

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Enap-H 10 mg/25 mg tablete
 Enap-HL 10 mg/12,5 mg tablete
 Enap-HL 20 mg/12,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena Enap-H 10 mg/25 mg tableta vsebuje 10 mg enalaprilijevega maleata, kar ustreza 7,64 mg enalapрила, in 25 mg hidroklorotiazida.

Ena Enap-HL 10 mg/12,5 mg tableta vsebuje 10 mg enalaprilijevega maleata kar ustreza 7,64 mg enalapрила, in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Ena Enap-HL 20 mg/12,5 mg tableta vsebuje 20 mg enalaprilijevega maleata kar ustreza 15,29 mg enalapрила, in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

	Enap-H 10 mg/25 mg	Enap-HL 10 mg/12,5 mg	Enap-HL 20 mg/12,5 mg
laktoza	114,02 mg	123,58 mg	116,05 mg
kinolinsko rumeno (E104)	0,06 mg	/	/
natrij	5,1 mg	1,4 mg	2,79 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Enap-H 10 mg/25 mg tablete: rumene, okrogle, ravne, z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

Enap-HL 10 mg/12,5 mg tablete: bele, okrogle, ravne, z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

Enap-HL 20 mg/12,5 mg tablete: bele, okrogle, ravne, z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje arterijske hipertenzije, kjer je potrebno kombinirano zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje zdravila temelji predvsem na izkušnjah z njegovo učinkovino enalaprilijevim maleatom.

Odrasli

Običajni odmerek je ena tableta enkrat na dan. Po potrebi se odmerek lahko poveča na dve tableti enkrat na dan.

Večini bolnikov zadostuje 20 mg (izjemoma 40 mg) enalaprilijevega maleata ali 50 mg

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

hidroklorotiazida na dan, zato ne priporočamo več kot dve tableti zdravila Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg ali Enap-HL 20 mg/12,5 mg na dan. Če ni ustreznega učinka, se priporoča dodatek drugega zdravila ali sprememba zdravljenja.

Prejšnje zdravljenje z diuretiki

Po začetnem odmerku zdravila se lahko pojavi simptomatska hipotenzija; predvsem pri bolnikih, pri katerih je zaradi predhodnega zdravljenja z diuretiki porušeno ravnovesje tekočin in/ali soli. Zdravljenje z diuretiki je treba končati 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enap-H 10 mg/25 mg, Enap-HL 10 mg/12,5 mg ali Enap-HL 20 mg/12,5 mg.

Odmerjanje pri okvarjenem ledvičnem delovanju

Tiazidni diuretiki morda niso primerni za bolnike z okvarjenim ledvičnim delovanjem. Neučinkoviti so pri bolnikih s kreatininskim očistkom 30 ml/min ali manj (npr. pri zmerni in hudi ledvični okvari). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom med 30 ml/min in 80 ml/min je zdravljenje priporočljivo začeti z ustreznim odmerkom posameznih učinkovin.

Odmerjanje pri starejših bolnikih

V kliničnih raziskavah sta bila učinkovitost in prenašanje enalaprilijevega maleata in hidroklorotiazida, ki so ju bolniki jemali sočasno, podobni tako pri starejših kot pri mlajših bolnikih s hipertenzijo.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila pri otrocih niso ugotovili.

Zdravljenje časovno ni omejeno.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno za peroralno zdravljenje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Angioedem pri predhodnem zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE).

Dedni ali idiopatski angioedem.

Preobčutljivost za sulfonamidna zdravila.

Anurija.

Huda okvara ledvičnega delovanja (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min).

Stenoza ledvičnih arterij.

Huda okvara jeter.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Enap-H/Enap-HL in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Enap-H/Enap-HL se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Enalapriljev maleat in hidroklorotiazid

Hipotenzija in elektrolitsko ali tekočinsko neravnovesje

Tako kot med zdravljenjem z drugimi antihipertenzivi se lahko tudi pri tem zdravljenju pri nekaterih

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

bolnikih pojavi simptomatska hipotenzija. To se redko zgodi pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo, pogosteje pa pri bolnikih s tekočinskim ali elektrolitskim neravnovesjem (npr. z zmanjšanjem prostornine tekočin, s hiponatriemijo, hipokloremično alkalozo, hipomagneziemijo ali hipokaliemijo), ki se lahko pojavi po zdravljenju z diuretiki, po dieti z omejenim vnosom soli, dializi ali pri bolnikih s ponavljajočo se drisko ali bruhanjem (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri takih bolnikih je treba v ustreznih časovnih presledkih preverjati serumske vrednosti elektrolitov.

Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo ali možganskožilno boleznijo, kajti izrazito znižanje krvnega tlaka lahko povzroči miokardni infarkt ali možganskožilni dogodek. Pri hipertenzivnih bolnikih s srčnim popuščanjem in z ledvičnim odpovedovanjem ali brez njega, se je pojavila simptomatska hipotenzija. Pogosteje se pojavi pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki jemljejo velike odmerke diuretikov zanke, s hiponatriemijo ali z okvaro ledvičnega delovanja. Te bolnike je treba nadzorovati na začetku zdravljenja in pri spreminjanju odmerka zdravila Enap-H/Enap-HL in/ali diuretika.

V tem primeru je treba bolnika poleči in mu po potrebi dajati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje. Potem ko sta tlak in plazemski volumen uravnana, se spet lahko začne zdravljenje z manjšimi odmerki zdravila ali pa z eno izmed obeh učinkovin v primernem odmerku.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Okvarjeno ledvično delovanje

Fiksnih kombinacij enalapрила in hidroklorotiazida ne smemo predpisovati bolnikom z ledvičnim odpovedovanjem (kreatininski očistek < 1,3 ml/s oz. 80 ml/min in > 0,5 ml/s oz. 30 ml/min), dokler s prilagajanjem odmerkov posameznih učinkovin ne ugotovimo, da potrebuje bolnik tolikšna odmerka, kot ju vsebuje kombinirana tableta.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne predhodne ledvične bolezni, ki jemljejo enalapril hkrati z diuretikom, se lahko malo in prehodno povečata serumski koncentraciji sečnine in kreatinina (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat, Okvarjeno ledvično delovanje, Hidroklorotiazid, Okvarjeno ledvično delovanje). Če se to zgodi med zdravljenjem s fiksno kombinacijo enalapрила in hidroklorotiazida, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje je možno spet začeti, in sicer z manjšimi odmerki zdravila ali pa z eno izmed obeh učinkovin v primernem odmerku.

V takšnih primerih je treba posumiti na možnost obstoječe stenoze ledvične arterije (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat, Renovaskularna hipertenzija).

Hiperkaliemija

Med zdravljenjem s kombinacijo enalapрила in majhnih odmerkov diuretika ni mogoče izključiti pojava hiperkaliemije (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat, Hiperkaliemija).

Litij

Kombinacija litija z enalaprilom in diuretiki navadno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Varnosti in učinkovitosti zdravila pri otrocih niso ugotovili.

Enalaprilijev maleat

Zožitev aorte in hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot vse vazodilatatorje je treba tudi zaviralce ACE uporabljati posebej previdno pri bolnikih z zaporo v iztoku iz levega prekata ter se jim izogibati pri kardiogenem šoku in hemodinamično pomembni zapori.

Okvarjeno ledvično delovanje

Pri bolnikih, ki se zdravijo z enalaprilom, so poročali o ledvični odpovedi, ki se je pojavila predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali z obstoječo ledvično boleznijo, vključno z zožitvijo ledvične arterije. Če je pravočasno ugotovljena in je zdravljenje ustrezno, je ledvična odpoved, ki je povezana z zdravljenjem z enalaprilom, običajno reverzibilna (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat in hidroklorotiazid, Okvarjeno ledvično delovanje, Hidroklorotiazid, Okvarjeno ledvično delovanje).

Renovaskularna hipertenzija

Tveganje za hipotenzijo in okvaro ledvičnega delovanja med zdravljenjem z zaviralci ACE je povečano pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij ali zožitvijo arterije ene same delujoče ledvice. Ledvično delovanje se lahko poslabša že pri majhnih spremembah serumskih koncentracij kreatinina. Te bolnike je treba na začetku zdravljenja skrbno nadzorovati in spremljati ledvično delovanje.

Presaditev ledvic

Zaradi pomanjkanja izkušenj zdravljenja z enalaprilom ne priporočamo bolnikom, ki so jim pred kratkim presadili ledvico.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki zaradi ledvične odpovedi potrebujejo dializo, uporaba enalapрила ni indicirana. Poročali so o preobčutljivostnih, anafilaktoidnih reakcijah (oteklina obraza, zardevanje, hipotenzija in dispneja) pri bolnikih, ki so se zdravili s hemodializo z visokoprepustnimi membranami (npr. AN 69) in hkrati z zaviralci ACE. Tej kombinaciji se je zato treba izogibati. Če je potrebna hemodializa, je treba uporabiti drugačno dializno membrano ali preiti na zdravilo iz druge skupine antihipertenzivov, primerno za določeno indikacijo.

