

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Enalapril/hidroklorotiazid Teva 20 mg/12,5 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg enalapriljevega maleata in 12,5 mg hidroklorotiazida (HCT).

#### Pomožne snovi

Ena tableta vsebuje 140 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, blago izbočene tablete, z vtisnjenima napisoma »EL« in »20« ter razdelilno zarezo na eni strani in gladko površino na drugi strani tablete.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1. Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravljenje s fiksno določenim kombiniranim odmerkom je primerno pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan s samim enalaprilom.

Fiksno določeni kombinirani odmerek lahko nadomesti tudi zdravljenje s kombinacijo 20 mg enalapriljevega maleata in 12,5 mg hidroklorotiazida pri bolnikih, katerih zdravljenje je bilo stabilizirano s posameznima zdravilnima učinkovinama, ki sta bili odmerjeni v enakem razmerju kot posamezni zdravili.

Fiksno določeni kombinirani odmerek ni primeren za začetno zdravljenje.

#### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Enalapril/hidroklorotiazid Teva se lahko uporablja v obliki enkratnega odmerka na dan, s hrano ali brez nje.

Priporoča se individualna prilagoditev odmerka obeh zdravilnih učinkovin.

Kadar je to klinično ustrezno, je potrebno premisliti o prehodu z zdravljenja z zgolj zaviralcem ACE (angiotenzin-konvertaze) na zdravljenje s fiksno določenim kombiniranim odmerkom.

Pri prehodu z zdravljenja s samim enalaprilom na kombinacijo enalapрила in hidroklorotiazida se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. To je verjetneje pri bolnikih, ki jim primanjkuje tekočine ali soli (npr. po bruhanju, driski ali zdravljenju z diuretiki), in pri bolnikih s hudim popuščanjem

srca ali ledvično hipertonijo. Uvedba zdravljenja mora pri teh bolnikih potekati pod zdravniškim nadzorom.

#### Odmerjanje pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic

Običajni odmerek je ena tableta na dan.

#### Odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

- Pri bolnikih z očistkom kreatinina  $> 30$  in  $< 80$  ml/min se sme kombinacija enalapрила in hidroklorotiazida uporabljati šele po prilagoditvi posameznih komponent (glejte poglavje 4.4).  
Pri teh bolnikih je potrebno redno spremljati nivo kalija in kreatinina, na primer vsaka 2 meseca, po ustaljenem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).
- Kreatininski očistek  $< 30$  ml/min: glejte poglavje 4.3.

#### Posebna populacija bolnikov

Pri bolnikih z zmanjšano količino soli/tekočine je začetni odmerek 5 mg enalapрила ali manj. Priporoča se individualna prilagoditev odmerka enalapрила in hidroklorotiazida.

#### Uporaba pri starejših bolnikih

Uporaba zdravila pri starejših bolnikih se je izkazala za tako učinkovito kot pri mlajših hipertenzivnih bolnikih. V primeru fiziološko okvarjenega delovanja ledvic se pred uvedbo zdravljenja s fiksno določenim kombiniranim odmerkom priporoča prilagoditev odmerka enokomponentnega enalapрила.

Pri starejših bolnikih mora odmerek ustrezati delovanju ledvic.

#### Uporaba pri otrocih

Pri otrocih varnost in učinkovitost zdravila Enalapril/hidroklorotiazid Teva nista ugotovljeni. Zato se uporaba kombinacije obeh učinkovin pri otrocih ne priporoča.

### **4.3. Kontraindikacije**

#### Povezane z enalaprilom

Zdravilo se ne sme uporabljati:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo za enalapril, druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE) ali katerokoli pomožno snov,
- pri bolnikih z angioedemom (Quinkejev edem) v anamnezi, povezanim s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE, in/ali pri bolnikih z dednim ali idiopatskim angioedemom,
- pri bolnicah v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

#### Povezane s hidroklorotiazidom

Zdravilo se ne sme uporabljati:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo za hidroklorotiazid ali druge derivate sulfonamidov,
- pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek  $< 30$  ml/min),
- pri bolnikih z anurijo,
- pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter/hepatično encefalopatijo.

#### **4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Opozorila

##### Povezana s pomožnimi snovmi

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

##### Povezana z enalaprilom in hidroklorotiazidom

##### *Hipotenzija in porušeno ravnovesje elektrolitov v telesnih tekočinah*

Simptomatska hipotenzija je pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo redka. Pri hipertenzivnih bolnikih je pojav simptomatske hipotenzije med zdravljenjem z enalaprilom in hidroklorotiazidom verjetnejši, če bolniku primanjkuje tekočine, na primer zaradi zdravljenja z diuretikom, nezadostnega uživanja soli s hrano, driske ali bruhanja (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri teh bolnikih je treba redno in v ustreznih časovnih presledkih preverjati ravni elektrolitov v serumu. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih lahko prevelik padec krvnega tlaka povzroči miokardni infarkt ali cerebrovaskularni inzult. Pri hipertenzivnih bolnikih s popuščanjem srca (s pridruženno ledvično insuficienco ali brez nje) so opazili simptomatsko hipotenzijo.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeč položaj in mu po potrebi intravensko infundirati fiziološko raztopino. Prehodni hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje zdravljenje, ki običajno poteka brez težav, ko se krvni tlak po povečanju volumna plazme zviša.

##### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Kombinacija enalaprila in hidroklorotiazida se ne sme dajati bolnikom z ledvično insuficienco (očistek kreatinina  $< 80$  ml/min in  $> 30$  ml/min), dokler se pri prilagajanju odmerka enalaprila ne izkaže, da bolnik potrebuje odmerek v tej formulaciji (glejte poglavje 4.2).

Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih brez znakov predobstoječe bolezni ledvic, ki so sočasno dobivali enalapril in diuretik, so se povišale ravni sečnine in kreatinina v krvi (glejte poglavje 4.4 – *Enalapril–Okvarjeno delovanje ledvic; Hidroklorotiazid–Okvarjeno delovanje ledvic*). Če se to zgodi, je treba prekiniti zdravljenje z enalaprilom in hidroklorotiazidom. Te okoliščine tudi opozarjajo na možnost obstoja predhodne stenoze ledvične arterije (glejte poglavje 4.4 – *Enalapril–Renovaskularna hipertenzija*).

##### *Hiperkaliemija*

Pri sočasnem zdravljenju z enalaprilom in majhnimi odmerki diuretika ni mogoče izključiti možnosti, da se bo pojavila hiperkaliemija (glejte poglavje 4.4 – *Enalapril-Hiperkaliemija*).

##### *Litij*

Sočasno zdravljenje z litijem ter enalaprilom in diuretiki se na splošno ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

##### *Pediatrična uporaba*

Varnosti in učinkovitosti tega zdravila pri otrocih niso dokazali v nadzorovanih študijah.

##### Povezana z enalaprilom

#### *Aortna stenoza in stenoza mitralne zaklopke, hipertrofična kardiomiopatija*

Kakor vse vazodilatatorje je potrebno zaviralce ACE previdno dajati bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in oviranim aortnim iztokom iz levega srčnega prekata ter jih ne uporabljati v primerih kardiogenega šoka in hemodinamsko pomembno oviranega pretoka.

#### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Pri bolnikih, ki se zdravijo z enalaprilom, so poročali o odpovedi ledvic, ki se je pojavilo predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali predhodno obstoječo boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije. Če je bolezen prepoznana pravočasno in ustrezno zdravljena, je odpoved ledvic, ki je povezana z zdravljenjem z enalaprilom, običajno reverzibilna (glejte poglavji 4.2 in 4.4– *Enalapril in hidroklorotiazid; Hidroklorotiazid–Okvarjeno delovanje ledvic*).

#### *Renovaskularna hipertenzija*

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije edine delujoče ledvice obstaja povečano tveganje za pojav hipotenzije in okvarjenega delovanja ledvic, kadar se zdravijo z zaviralci ACE. Poslabšanje delovanja ledvic se lahko pojavi ob zgolj blagi spremembi nivoja kreatinina v serumu. Pri teh bolnikih je potrebno zdravljenje uvesti pod strogim zdravniškim nadzorom ter z majhnimi odmerki, ob previdnem prilagajanju odmerka in spremljanju delovanja ledvic.

#### *Bolniki s presajeno ledvico*

Z jemanjem enalapila pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj. Zdravljenje z enalaprilom se pri teh bolnikih zato odsvetuje.

#### *Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z dializo z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69<sup>®</sup>) in sočasno dobivali zaviralce ACE, so opisali anafilaktoidne reakcije. Pri teh bolnikih bo morda treba uporabiti drugo vrsto dializne membrane ali zdravilo proti hipertenziji iz druge skupine.

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Zdravljenje z zaviralci ACE je bilo zelo redko povezano s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom ter napreduje v fulminantno hepatično nekrozo, ki ima lahko (včasih) smrten izid. Mehanizem tega sindroma ni znan. Pri bolnikih, ki so zdravljeni z zaviralci ACE in pri katerih se razvije zlatenica ali izrazito povečane vrednosti jetrnih encimov, je potrebno zdravljenje z zaviralcem ACE prekiniti, bolnika pa ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4 – *Hidroklorotiazid-Bolezen jeter*).

#### *Nevtropenija/agranulocitoza*

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec ACE, so poročali o nevtropeniji ali agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in ki nimajo drugih dejavnikov tveganja, je nevtropenija redka. Enalapril je potrebno skrajno previdno odmerjati bolnikom, ki imajo sistemsko vezivnotkivno bolezen, se zdravijo z imunosupresivnimi zdravili, alopurinolom ali prokainamidom ali imajo hkrati več dejavnikov tveganja, zlasti če je pri njih že prisotno okvarjeno delovanje ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se razvile hude okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno antibiotično zdravljenje. Če takšne bolnike zdravimo z enalaprilom, je potrebno redno spremljati število levkocitov in bolnikom naročiti, naj ob vsakem znaku okužbe obvestijo zdravnika.

### *Hiperkaliemija*

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, vključno z enalaprilom, so opazili povišanje koncentracije kalija v serumu. Med dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije so ledvična insuficienca, poslabšano delovanje ledvic, starost (> 70 let), sladkorna bolezen, sočasne težave, zlasti dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolična acidoza in sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), nadomestkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ter uporaba drugih zdravil, povezanih s povišanjem koncentracije kalija v serumu (na primer heparina). Nadomestki kalija, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, in nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo pomembna povišanja koncentracije kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtne, aritmije. Če zdravnik presodi, da je sočasna uporaba naštetih učinkovin primerna, se priporoča redno spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4 – *Enalapril in hidroklorotiazid–Hiperkaliemija; Hidroklorotiazid–Učinki na presnovo in endokrini sistem* in poglavje 4.5).

