crvenilo, hipotenzija i dispneja) kod bolesnika koji su se liječili hemodijalizom visokoprotocnim membranama (npr. AN 69) i istovremeno ACE-inhibitorima. Zato treba izbjegavati ovu kombinaciju. Ako je potrebna hemodijaliza treba upotrijebiti drugačiju dijaliznu membranu ili prijeći na lijek iz druge skupine antihipertenziva, adekvatan za određenu indikaciju.

Oštećena jetrena funkcija

Za vrijeme liječenja ACE-inhibitorima rijetko se pojavljuje sindrom koji započinje kolestatskom žuticom ili hepatitisom i napreduje u fulminantnu jetrenu nekrozu i (ponekad) smrt. Uzrok nastanka tog sindroma nije do kraja objašnjen. Ako se tokom liječenja ACE-inhibitorima pojavi žutica ili se izrazito poveća aktivnost jetrenih enzima, liječenje treba odmah prekinuti i bolesnika brižno pratiti (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Hidrohloriazid, Oštećena jetrena funkcija).

Neutropenija i agranulocitoza

Kod bolesnika koji su primali ACE-inhibitore izvještavali su o neutropeniji i agranulocitozi, trombocitopeniji i anemiji. Kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom kod kojih nema drugih faktora koji bi uzrokovali komplikacije, neutropenija se rijetko pojavljuje. Enalapril treba veoma oprezno upotrebljavati kod bolesnika s kolagenskom krvožilnom bolesti, kod istovremenog liječenja imunosupresivima, liječenja alopurinolom ili prokainamidom ili kod kombinacije tih faktora, naročito ako bolesnici imaju prethodno smanjenu funkciju bubrega. Kod nekih između tih bolesnika pojavile su se teške infekcije koje u nekim slučajevima nisu reagirale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako enalapril upotrebljavamo kod takvih bolesnika, preporučljivo je redovito pratiti broj leukocita, a bolesnike treba upozoriti da ljekara obavijeste ako se pojavi bilo kakav znak infekcije.

Hiperkalijemija

Kod nekih bolesnika liječenih ACE-inhibitorima, uključujući enalapril, opazili su povećane vrijednosti serumskog kalija. Faktori rizika za razvoj hiperkalijemije su bubrežno zatajivanje, pogoršanje

bubrežne funkcije, starost (više od 70 godina), šećerna bolest, događaji u međuvremenu, naročito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza i istovremena upotreba diuretika koji štede kalij (npr. spironilakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), uzimanje dodataka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili uzimanje drugih lijekova koji uzrokuju povećanje serumske koncentracije kalija (npr. heparina).

Upotreba dodataka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili diuretika koji štede kalij, naročito kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vodi do znatnog povećanja serumske koncentracije kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtno opasne aritmije. Ako se istovremena upotreba enalapрила i bilo kojeg od navedenih lijekova pokaže kao odgovarajuća, preporučuje se oprez kod upotrebe i često praćenje serumske koncentracije kalija (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat i hidrohloriazid, Hiperkalijemija, Hidrohloriazid, Metabolički i endokrini učinci i poglavlje 4.5).

Bolesnici sa šećernom bolesti

Kod bolesnika sa šećernom bolesti koji se liječe peroralnim antidijabeticima ili inzulinom treba u prvom mjesecu liječenja ACE-inhibitorom pažljivo pratiti koncentraciju šećera u krvi (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Hidrohloriazid, Metabolički i endokrini učinci i poglavlje 4.5).

Preosjetljivost/angioedem

Tokom liječenja ACE-inhibitorima, također enalapril maleatom, rijetko se pojavljuju angioedem lica, udova, usana, jezika, glasnica i/ili grla. Može se to dogoditi bilo kada tokom liječenja. Ako se pojavi angioedem liječenje odmah prekidamo i nadziremo bolesnikovo stanje, sve dok ne iščeznu svi simptomi. Čak i u slučajevima kad otekline zahvati samo jezik, a kod toga nema nikakvih teškoća s disanjem, moglo bi biti potrebno dulje praćenje bolesnika jer nije nužno da će liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima biti dovoljno.

Veoma rijetko su izvještavali o smrtnim ishodima zbog angioedema u obliku edema grla ili jezika. Kod bolesnika kod kojih angioedem zahvati jezik, glasnice ili grlo, vjerojatno je da će doći do blokade dišnih putova, naročito ako je bolesnik imao u prošlosti operaciju na dišnim putovima. Kad su zahvaćeni jezik, glasnice ili grlo i veoma je vjerojatno da će doći do blokade dišnih putova, potrebno je odmah liječiti adrenalinom (0,3 - 0,5 ml otopine adrenalina u odnosu 1 : 1000 dajemo supkutano) i osigurati prohodnost dišnih putova.