### *Sladkorni bolniki*

Sladkornim bolnikom, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom in začnejo zdravljenje z zaviralcem ACE, je treba naročiti, naj bodo zelo pozorni na morebitno hipoglikemijo, zlasti v prvem mesecu kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 4.4 *Hidroklorotiazid–Učinki na presnovo in endokrini sistem* in 4.5).

### *Preobčutljivostne reakcije, angionevrotični edem*

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem angiotenzin-konvertaze, tudi z enalaprilom, so poročali o angionevrotičnem edemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla. Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem. Če se to zgodi, moramo zdravljenje z enalaprilom nemudoma prekiniti in začeti bolnika ustrezno spremljati in zagotoviti, da simptomi pred odpustom iz bolnišnice povsem minejo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi samo otekanje obraza in ustnic, se stanje običajno izboljša brez dodatnega zdravljenja. Za ublažitev simptomov so bili učinkoviti antihistaminiki. Dlje časa je potrebno opazovati tudi bolnike, pri katerih se pojavi samo otekanje jezika brez dihalne stiske, ker včasih zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi pri njih ne zadošča.

Zelo redko so poročali o smrtnih izidih zaradi angioedema v obliki edema grla ali jezika. Pri bolnikih, pri katerih angionevrotični edem prizadene jezik, glasilke ali grlo, lahko pride do zapore dihalnih poti, zlasti če je bolnik imel predhodno operacijo na dihalnih poteh. Kadar so prizadeti jezik, glasilke ali grlo, je zelo verjetno, da pride do zapore dihalnih poti, zato je potrebno nemudoma začeti zdravljenje, ki lahko zajema subkutano zdravljenje z raztopino adrenalina v razredčenju 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) ter zagotoviti odprto dihalno pot.

Pri bolnikih črne rase, ki jemljejo zaviralce ACE, so poročali o pogostejšem pojavu angioedema kot pri ostalih rasah. Vendar je pri temnopoltih tveganje za pojav angioedema večje tudi na splošno.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi angioedem, ki ni bil posledica zdravljenja z zaviralcem ACE, je lahko tveganje za nastanek angioedema med jemanjem zaviralca ACE povečano (glejte poglavje 4.3).

### *Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo na kožekrilce*

Bolniki, ki so prejeli zaviralec ACE med zdravljenjem z desenzibilizacijo na strup kožekrilcev, so v redkih primerih dobili življenje ogrožajoče anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam so se

izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE pred posameznim desenzibilizacijskim zdravljenjem.

#### *Anafilaktoidne reakcije med zdravljenjem z aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)*

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med zdravljenjem z aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE pred vsako aferezo.

#### *Kašelj*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so poročali o pojavu kašlja. Kašelj je običajno neproduktiven, vztrajen in po prenehanju zdravljenja mine. Kašelj, ki ga povzročajo zaviralci ACE, je potrebno upoštevati pri diferencialni diagnozi kašlja.

#### *Kirurški posegi, anestezija*

Enalapril zavira nastajanje angiotenzina II in s tem pri bolnikih, ki morajo prestati večji kirurški poseg, ali pri anesteziji s sredstvi, ki povzročajo hipotenzijo, poslabša sposobnost kompenzacije prek sistema renin-angiotenzin. Hipotenzijo, ki je posledica tega mehanizma, zdravimo s povečanjem količine tekočine v obtoku (glejte poglavje 4.5).

#### *Etnične razlike*

Enalapril lahko, kakor drugi zaviralci angiotenzin-konvertaze, manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri ostalih rasah, najverjetneje zaradi tega, ker imajo hipertenzivni bolniki črne rase v več primerih nizko raven renina.

Zdravljenje z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Povezana s hidroklorotiazidom

##### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Tiazidi morda ne bodo ustrezni diuretiki za uporabo pri bolnikih z okvaro ledvic. Pri vrednostih očistka kreatinina 30 ml/min ali manjših (tj. zmerna ali huda ledvična insuficienca) so neučinkoviti (glejte poglavji 4.2 in 4.4 – *Enalapril in hidroklorotiazid-Okvarjeno delovanje ledvic; Enalapril-Okvarjeno delovanje ledvic*).

##### *Okvarjeno delovanje jeter*

Tiazide je potrebno previdno dajati bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter ali napredujočimi boleznimi jeter, ker lahko že manjša nihanja v ravnovesju tekočin in elektrolitov povzročijo jetrno komo (glejte poglavje 4.4 – *Enalapril-Odpoved jeter*).

##### *Učinki na presnovo in endokrini sistem*

Zdravljenje s tiazidi lahko zmanjša toleranco za glukozo. Morda bo potrebna prilagoditev odmerkov antidiabetikov, vključno z inzulinom (glejte poglavje 4.4 – *Enalapril-Sladkorni bolniki*).

Z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki so lahko povezana povišanja ravni holesterola in trigliceridov; vendar so pri odmerku 12,5 mg hidroklorotiazida poročali o zelo majhnih učinkih

ali o njihovi odsotnosti. Poleg tega v kliničnih študijah s 6 mg hidroklorotiazida ni bilo klinično pomembnih učinkov na ravni glukoze, holesterola, trigliceridov, natrija, magnezija ali kalija.

Zdravljenje s tiazidi lahko pri nekaterih bolnikih povzroči hiperurikemijo in/ali protin. Videti je, da je učinek hiperurikemije odvisen od odmerka in pri 6-miligramskem odmerku hidroklorotiazida, ki ga vsebuje to zdravilo, ni klinično pomemben. Poleg tega lahko tudi enalapril poveča raven sečne kisline v urinu in tako zmanjša hiperurikemični učinek hidroklorotiazida.