Angioedem je češći kod bolesnika crne rase koji uzimaju ACE-inhibitore, nego kod bolesnika drugih rasa. Kod bolesnika s angioneurotskim edemom u anamnezi koji nije povezan s uzimanjem ACE-inhibitora, opasnost za njegovo pojavljivanje tokom liječenja ACE-inhibitorima se povećava (pogledajte poglavlje 4.3).

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije

Kod bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore mogu se tokom desenzibilizacije na otrov ose ili pčele rijetko pojaviti smrtno opasne, alergiji slične (anafilaktoidne) reakcije. Izbjegavamo ih tako da prije svake desenzibilizacije privremeno ukinemo ACE-inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL-afereze

Kod bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore mogu se tokom liječenja aferezom lipoproteina male gustoće (LDL) dekstran sulfatom pojaviti smrtno opasne, alergiji slične (anafilaktoidne) reakcije. Izbjegavamo ih tako da prije svake afereze privremeno ukinemo ACE-inhibitor.

Kašalj

Za vrijeme liječenja ACE-inhibitorima može se pojaviti uporan, suh, neproduktivan kašalj koje nestane nakon prekida liječenja. Treba ga uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Kirurgija i anestezija

Kod bolesnika nakon većeg hirurškog zahvata i kod onih koji su tokom anestezije dobivali sredstvo koje uzrokuje hipotenziju, enalapril može, zbog kompenzacijskog oslobađanja renina, blokirati tvorbu angiotenzina II. Hipotenziju, koja je po ljekarskoj ocjeni posljedica opisanog mehanizma, možemo izliječiti tako da povećamo količinu vode u krvotoku (pogledajte poglavlje 4.5).

Trudnoća i dojenje

Liječenje ACE-inhibitorima ne smije započeti za vrijeme trudnoće. Kod bolesnica koje planiraju trudnoću treba što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s uhodanim profilom neškodljivosti za upotrebu u trudnoći; osim ako se ocijeni da je daljnje liječenje ACE-inhibitorima

nužno. Nakon potvrđene trudnoće, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je to prikladno, započeto alternativno liječenje (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.6).
Primjena enalapрила tokom dojenja nije preporučljiva

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog 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). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne perporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Etničke razlike

Kao ostali ACE-inhibitori i enalapril je manje djelotvoran u snižavanju krvnog pritiska kod bolesnika crne rase nego kod drugih rasa, vjerojatno zbog češćeg snižavanja koncentracije renina.

Hidrohloriazid

Oštećena bubrežna funkcija

Tiazidi možda nisu adekvatni diuretici za upotrebu kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i nedjelotvorni su ako je klirens kreatinina 30 ml/min ili manji (tj. umjereno ili teško oštećenje bubrežne funkcije) (pogledajte poglavlje 4.2 i poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat i hidrohloriazid, Oštećena bubrežna funkcija, Enalapril maleat, Oštećena bubrežna funkcija).

Oštećena funkcija jetre

Tiazide oprezno dajemo bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom jetrenom bolesti, budući da već male promjene elektrolitske ravnoteže mogu uzrokovati jetrenu komu (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat, Oštećena jetrena funkcija).

Metabolički i endokrini učinci

Liječenje tiazidnim diureticima može promijeniti toleranciju na glukozu. Ako je potrebno, dozu antidijabetika također inzulina treba prilagoditi (pogledajte poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza, Enalapril maleat, Bolesnici sa šećernom bolesti).

Povećanje koncentracije holesterola i triglicerida može biti povezano s upotrebom tiazidnog diuretika; usprkos tomu, taj učinak bio je kod primjene 12,5-miligramskih doza hidrohloriazida minimalan ili ga uopće nije bilo. Pored toga, u kliničkim ispitivanjima sa 6-miligramskim dozama hidrohloriazida nisu izvještavali o klinički značajnom učinku na vrijednosti glukoze, kolesterola, triglicerida, natrija, magnezija ili kalija.

Zbog liječenja tiazidnim diureticima mogu se kod nekih bolesnika pojaviti hiperuricemija i/ili uloz. Izgleda da je taj učinak ovisan o dozi i da kod 6-miligramske doze hidrohloriazida nije klinički značajan. Pored toga, enalapril može povećati koncentraciju mokraćne kiseline u mokraći i tako ublažiti hiperurikemični učinak hidrohloriazida.

Kao kod svih bolesnika koji dobivaju diuretike, potrebno je u odgovarajućim vremenskim razmacima redovito provjeravati serumsku koncentraciju elektrolita.