Kot pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, je treba v ustreznih presledkih meriti koncentracijo elektrolitov v serumu.

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo motnje ravnovesja tekočin ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki porušenega ravnovesja tekočin ali elektrolitov so kserostomija, žeja, šibkost, letargija, zaspanost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot sta navzeja in bruhanje.

Med uporabo tiazidnih diuretikov se lahko razvije hipokaliemija, vendar sočasno zdravljenje z enalaprilom lahko zmanjša hipokaliemijo, ki jo povzročajo diuretiki. Tveganje za nastanek hipokaliemije je največje pri bolnikih s cirozo jeter, s pospešeno diurezo, z neustreznim peroralnim uživanjem elektrolitov in pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali acetilholinom (ACTH) (glejte poglavje 4.5).

Pri edematoznih bolnikih se lahko v vročem vremenu pojavi hiponatriemija. Pomanjkanje kloridov je na splošno blago in zdravljenje navadno ni potrebno.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urinu in ob odsotnosti znanih motenj presnove kalcija povzročijo občasno in rahlo povišanje koncentracije kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak latentnega hiperparatiroidizma. Pred preizkušanjem delovanja paratiroidne žleze je treba zdravljenje s tiazidi prekiniti.

Opazili so, da tiazidi lahko povečajo izločanje magnezija v urinu, kar lahko povzroči hipomagneziemijo.

#### *Preizkus za ugotavljanje prisotnosti nedovoljenih poživil*

Hidroklorotiazid, ki ga vsebuje to zdravilo, lahko pri preizkusu za ugotavljanje prisotnosti nedovoljenih poživil povzroči pozitiven analitični rezultat.

#### *Preobčutljivost*

Pri bolnikih, ki dobivajo tiazide, se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije, tudi če v preteklosti niso imeli alergij ali bronhialne astme. Med zdravljenjem s tiazidi so poročali o poslabšanju ali aktivaciji sistemskega eritematoznega lupusa.

### **4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Povezano z enalaprilom in hidroklorotiazidom

#### Druge antihipertenzivne učinkovine

Sočasna uporaba teh učinkovin (npr. betaadrenergičnih blokatorjev, metildope, blokatorjev kalcijevih kanalov) lahko poveča hipotenzivne učinke enalapрила. Sočasna uporaba z nitroglicerinom ali drugimi nitrati ali vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

#### Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povišanju koncentracij litija v serumu in njegovih toksičnih učinkih. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za litijeve toksične učinke in še dodatno poveča toksičnost, ki je posledica sočasnega jemanja litija in zaviralca ACE.

Sočasna uporaba enalapрила in litija se ne priporoča, če pa je zdravljenje s kombinacijo nujno, je treba med zdravljenjem natančno spremljati koncentracije litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

#### Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Ponavljajoča se uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralca ACE ali poveča diuretične, natriuretične in antihipertenzivne učinke diuretikov.

Nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z zaviralci COX-2) in zaviralci ACE dodatno povečajo koncentracijo kalija v serumu in lahko poslabšajo delovanje ledvic. Ti učinki so navadno reverzibilni. Redko lahko pride do akutne odpovedi ledvic, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, kot so starejši ali bolniki s pomanjkanjem tekočine, vključno s tistimi, ki se zdravijo z diuretiki.

### Povezano z enalaprilom

#### Diuretiki, ki ohranjajo kalij, in kalijeve dodatki

Zaviralci ACE zmanjšajo izgubljanje kalija, ki ga povzročijo diuretiki. Diuretiki, ki ohranjajo kalij (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko močno zvišajo raven kalija v serumu. Če je indicirana sočasna uporaba zaradi dokazane hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto kontrolirati kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

#### Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki zanke)

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi terapije z enalaprilom povzroči zmanjšanje volumna tekočin v telesu in s tem tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivne učinke je mogoče zmanjšati s prenehanjem uporabe diuretika ali z večjim uživanjem tekočine ali soli.

#### Triciklični antidepressivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki

Sočasna uporaba nekaterih anestetikov, tricikličnih antidepressivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko povzroči nadaljnje znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

#### Zlato

Pri bolnikih, ki so se zdravili z injiciranjem zlata (na primer natrijevega aurotiomata) in sočasno dobivali zaviralec ACE, vključno z enalaprilom, so redko poročali o dušikovih reakcijah (med simptomi so rdečica, slabost, bruhanje in hipotenzija).

#### Simpatikomimetiki



Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE.

#### Antidiabetiki

Epidemiološke raziskave so pokazale, da sočasno jemanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulina, peroralnih antidiabetikov) lahko povzroči zvečan učinek na znižanje ravni glukoze v krvi in s tem nevarnost za hipoglikemijo. Verjetnost tega pojava je večja v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.8).

#### Alkohol

Alkohol poveča hipotenzivni učinek zaviralcev ACE.

#### Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, blokatorji receptorjev beta

Enalapril se lahko varno uporablja skupaj z acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitiki in blokatorji beta.

#### Povezano s hidroklorotiazidom

#### Nedepolarizirajoči mišični relaksanti

Tiazidi lahko povečajo odzivnost na tubokurarin.

#### Alkohol, barbiturati, narkotiki, antidepresivi

Zvečajo možnost ortostatske hipotenzije.

#### Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in inzulin)

Lahko je potrebna prilagoditev odmerjanja antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.8).