Tiazidi (uključujući hidrohloriazid) mogu narušiti ravnotežu tekućina ili elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija i hipohloremična alkalozna). Upozoravajući znakovi su suha usta, žeđ, slabost, letargija, pospanost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i probavni poremećaji, npr. mučnina i povraćanje.

Iako se tokom liječenja tiazidnim diureticima može pojaviti hipokalijemija, istovremeno liječenje enalaprilom može smanjiti diureticima uzrokovanu hipokalijemiju. Opasnost za pojavu hipokalijemije je najveća kod bolesnika s jetrenom cirozom, obilnom diurezom, kod bolesnika koji peroralno ne primaju dovoljno elektrolita i kod bolesnika koji se istovremeno liječe kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonima (ACTH) (pogledajte poglavlje 4.5).

Po vrućem vremenu se kod bolesnika s edemima može pojaviti hiponatrijemija. Pomanjkanje hlorida je obično blago i uobičajeno ga ne treba liječiti.

Tiazidni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom te uzrokovati blago i prolazno povećanje serumске koncentracije kalcija. Njezino izrazito povećanje može biti znak prikrivenog hiperparatiroidizma. Prije funkcionalnih testova paratiroidnih žlijezda, liječenje tiazidima treba prekinuti.

Budući da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, može se pojaviti hipomagnezijemija.

Test za utvrđivanje uzimanja nedozvoljenih supstancija (antidoping test)

Zbog hidrohloriazida koji lijek sadrži, test za utvrđivanje uzimanja nedozvoljenih stimulansa može biti pozitivan.

Preosjetljivost

Kod bolesnika koji uzimaju tiazidne diuretike mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti i to bez obzira imaju li u anamnezi alergiju ili astmu. Također su izvještavali o egzacerbaciji ili aktivaciji sistemskog eritematoznog lupusa.

Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Enalapril maleat i hidrohloriazid

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Istovremeno uzimanje tih lijekova može povećati hipotenzivni učinak enalapрила i hidrohloriazida. Istovremeno uzimanje nitroglicerina i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može dodatno sniziti krvni pritisak.

Litij

Istovremeno uzimanje ACE-inhibitora i litija uzrokuje reverzibilno povećanje serumske koncentracije litija i otrovanja litijem. Istovremeno uzimanje tiazidnih diuretika može još dodatno povećati koncentraciju litija i rizik od toksičnosti litija u kombinaciji s ACE-inhibitorima. Istovremeno uzimanje nabrojanih lijekova nije preporučeno, a ako se pokaže kao neophodno, serumsku koncentraciju litija treba brižno pratiti (pogledajte poglavlje 4.4). Prije nego što propišete liječenje nabrojanim lijekovima, pročitajte i informacije u uputama o preparatima litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

Dugotrajno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima može smanjiti antihipertenzivni učinak ACE-inhibitora ili diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak diuretika.

Opazili su aditivni učinak nesteroidnih antireumatika (uključujući inhibitore COX-2) i ACE-inhibitora na povećanje serumske koncentracije kalija, što može utjecati na pogoršanje bubrežne funkcije, naročito kod bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom (stariji bolesnici ili bolesnici s teškom hipovolemijom, uključujući one koji dobivaju diuretike). Ovaj učinak je većinom reverzibilan. Kod nekih bolesnika nesteroidni antireumatici mogu također smanjiti diuretski i antihipertenzivni učinak diuretika.

Enalapril maleat

Serumska koncentracija kalija

Uzimanje enalapрила obično ublažava gubitak kalija koji uzrokuju tiazidni diuretici. Iako serumska koncentracija kalija obično ostaje u granicama normalnih vrijednosti, istina jest da je u kliničkim ispitivanjima o enalaprilu bilo nekoliko slučajeva hiperkalijemije.

Uzimanje diuretika koji zadržavaju kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjestaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij, osobito kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može uzrokovati znatno povećanje serumske koncentracije kalija.

Ako je istovremena upotreba nabrojanih supstanci zbog hipokalijemije potrebna, uzimati ih treba veoma oprezno i često provjeravati serumsku koncentraciju kalija (pogledajte poglavlje 4.4).

Diuretici (tiazidni ili diuretici Henleove petlje)

Prethodno liječenje velikim dozama diuretika može uzrokovati smanjivanje volumena tekućina u krvotoku i rizik od pojave hipotenzije na početku liječenja enalaprilom (pogledajte poglavlje 4.2 i 4.4). Hipotenzivni učinak možemo smanjiti tako da ukinemo diuretik ili povećamo unos soli ili tekućine.

Triciklički antidepresivi i/ili antipsihotici i/ili anestetici

Kod istovremenog uzimanja određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika ACE-inhibitorima može se pojaviti dodatno snižavanje krvnog pritiska (pogledajte poglavlje 4.4)

Simpatikomimetici

Simpatikomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno djelovanje ACE-inhibitora; bolesnike treba brižno pratiti i provjeravati je li dostignut željeni učinak.

Alkohol

Alkohol povećava antihipertenzivni učinak ACE-inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološka istraživanja su pokazala da istovremeno uzimanje ACE-inhibitora i antidijabetičnih lijekova (inzulina, peroralnih hipoglikemika) povećava učinak tih lijekova na snižavanje glukoze u krvi i time rizik za pojavu hipoglikemije. Vjerojatnost hipoglikemije je veća u prvim tjednima istovremenog liječenja i kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (pogledajte poglavlje 4.8). U dugotrajnim kontroliranim kliničkim istraživanjima s enalaprilom nisu potvrdili ova saznanja te bolesnicima sa šećernom bolesti nisu zabranili uzimanje enalapila. Usprkos tomu, preporučeno je praćenje tih bolesnika.

Ako bolesnik uzima antidijabetične lijekove i tiazidne diuretike, po potrebi treba prilagoditi doze antidijabetičnih lijekova.

Antacidi

Antacidi mogu smanjiti biološku raspoloživost ACE-inhibitora.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici i blokatori beta-receptora

Istovremeno liječenje enalaprilom i acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima i blokatorima beta-receptora je neškodljivo.

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

Zlato

Kod bolesnika koji su istovremeno uzimali zlato u parenteralnom obliku (natrij aurotiomalat) i ACE-inhibitore, uključujući enalapril, rijetko su izvještavali o nitroidnim reakcijama (simptomi uključuju crvenjenje, mučninu, povraćanje i hipotenziju).

Hidrohlortiazid

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi

Tiazidi mogu povećati reaktivnost na tubokurarin.

Alkohol, barbiturati ili opioidni analgetici

Ortostatsku hipotenziju mogu pojačati.

Antidijabetici (peroralni hipoglikemici i inzulin)

Dozu antidijabetičnog lijeka možda će trebati prilagoditi (pogledajte poglavlje 4.8).

Kolestiramin i holestipol

Anionski izmjenjivači mogu smanjiti apsorpciju hidrohlortiazida. Nakon jednokratne doze kolestiramina ili kolestipola njegova apsorpcija iz probavnih organa se smanjuje za 85 % odnosno 43 %.

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

Povećani rizik za pojavu torsades de pointes.

Glikozidi digitalisa

Hipokalijemija može smanjiti ili povećati odgovor srca na toksične učinke digitalisa (npr. povećana podraženosť klijetki).

Kortikosteroidi, ACTH

Istovremeno uzimanje s tiazidnim diureticima povećava intenzivno otplavlivanje elektrolita, naročito kalija.

Kaliuretiki diuretici (npr. furosemid, karbenoksolon ili zloupotreba laksativa)

Hidrohlortiazid može povećati gubitak kalija i/ili magnezija.

Presorni amini (npr. noradrenalin)

Tiazidi mogu smanjiti odgovor na presorne amine.

Citostatici (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova kroz bubrege i jačati njihove mijelosupresivne učinke.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba ACE-inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće nije preporučljiva (pogledajte poglavlje 4.4). Upotreba ACE-inhibitora je kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Iako epidemiološki podaci nisu pokazali teratogeni učinak kod trudnica koje su u prvom tromjesečju trudnoće bile izložene ACE-inhibitorima, malo povećanje rizika nije moguće isključiti. Kod bolesnica koje planiraju trudnoću treba što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s provjerenim profilom neškodljivosti za upotrebu u trudnoći; osim ako se ocijeni da je daljnje liječenje ACE-inhibitorima nužno. Kod potvrđene trudnoće, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je prikladno, započeti alternativno liječenje. Poznato je da izloženost ACE-inhibitorima u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može uzrokovati fetotoksične učinke kod čovjeka (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnij, kasno okoštavanje lubanje) i toksične učinke kod novorođenčeta (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (pogledajte poglavlje 5.3). U slučaju izloženosti ACE-inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled lubanje i funkcije bubrega. Potrebno je brižno pratiti djecu čije su majke primale ACE-inhibitore, zbog mogućnosti pojave hipotenzije (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Ograničena su iskustva s uzimanjem hidrohloriazida tokom trudnoće, naročito u prvom tromjesečju. Na životinjama je izvršeno premalo istraživanja.