#### Holestiraminske in holestipolne smole

Absorpcija hidroklorotiazida je motena v prisotnosti smol anionskih izmenjevalcev. Holestiraminske in kolestipolne smole v enkratnem odmerku vežejo hidroklorotiazid in zmanjšajo njegovo absorpcijo iz prebavnega trakta, in sicer holestiraminske smole za do 85 %, kolestipolne pa za do 43 %.

#### Podaljšanje intervala Q-T (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Povečano tveganje za pojav *torsade de pointes*.

#### Kortikosteroidi, ACTH

Potencirajo pomanjkanje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

#### Kaliuretični diuretiki (npr. furosemid), karbenoksolon ali pretirana uporaba odvajal

Hidroklorotiazid lahko poveča izgubo kalija in/ali magnezija.

#### Presorni amini (npr. adrenalin)

Možna je zmanjšana odzivnost na presorne amine, vendar ne toliko, da bi to oviralo njihovo uporabo.

#### Citotoksična zdravila (npr. ciklofosfamid, metotreksat)

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvice in okrepijo njihove mielosupresivne učinke.

#### Glikozidi digitalisa

Hipokaliemija lahko poveča občutljivost srca oziroma njegov odziv na toksične učinke digitalisa (npr. povečana razdražljivost prekatov).

#### 4.6. Nosečnost in dojenje

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).  
Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

##### Nosečnost

###### Zaviralci ACE

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).  
Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki glede teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, niso dokončni, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pri ljudeh lahko povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

###### Hidroklorotiazid

Izkušenj z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo ni veliko, zlasti v prvem trimesečju. Iz študij na živalih ni dovolj podatkov.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placentu. Na podlagi njegovega farmakološkega mehanizma delovanja bi lahko uporaba hidroklorotiazida v drugem in tretjem trimesečju poslabšala perfuzijo med plodom in placento ter pri plodu oziroma novorojencu povzročila učinke, kot so ikterus, porušeno ravnovesje elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje nosečnostnega edema, nosečnostne hipertenzije ali preeklampsije, ker obstaja tveganje za zmanjšanje prostornine plazme in zmanjšan pretok skozi placentu, zdravljenje pa ne bi imelo ugodnega učinka na potek bolezni.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kadar ni mogoča uporaba nobenega drugega zdravljenja.

##### Dojenje

###### Enalapril

Majhna količina farmakokinetičnih podatkov kaže na zelo nizke koncentracije v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav se te koncentracije ne zdijo klinično pomembne, se uporaba enalaprilijevega maleata med dojenjem odsvetuje pri nedonošencih in v prvih nekaj tednih po porodu, ker v teoriji obstaja tveganje za učinke na srce in ožilje ter ledvice, kliničnih izkušenj pa ni dovolj. Če gre za starejšega dojenčka, pride uporaba enalaprilijevega maleata pri doječi materi v poštev, če mati potrebuje zdravljenje in če smo pozorni na morebitni pojav kakršnihkoli neželenih učinkov pri otroku.

#### Hidroklorotiazid

Majhne količine hidroklorotiazida se izločajo v materinem mleku.

**Veliki odmerki tiazidov, ki povzročijo znatno diurezo, lahko zavirajo nastajanje mleka. Uporaba enalaprilijevega maleata v obdobju dojenja se ne priporoča. Če se zdravilo kljub temu uporablja med dojenjem, naj bodo odmerki čim manjši.**

### **4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Med vožnjo motornih vozil ali pri delu s stroji je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavita omotica ali utrujenost (glejte poglavje 4.8).

### **4.8. Neželeni učinki**

Uporabljajo se naslednji izrazi in pogostosti:

zelo pogosti	( $\geq 1/10$ ),
pogosti	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ),
občasni	( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ ),
redki	( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ ),
zelo redki	( $< 1/10.000$ ),
neznana	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni:	anemije (vključno z aplastično in hemolitično)
Redki:	nevtropenija, upad hemoglobina, upad hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija kostnega mozga, mielosupresija, pancitopenija, limfadenopatija, avtoimunske bolezni.

#### Bolezni endokrinega sistema

Neznana:	sindrom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona (SIADH)
----------	--

#### Presnovne in prehranske motnje

Pogosti:	hipokaliemija, povišanje ravni holesterola, povišanje ravni trigliceridov, hiperurikemija
Občasni:	hipoglikemija (glejte poglavje 4.4), hipomagneziemija, protin*
Redki:	povišanje ravni glukoze v krvi
Zelo redki:	hiperkalcemija (glejte poglavje 4.4)

#### Psihiatrične motnje

<u>Pogosti:</u>	depresija
Občasni:	zmedenost, nespečnost, živčnost, zmanjšan libido*
Redki:	nenormalne sanje, motnje spanja

### Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, sinkopa, spremenjeno okušanje  
Občasni: dremavica, parestezije, vrtoglavica  
Redki: pareza (kot posledica hipokaliemije)

### Očesne bolezni

Zelo pogosti: zamegljen vid

### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: tinitus

### Srčne bolezni

Zelo pogosti: omotica  
Pogosti: motnje srčnega ritma, angina pektoris, tahikardija.  
Občasni: palpitanje, miokardni infarkt ali cerebrovaskularni inzult, morda kot posledica izrazite hipotenzije pri bolnikih, pri katerih je tveganje veliko (glejte poglavje 4.4)

### Žilne bolezni

Pogosti: hipotenzija, ortostatska hipotenzija  
Občasni: rdečica  
Redki: Raynaudov sindrom

### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo pogosti: kašelj  
Pogosti: dispneja  
Občasni: rinoreja, boleče grlo in hripavost, bronhospazem/astma  
Redki: pljučni infiltrati, dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica.