Hidrohloriazid prolazi kroz posteljicu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidrohloriazida, njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može ugroziti fetoplacentarnu perfuziju i kod fetusa ili novorođenčeta izazvati žuticu, poremećaje ravnoteže elektrolita i trombocitopeniju. Ako nema korisnog učinka na tok bolesti, hidrohloriazid ne smijemo upotrebljavati za liječenje edema u trudnoći, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije jer to može uzrokovati smanjivanje plazmatskog volumena i smanjivanje prokrvljenosti posteljice (hipoperfuzija).

Hidrohloriazid ne smijemo upotrebljavati za liječenje esencijalne hipertenzije kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima kad nije moguće drugačije liječenje.

Dojenje

Kadril plus 10+25 mg i Kadril plus 20 + 12,5 mg se ne preporučuju za vrijeme dojenja. I enalapril i hidrohloriazid se izlučuju u majčino mlijeko. Primjena tiazida za vrijeme dojenja povezana je sa smanjivanjem ili čak supresijom laktacije. Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju veoma niske koncentracije u majčinu mlijeku (pogledajte poglavlje 5.2). Iako se čini da te koncentracije nisu klinički važne, kod nedonoščadi i prvih nekoliko sedmica nakon porođaja, tokom dojenja ne preporučujemo primjenu lijekova KADRIL PLUS 10 mg/25 mg, ili KADRIL PLUS 20 mg/12,5 mg zbog pretpostavljenog rizika za kardiovaskularne učinke i učinke na bubrege te manjka kliničkih iskustava. Mogu se pojaviti preosjetljivost na derivate sulfonamida, hipokalijemija i ikterus moždanih jezgri. Upotreba tiazida tokom dojenja bila je povezana sa smanjivanjem ili čak prestankom izlučivanja mlijeka.

Budući da obje ljekovite aktivne supstance mogu ozbiljno štetiti dojenčetu, potrebno je odlučiti, neka majka prekine dojenje ili liječenje. Kod toga treba uzeti u obzir važnost liječenja za majku.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Za vrijeme vožnje motornih vozila ili kod rada sa mašinama treba uzeti u obzir da se privremeno mogu pojaviti omaglica i umor (pogledajte poglavlje 4.8).

4.8. Nuspojave

Nuspojave, do kojih može doći tokom liječenja kombinacijom enalapрила i hidrohloriazida, razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česte ($\geq 1/10$),
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),

- veoma rijetke (< 1/10.000),
- nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

U razvrstavanju prema učestalosti, nuspojave su navedene po padajućoj ozbiljnosti. Učestalost nuspojava prema pojedinim organskim sistemima:

Bolesti krvi i limfnog sistema

- povremene: anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku)
- rijetke: neutropenija, hipohemoglobinemija, smanjen hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoza, leukopenija, depresija koštane srži, pancitopenija, limfadenopatija, autoimune bolesti

Bolesti endokrinog sistema

- nepoznata učestalost: sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)

Poremećaji metabolizma i prehrane

- česte: hipokalijemija, povećana koncentracija kolesterola i triglicerida, hiperuricemija
- povremene: hipoglikemija (pogledajte poglavlje 4.4), hipomagnezijemija, uložić**
- rijetke: povećana koncentracija šećera u krvi
- veoma rijetke: hiperkalcijemija (pogledajte poglavlje 4.4)

Bolesti nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji

- česte: glavobolja, depresija, sinkopa, promjena okusa
- povremene: smušenost, nesanica, pospanost, nervoza, parestezija, vrtoglavica, smanjivanje libida**
- rijetke: neobični snovi, poremećaji spavanja, pareza (zbog hipokalijemije)

Očne bolesti

- veoma česte: zamagljen vid

Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta

- povremene: šum u ušima

Srčane i krvožilne bolesti

- veoma česte: omaglica
- česte: hipotenzija, ortostatska hipotenzija, poremećaji srčanog ritma, tahikardija, bol u prsima
- povremene: crvenjenje, palpitacije, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj*, moguće kao posljedica prekomjerne hipotenzije kod bolesnika s velikim rizikom (pogledajte poglavlje 4.4)
- rijetke: Raynaudov sindrom

Bolesti dišnih organa, prsnog koša i medijastinalnog prostora

- veoma česte: kašalj
- česte: dispneja
- povremene: rinoreja, upaljeno grlo i hripanje, bronhospazam/astma
- rijetke: plućni infiltrati, respiratorni distress (uključujući pneumonitis i plućni edem), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna upala pluća

Bolesti probavnih organa

- veoma česte: mučnina
- česte: proljev, bolovi u trbuhu
- povremene: ileus, pankreatitis, povraćanje, dispepsija, zatvor, anoreksija, nadražen želudac, suha usta, peptički ulkus, flatulencija**
- rijetke: stomatitis/aftozni ulkusi, glositis
- veoma rijetke: intestinalni angioedem

Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda

- rijetke: zatajivanje jetre, nekroza jetre (može biti smrtno opasna), hepatitis - ili hepatocelularni ili kolestatski, žutica, kolecistitis (naročito kod bolesnika s postojećom kolelitijazom)

Bolesti kože i potkožnog tkiva

- česte: osip (egzantem), angioedem zbog preosjetljivosti: izvještavali su o angioedemu lica, ekstremiteta, usana, jezika, glasnica i/ili grla (pogledajte poglavlje 4.4)
- povremene: svrbež, znojenje, alopecija, urtikarija

- rijetke: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfolijativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, purpura, kožni eritematozni lupus, eritroderma, pemfigus

Izvršavaju su o kompleksu simptoma: povišena tjelesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgiya/artritis, povećanje titra antinuklearnih antitijela (ANA), ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza. Mogu se pojaviti osip, preosjetljivost na svjetlo ili drugi znakovi na koži.

Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

- česte: mišićni grčevi***
- povremene: artralgiya**

Bolesti mokraćnih organa

- povremene: oštećena bubrežna funkcija, bubrežno zatajivanje, proteinurija
- rijetke: oligurija, intersticijski nefritis

Poremećaji reprodukcije i dojki

- povremene: impotencija
- rijetke: ginekomastija

Opšte teškoće i promjene na mjestu aplikacije

- veoma česte: astenija
- česte: bolovi u prsima, umor
- povremene: opća oslabiljenost, povišena tjelesna temperatura

Pretrage

- česte: hiperkalijemija, povećana serumska koncentracija kreatinina
- povremene: povećana serumska koncentracija mokraćevine, hiponatrijemija
- rijetke: povećana aktivnost jetrenih enzima, povećana serumska koncentracija bilirubina

*U kliničkim ispitivanjima učestalost je bila usporediva s onom kod placeba i kod aktivne kontrolne grupe.

**Ove nuspojave javljaju se samo kod 12,5 i 25-miligramskih doza hidrohloriazida.

***Mišićni grčevi su česti samo kod 12,5 i 25-miligramskih doza hidrohloriazida, dok su kod 6-miligramskih doza povremeni.

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: b.tubic@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Nema posebnih podataka o liječenju zbog prevelikog doziranja fiksne kombinacije enalaprila i hidrohloriazida. U tom slučaju liječenje fiksnom kombinacijom enalaprila i hidrohloriazida treba prekinuti i bolesnika brižno promatrati. Prvi postupci su brzo uklanjanje uzetog lijeka povraćanjem i/ili ispiranjem želuca. Liječenje je simptomatsko i suportivno - ustaljenim postupcima treba uspostaviti ravnotežu tekućina i ukloniti hipotenziju.

Enalapril maleat

Najvažniji znak prevelikog doziranja o kojem su do sada izvještavali su izrazita hipotenzija povezana s inhibicijom renin-angiotenzin sistema, koja se pojavljuje približno šest sati nakon uzimanja tableta i stupor. Simptomi povezani s prevelikim doziranjem ACE-inhibitora mogu uključivati cirkulacijski šok, poremećaje elektrolitske ravnoteže, bubrežno zatajivanje, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omamljenost, tjeskobu i kašalj. Nakon uzimanja 300 mg odnosno 440 mg enalapril maleata, serumske vrijednosti enalapрила bile su 100 puta odnosno 200 puta veće nego nakon uzimanja terapijskih doza.

Nakon prevelikog doziranja preporučeno je intravenozno infundiranje fiziološke otopine. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba namjestiti u položaj za šok. Ako je dostupno, također je korisno liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenoznim davanjem katekolamina.

Ako od uzimanja prevelike količine lijeka nije prošlo previše vremena, provodimo postupke za sprečavanje apsorpcije kao što su povraćanje, ispiranje želuca te davanje adsorbenata i natrij sulfata. Enalaprilat, aktivni metabolit enalapрила, može se iz sistemskog krvotoka ukloniti hemodijalizom (pogledajte poglavlje 4.4). Bolesnicima s rezistentnom bradikardijom postavimo srčani elektrostimulator. Kod bolesnika treba redovito pratiti znakove života te serumske koncentracije elektrolita i kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA .

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapeutska skupina: ACE-inhibitori i diuretici, ATC šifra: **C09BA02**.