### Bolezni prebavil

Zelo pogosti: slabost  
Pogosti: driska, bolečine v trebuhu  
Občasni: ileus, vnetje trebušne slinavke, bruhanje, dispepsija, zaprtost, anoreksija, želodčne težave, suha usta, peptična razjeda, flatulenca\*  
Redki: stomatitis/afta, glositis  
Zelo redki: intestinalni angioedem

### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: odpoved jeter, hepatitis – hepatocelularni ali holestatski, jetrna nekroza (lahko s smrtnim izidom), zlatenica, holestaza (zlasti pri bolnikih, ki so že prej imeli holelitiazo)

### Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaji (eksantem), preobčutljivost/angionevrotični edem: poročali so o angionevrotičnemu edemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla (glejte poglavje 4.4).  
Občasni: diaforeza, pruritus, urtikarija, alopecija  
Redki: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfoliativni dermatitis,

toksična epidermalna nekroliza, purpura, kožni eritematozni lupus, pemfigus, eritrodermatitis

Poročajo tudi o skupini učinkov, ki lahko vključujejo nekatere ali vse naslednje simptome: povišana telesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgiya/artritis, pozitivna ANA, povišana ESR, eozinofilija in levkocitoza. Lahko se pojavijo izpuščaji, fotosenzitivnost ali druge dermatološke težave.

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišični krči\*\*

Občasni: artralgiya\*

#### Bolezni sečil

Občasni: motnje delovanja ledvic, odpoved ledvic, proteinurija

Redki: oligurija, intersticijski nefritis

#### Bolezni reprodukcije in dojk

Občasni: impotenca

Redki: ginekomastija

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: astenija

Pogosti: bolečina v prsih, utrujenost

Občasni: slabo počutje, povišana telesna temperatura

#### Preiskave

Pogosti: hiperkaliemija, povišanje koncentracije serumskega kreatinina

Občasni: povišanje koncentracije sečne kisline v krvi, hiponatriemija

Redki: povišanje ravni jetrnih encimov, povišanje ravni serumskega bilirubina

\*Ti neželeni učinki se nanašajo samo na 12,5- in 25-miligramske odmerke hidroklorotiazida.

\*\*Mišični krči kot pogost neželeni učinek se nanašajo na 12,5- in 25-miligramske odmerke hidroklorotiazida, medtem ko je pri 6-miligramskih odmerkih njihova pogostost občasna.

## **4.9. Preveliko odmerjanje**

Glede zdravljenja prevelikega odmerjanja zdravila Enalapril/hidroklorotiazid Teva 20 mg/12,5 mg ni na voljo posebnih informacij. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Zdravljenje s kombinacijo enalapрила in hidroklorotiazida je treba prekiniti in bolnika skrbno spremljati. Med priporočenimi ukrepi so sproženje bruhanja ter dajanje aktivnega oglja in odvajala (če je bilo zdravilo zaužito pred kratkim) ter odprava dehidracije, porušenega ravnotežja elektrolitov in hipotenzije z uveljavljenimi ukrepi.

#### Povezano z enalaprilom

Najpogostejši znaki prevelikega odmerjanja, o katerih so do zdaj poročali, so izrazita hipotenzija, ki se pojavi približno 6 ur po zaužitju tablet, skupaj z blokado renin-angiotenzinskega sistema in stuporjem.

Znaki, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, vključujejo cirkulacijski šok, neravnovesje elektrolitov, odpoved ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitanje, bradikardijo,

omotičnost, tesnoba in kašelj. Poročali so o ravni enalaprilata v serumu, 100- in 200-krat višji od običajnih odmerkov pri zdravljenju, po zaužitju 300 mg oz. 440 mg enalapila.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravenska infuzija običajne fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v položaj za šok. Če je mogoče, pride v poštev tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskim dajanjem kateholaminov. Če je bolnik zaužil zdravilo pred kratkim, priporočamo ukrepe za odstranitev enalapila (npr. sproženje bruhanja, izpiranje želodca, dajanje absorbentov in natrijevega sulfata). Enalapilat se lahko iz krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). V primeru bradikardije, ki se ne odziva na zdravljenje, je indicirana terapija s spodbujevalnikom. Stalno je treba spremljati življenjske znake ter koncentracije elektrolitov in kreatinina v serumu.

#### Povezano s hidrolorotiazidom

Najpogosteje opaženi simptomi so bili posledica pomanjkanja elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracija zaradi prevelikega izločanja vode iz telesa. Če bolnik jemlje tudi digitalis, lahko hipokaliemija poudari srčne aritmije.

#### Povezano s kombinacijo

Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Zdravljenje z zdravilom Enalapril/hidroklorotiazid Teva 20 mg/12,5 mg je potrebno prekiniti in bolnika natančno spremljati. Priporočajo se povzročitev bruhanja, zaužitje aktivnega oglja, laksativa in/ali izpiranje želodca, če so bile tablete zaužite pred kratkim. Dehidracija, neravnovesje elektrolitov in hipotenzija se morajo zdraviti na primeren način. Enalapilat se lahko odstrani iz krvi s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Količina hidroklorotiazida, ki se odstrani na ta način, ni ugotovljena.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki

Oznaka ATC: C09BA02

#### Farmakološki mehanizem delovanja

##### Povezan z enalaprilom

Enalapriljev maleat vsebuje maleatno sol enalapila, ki je derivat dveh aminokislin: L-alanina in L-prolina. Encim ACE (angiotenzin konvertirajoči encim) je peptidil dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v presorno substanco angiotenzin II. Po absorpciji se enalapril hidrolizira v enalapilat, ki zavira encime ACE. Zaviranje ACE povzroči znižanje ravni angiotenzina II v plazmi, ki vodi do zvečane aktivnosti plazemskega renina (ker ni več negativne povratne zveze sproščanja renina), in zmanjša izločanje aldosterona.

Angiotenzinska konvertaza je enaka kininazi II. Zaradi tega lahko enalapril zavira tudi razgradnjo bradikinina, ki je zelo učinkovit vazodepresorni polipeptid. Morebitna vloga povišanih plazemskih vrednosti bradikinina pri terapevtskem učinku enalapila še ni povsem pojasnjena.

##### Povezan s hidroklorotiazidom

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik, ki deluje kot agent za izločanje tekočine in zniževanja krvnega tlaka, z zaviranjem snovi, ki povečajo tubularno reabsorbcijo natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu.

### Značilnosti antihipertenzivnega zdravljenja

#### Enalapril

Enalapril naj bi nižal krvni tlak predvsem prek supresije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema; enalapril deluje antihipertenzivno tudi pri bolnikih z nizko plazemsko koncentracijo renina.

Pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom se po uporabi enalapрила krvni tlak zniža tako v ležečem kot v pokončnem položaju telesa, srčna frekvenca pa se pri tem bistveno ne zveča.

Simptomatska posturalna hipotenzija je redka. Pri nekaterih bolnikih se lahko vrednost krvnega tlaka optimalno zniža šele po nekajtedenskem zdravljenju. Po nenadni odtegnitvi enalapрила ni naglega zvišanja krvnega tlaka.

Učinkovito zaviranje ACE se običajno pojavi 2 do 4 ure po zaužitju individualnega odmerka enalapрила. Antihipertenzivni učinek se ponavadi pojavi čez eno uro, največji pa čez 4 do 6 ur. Trajanje učinka je odvisno od velikosti odmerka. Po zaužitju priporočenih odmerkov trajata antihipertenzijski in hemodinamični učinek najmanj 24 ur.

V študijah hemodinamike so pri bolnikih z esencialno hipertenzijo ugotovili, da se je ob znižanju krvnega tlaka upor v perifernih arterijah zmanjšal, srčni minutni volumen pa zvečal; srčna frekvenca se je le malo spremenila ali pa je ostala enaka. Po uporabi enalapрила se je pretok krvi skozi ledvice zvečal; obseg glomerulne filtracije se ni spremenil. Ni bilo dokazov o zadrževanju natrija in vode. Pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem zmanjšano glomerulno filtracijo, se je ta običajno zvečala.

V kratkoročnih kliničnih študijah pri bolnikih z diabetesom in brez njega in z obolelimi ledvicami so po uporabi enalapрила opazili zmanjšanje albuminurije in sekrecije IgG in celotne količine beljakovin v urinu.

Ob sočasnem dajanju tiazidnih diuretikov se učinki enalapрила na zniževanje krvnega tlaka vsaj seštevajo. Enalapril lahko zmanjša ali prepreči razvoj hipokaliemije, ki jo povzročajo tiazidni diuretiki.

#### Hidroklorotiazid

Čas do pričetka delovanja diuretika sta približno 2 uri. Diuretično delovanje je največje po 4 urah in se vzdržuje od 6 do 12 ur.

Nad določenim odmerkom tiazidni diuretiki dosežejo zastoj v smislu zdravilnega učinkovanja, medtem ko se neželeni učinki še naprej kopičijo. Če je zdravljenje neučinkovito, povečanje odmerka nad priporočeno količino ni koristno in pogosto le poveča neželene učinke.

#### Povezane s kombinacijo

V kliničnih študijah je sočasno dajanje enalapрила in hidroklorotiazida znižalo krvni tlak bolj učinkovito kot vsaka sestavina posamično.

Zdravljenje z enalaprilom zavira renin-angiotenzin-aldosteronski sistem in teži k zmanjšanju s hidroklorotiazidom inducirane izgube kalija.

Kombinacija zaviralca ACE s tiazidnim diuretikom ustvari sinergijski učinek in zmanjša tveganje za nastanek hipokaliemije, ki jo izzive diuretik sam.

## **5.2. Farmakokinetične lastnosti**

Sočasno dajanje enalapрила in hidroklorotiazida v različnih odmerkih ima le majhen ali nima nobenega učinka na biološko uporabnost teh dveh učinkovin.

### Povezane z enalaprilom

#### Absorpcija

Peroralno uporabljen enalapril se po zaužitju hitro absorbira. Serumske koncentracije enalapрила so največje čez eno uro. Na podlagi ponovnega določanja v seču se ocenjuje, da je absorpcija enalapрила iz peroralnih pripravkov enalaprilijevega maleata približno 60-odstotna. Absorpcija enalapрила pri peroralnem dajanju ni odvisna od hrane v prebavilih.

#### Porazdelitev

Po absorpciji se peroralno dani enalapril hitro in v veliki meri hidrolizira v enalaprilat, ki je močan zaviralec encima angiotenzinske pretvorbe (ACE). Serumske koncentracije enalaprilata so najvišje čez 3 do 4 ure po zaužitju odmerka enalaprilijevega maleata. Efektivna razpolovna doba za akumulacijo enalapрила po večkratnem peroralnem odmerjanju je 11 ur. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je bilo ravnovesje serumske koncentracije enalaprilata doseženo po 4 dnevih zdravljenja.