Enalapril je ACE-inhibitor. U organizmu se brzo metabolizira u enalaprilat, koji je snažan ACE-inhibitor. Glavni učinci inhibiranja ACE jesu: smanjivanje koncentracije angiotenzina II i aldosterona u krvotoku, inhibicija djelovanja tkivnog angiotenzina II, povećano oslobađanje renina, indukcija vazopresornog sistema kalikrein-kinin, inhibiranje simpatičkog nervno sistema te povećano oslobađanje prostaglandina i faktora oslobađanja iz krvožilnog endotela.

Enalapril na taj način blokira razgradnju bradikina, potencijalnog vazodepresornog peptida. Usprkos tomu, ulogu bradikina kod terapijskog učinka enalapрила treba još objasniti. Enalapril snižava krvni pritisak prije svega zbog supresije sistema renin-angiotenzin-aldosteron koji ima glavnu ulogu kod reguliranja krvnog pritiska, a istovremeno djeluje i antihipertenzivno i to čak kod bolesnika s hipertenzijom koji imaju malu reninsku aktivnost.

Enalapril dostiže najveći učinak nakon 6 do 8 sati. Učinak obično traje 24 sata, zato je dovoljno uzimanje lijeka jedanput do dvaput na dan.

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 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.

Hidrohlortiazid je diuretik i antihipertenziv koji povećava plazmatsku aktivnost renina. Iako i enalapril djeluje antihipertenzivno čak i kod hipertoničara s malom aktivnosti renina, krvni pritisak se kod tih bolesnika zbog istovremenog uzimanja hidrohlortiazida još više snizi.

Istovremeno davanje ACE-inhibitora i hidrohlorotiazida je dakle mudro kad svaki lijek posebno nije dovoljno djelotvoran. To nam omogućuje da manjim dozama enalapрила i hidrohlorotiazida dostignemo bolji učinak liječenja i manje nuspojava.

Antihipertenzivni učinak kombinacije traje obično do 24 sata, zato je dovoljno uzimanje lijeka jedanput do dvaput na dan.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Enalapril

Apsorpcija

Enalapril se iz probavnih organa brzo apsorbira. Apsorpcija je 60-postotna i hrana je ne ometa. Najveću koncentraciju u serumu dostiže u 1 satu, nakon 4 sata koncentracija brzo pada. Enalaprilat se u aktivni lijek metabolizira u jetri. Serumska koncentracija enalaprilata je najveća kroz 3 do 4 sata nakon uzimanja peroralne doze enalapрила.

Kod osoba s normalnom funkcijom bubrega, uravnotežena koncentracija enalaprilata bila je dostignuta do četvrtog dana uzimanja enalapрила.

Raspodjela

Enalaprilat se distribuira u većinu tkiva u organizmu, prije svega u pluća, bubrege i krvne žile. Nemamo dokaza da u terapijskim dozama prelazi u mozak. Poluvrijeme raspodjele je 4 sata. Na plazmatske bjelančevine veže ga se 50 do 60 %. Enalapril i enalaprilat prelaze kroz posteljicu te se izlučuju u mlijeku dojilja.

Metabolizam

Osim pretvorbe u enalaprilat nema dokaza o značajnom metabolizmu enalapрила.

Izlučivanje

Enalapril se većinom izlučuje kroz bubrege. Glavni sastojci u mokraći su enalaprilat (približno 40 % doze) i nepromijenjeni enalapril. Izlučivanje je kombinacija glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Bubrežni klirens enalapрила je 0,005 ml/s (18 l/h), a enalaprilata 0,00225 do 0,00264 ml/s (8,1 do 9,5 l/h). Izlučivanje većinom protiče dvofazno, a dugo terminalno poluvrijeme izlučivanja ukazuje na jaku vezu između enalaprilata i serumskog ACE. Djelotvorno poluvrijeme za nakupljanje enalaprilata nakon višekratnog peroralnog doziranja enalapril maleata jest 11 sati. Poluvrijeme izlučivanja enalaprilata je 35 sati.

Enalaprilat se može lagano ukloniti iz krvotoka hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Hemodijalizni klirens enalaprilata je 0,63 ml/s do 1,03 ml/s (38 ml/min do 62 ml/min), a serumska koncentracija enalaprilata je nakon četverosatne hemodijalize manja za 45 do 57 %.

Hidrohlorotiazid

Apsorpcija

Hidrohlorotiazid se većinom apsorbira u dvanaesniku i početnom dijelu tankog crijeva. Apsorpcija je 70-postotna i povećava se za 10 % ako ga uzmemo s hranom. Najveću serumsku koncentraciju dostiže za 1,5 sat do 5 sati.

Raspodjela

Volumen raspodjele je približno 3 l/kg. Na plazmatske bjelančevine veže ga se približno 40 %. Također se nakuplja u crvenim krvnim stanicama, mehanizam za sada nije razjašnjen. Hidrohlorotiazid efikasno prelazi kroz posteljicu i nakuplja se u amnionskoj tekućini. Koncentracije hidrohlorotiazida u mlijeku dojilja su veoma male.