V obsegu koncentracij, ki so primerne za zdravljenje, vezava enalapрила na beljakovine človeške plazme ne presega 60 %.

#### Dojenje

Po enkratnem peroralnem odmerku 20 mg pri petih ženskah po porodu je bila povprečna največja koncentracija enalapрила v mleku 4 do 6 ur po aplikaciji 1,7 µg/l (obseg 0,54 do 5,9 µg/l). Povprečna najvišja koncentracija enalaprilata je bila 1,7 µg/l (obseg 1,2 do 2,3 µg/l). Najvišje koncentracije so se pojavile ob različnih časih v 24-urnem intervalu. Z uporabo podatkov o najvišjih koncentracijah v mleku so ocenili, da bi bil največji zaužiti odmerek pri izključno dojenem otroku približno 0,16 % materinega odmerka (računanega na kg telesne mase). Ženska, ki je peroralno jemala enalapril v odmerku 10 mg na dan 11 mesecev, je imela najvišjo koncentracijo enalapрила v mleku 2 µg/l 4 ure po aplikaciji in najvišjo koncentracijo enalaprilata 0,75 µg/l približno 9 ur po aplikaciji. Celokupna koncentracija enalapрила in enalaprilata v mleku, merjena v 24-urnem intervalu, je bila 1,44 µg/l oz. 0,63 µg/l. Koncentracija enalaprilata v mleku je postala nezaznavna (< 0,2 µg/l) 4 ure po enkratnem odmerku 5 mg enalapрила pri eni materi in 10 mg pri dveh materah. Koncentracije enalapрила niso določili.

#### Biotransformacija

Razen spremembe v enalaprilat ni drugih dokazov o opazni presnovi enalapрила.

#### Izločanje

Enalaprilat se izloča predvsem skozi ledvice. Glavni komponenti v seču sta enalaprilat (približno 40 % odmerka) in nespremenjeni enalapril (približno 20 %).



#### *Poslabšano delovanje ledvic*

Izpostavljenost enalaprilu in enalaprilatu je povečana pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno poslabšanim delovanjem ledvic (kreatininski očistek 40–60 ml/min) je bila AUC enalaprilata v stanju dinamičnega ravnovesja približno dvakrat višja kot pri bolnikih z normalno funkcijo ledvic po prejemu 5 mg enkrat na dan. Pri hudo poslabšani funkciji ledvic (kreatininski očistek  $\leq$  30 ml/min) se je AUC povečala za približno 8-krat. Efektivna razpolovna doba enalaprilata po večkratnih odmerkih enalaprilijevega maleata se pri tej ravni delovanja ledvic podaljša in čas do stanja dinamičnega ravnovesja se odloži (glejte poglavje 4.2., Odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic).

Enalaprilat se lahko odstrani iz splošnega obtoka s hemodializo. Dializni očistek je 62 ml/min.

#### Povezane s hidroklorotiazidom

##### Absorpcija

Peroralna absorpcija hidroklorotiazida je relativno hitra.

Biološka uporabnost hidroklorotiazida je med 60 in 80 %. Čas do največje koncentracije v plazmi ( $T_{max}$ ) niha med 1,5 in 5 urami, s srednjo vrednostjo približno 4 ure.

##### Porazdelitev

Vezava na beljakovine je približno 40 %.

Poročali so o srednji razpolovni dobi pri težjih bolnikih, ki je od 5 do 15 ur.

##### Izločanje

Hidroklorotiazid se odstrani prek ledvic in se izloča nespremenjen (> 95 %) z urinom. V 24 urah se izloči v nespremenjeni obliki najmanj 61 % peroralnega odmerka.

Pri poslabšanem delovanju ledvic in srca ter pri starejših bolnikih je ledvični očistek hidroklorotiazida zmanjšan in razpolovna doba izločanja podaljšana. Starejši bolniki imajo tudi višjo najvišjo koncentracijo zdravila v plazmi.

### **5.3. Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki ne razkrivajo nobene nevarnosti za človeka. Temeljijo na konvencionalnih študijah varne farmakologije, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala.

Študije reproduktivne toksičnosti kažejo, da nima enalapril nobenega učinka na plodnost in reproduktivno delovanje pri podganah in da ni teratogen. V študiji, v kateri so podganjim samicam dajali odmerke pred parjenjem in med brejostjo, se je povečala incidenca umrljivosti podganjih mladičev med dojenjem.

Sestavina dokazano prehaja preko posteljice in se izloča v materino mleko.

Zaviralci angiotenzin konvertirajočega encima so kot skupina dokazano fetotoksični (povzročajo okvare in/ali smrt ploda), če se uporabljajo v drugem ali tretjem trimesečju.

Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico, ne pa skozi krvno-možgansko pregrado.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
predgelirani koruzni škrob  
natrijev hidrogenkarbonat  
magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3. Rok uporabnosti**

2 leti.

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

Orientirani poliamid (OPA)/Alu/PVC folija, ki jo je mogoče hladno oblikovati/pretisni omoti iz aluminijaste folije vsebujejo 14, 20, 28, 28 (4 x 7), 30, 49, 49 (49 x 1), 50, 56, 60, 90, 98, 98 (14 x 7) in 100 tablet. Bolnišnični pakiranja po 50 in 300 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6. Posebni varnostni ukrepi za shranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Teva Pharma B.V.,  
Computerweg 10,  
3542 DR Utrecht,  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET**

Škatla z 20 tabletami: 5363-I-166/11

Škatla z 90 tabletami: 5363-I-167/11

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

8.4.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

08. 04. 2013