Metabolizam

Hidrohlorotiazid se uglavnom ne metabolizira, više od 95 % nepromijenjenog hidrohlorotiazida se izlučuje mokraćom.

Izlučivanje

Izlučivanje je posljedica tubularnog izlučivanja. Bubrežni klirens hidrohlorotiazida kod zdravih osoba i kod bolesnika s hipertenzijom je približno 5,58 ml/s (335 ml/min). Izlučivanje protiče dvofazno. Plazmatsko poluvrijeme je oko 2,5 sata, a poluvrijeme izlučivanja 5,6 do 14,8 sati.

Dojenje: Nakon jednokratne 20 mg peroralne doze, kod pet rodilja je prosječna najveća koncentracija enalapрила u mlijeku bila 1,7 µg/l (od 0,54 do 5,9 µg/l), a nastupila je 4 do 6 sati nakon uzimanja. Prosječna najveća koncentracija enalaprilata bila je 1,7 µg/l (od 1,2 do 2,3 µg/l); u 24-satnom

razdoblju su najveće koncentracije nastupile u različito vrijeme. Na temelju podataka o najvećoj koncentraciji u mlijeku, možemo ocijeniti da bi najveća količina koju bi dobilo dojenče koje se hrani samo majčinim mlijekom, bila približno 0,16 % majčine doze koja je prilagođena s obzirom na njezinu težinu. Kod žene koja je 11 mjeseci uzimala enalapril u peroralnoj dozi od 10 mg dnevno, najveća koncentracija enalapрила u mlijeku nastupila je 4 sata nakon uzimanja te je iznosila 2 µg/l, a najveća koncentracija enalaprilata iznosila je 0,75 µg/l i nastupila je približno 9 sati nakon uzimanja. Ukupna količina enalapрила i enalaprilata u mlijeku, koju su izmjerili u 24-satnom periodu bila je 1,44 µg/l odnosno 0,63 µg/l mlijeka. Kod majke koja je uzela jednokratnu dozu od 5 mg enalapрила i kod dvije majke koje su uzele dozu od 10 mg, 4 sata nakon uzimanja nisu u mlijeku registrirali koncentraciju enalaprilata (< 0,2 µg/l); koncentraciju enalapрила nisu odredili. Istovremeno davanje enalapрила i hidrohlorotiazida ne utječe na biološku raspoloživost i farmakokinetiku pojedinačnog lijeka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nekliničke učinke opazili su kod izloženosti koja je snažno premašivala najveću izloženost kod čovjeka, što ukazuje na malu važnost za kliničku primjenu.

Toksikološka istraživanja kod miševa i štakora pokazala su nižu akutnu toksičnost kombinacije enalapрила i hidrohlorotiazida u komparaciji s enalapril maleatom. Vrijednosti LD₅₀ nakon oralnog

davanja kombinacije miševima i štakorima veće su od 5 g/kg. Produljeno davanje kombinacije obiju aktivnih supstanci uzrokovalo je promjene rada bubrega i morfološka oštećenja probavnog trakta. Studije toksičnosti reprodukcije kod laboratorijskih životinja pokazale su fetotoksični učinak enalapril maleata i hidrohlorotiazida, kad su ih davali odvojeno ili u kombinaciji. Mutageni učinak kombinacije enalapрила i hidrohlorida nisu ustanovili. Enalapril i hidrohlorotiazid pojedinačno ne uzrokuju karcinogeni učinak, što je moguće očekivati i za kombinaciju obaju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

- laktoza monohidrat,
- natrij bikarbonat,
- povidon,
- preželatinizirani kukuruzni škrob,
- kukuruzni škrob,
- maleinska kiselina,
- magnezij stearat

6.2 Inkompatibilnost

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

KADRIL PLUS tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Kartonska kutija lijeka sa 20 okruglih, bikonveksnih tableta, žute boje, od 10 mg enalapril maleata + 25mg hidrohlorotiazida u blister pakovanju (2 blistera x 10 tableta).

Kartonska kutija lijeka sa 20 okruglih, bikonveksnih tableta, bijele boje, od 20 mg enalapril maleata + 12,5 mg hidrohlorotiazida u blister pakovanju (2 blistera x 10 tableta)

6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

KADRIL Plus, 20 tableta x (10 + 25) mg u kutiji: 04-07.3-2-4861/15 od 09.09.2015.

KADRIL Plus, 20 tableta x (20 + 12,5) mg u kutiji: 04-07.3-2-4862/15 od 09.09.2015.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:

Septembar, 2015.