Okvarjeno jetrno delovanje

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se redko lahko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Vzrok nastanka tega sindroma ni dokončno pojasnjen. Če se med zdravljenjem z zaviralcem ACE pojavi zlatenica ali se izrazito poveča aktivnost jetrnih encimov, je treba zdravljenje takoj prekiniti in bolnika skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Hidroklorotiazid, Okvarjeno jetrno delovanje).

Nevtropenija in agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji in agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, pri katerih ni nobenih drugih dejavnikov, ki bi povzročali zaplete, se nevtropenija redko pojavi. Enalapril je treba zelo previdno uporabljati pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, pri sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, zdravljenju z alopurinolom ali s prokainamidom ali pri kombinaciji teh dejavnikov, še zlasti, če imajo bolniki predhodno zmanjšano delovanje ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile hude okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če enalapril uporabljamo pri takih bolnikih, je priporočljivo redno spremljati število levkocitov, bolnike pa je treba opozoriti, naj zdravniku sporočijo, če se pojavi kakršenkoli znak okužbe.

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Hiperkaliemija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije so hipoaldosteronizem, poslabšanje ledvičnega delovanja, starost (več kot 70 let), sladkorna bolezen, vmesni dogodki, zlasti dehidracija, akutna dekompenzacija srca, presnovna acidoza in sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), jemanje kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali jemanje drugih zdravil, ki povzročajo povečanje serumske koncentracije kalija (npr. heparina, trimetoprima ali kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev). Uporaba kalijevih dodatkov, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali diuretikov, ki zadržujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvaro ledvičnega delovanja vodi do znatnega povečanja serumske koncentracije kalija. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtno nevarne aritmije. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Hipoglikemija

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali z inzulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE pozorno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Hidroklorotiazid, Presnovni in endokrini učinki in poglavje 4.5).

Preobčutljivost in angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, tudi z enalapriljevimi maleatom, se redko pojavi angioedem obraza, udov, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla. To se lahko zgodi kadarkoli med zdravljenjem. Če se pojavi angioedem, zdravljenje takoj prekinemo in bolnikovo stanje nadzorujemo, dokler ne izginejo vsi simptomi. Bolnika se lahko odpusti šele, ko izginejo vsi simptomi.

Celo v primerih, ko oteklina prizadene le jezik, pri tem pa ni nobenih težav z dihanjem, bi utegnilo biti potrebno daljše opazovanje bolnika, saj ni nujno, da bo zdravljenje z antihistaminiki in s kortikosteroidi zadostovalo.

Zelo redko so poročali o smrtnih izidih zaradi angioedema v obliki edema grla ali jezika. Pri bolnikih, pri katerih angioedem prizadene jezik, glasilke ali grlo, je verjetno, da bo prišlo do zapore dihalnih poti, zlasti če je imel bolnik v preteklosti operacijo na dihalnih poteh. Kadar so prizadeti jezik, glasilke ali grlo in je zelo verjetno, da bo prišlo do zapore dihalnih poti, je treba nemudoma začeti z ustreznim zdravljenjem, ki lahko zajema subkutano dajanje raztopine adrenalina v razmerju 1 : 1000 (0,3 do 0,5 ml), ter zagotoviti prehodnost dihalnih poti.

Angioedem je pogostejši pri bolnikih črne rase, ki jemljejo zaviralce ACE, kot pri bolnikih drugih ras. Pri bolnikih z angionevrotičnim edemom v anamnezi, ki ni povezan z jemanjem zaviralcev ACE, se nevarnost za njegov pojav med zdravljenjem z zaviralci ACE poveča (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku enalapрила. Zdravljenja s enalaprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotriila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

SmPCPIL149826_2	18.05.2020 – Updated: 01.07.2020	Page 5 of 19
JAZMP-IB/028 - 02.07.2020		

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, se lahko med desenzibilizacijo proti osjemu ali čebeljemu strupu redko pojavijo smrtno nevarne, alergiji podobne (anafilaktoidne) reakcije. Izognemo se jim tako, da pred vsako desenzibilizacijo začasno ukinemo zaviralec ACE.

Anafilaktoidne reakcije med LDL-aferezo

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, se lahko med zdravljenjem z aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom pojavijo smrtno nevarne, alergiji podobne (anafilaktoidne) reakcije. Izognemo se jim tako, da pred vsako aferezo začasno ukinemo zaviralec ACE.

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se lahko pojavi trdovraten, suh, neproduktiven kašelj, ki po prekinitvi zdravljenja mine. Upoštevati ga je treba v diferencialni diagnozi kašlja.

Kirurgija in anestezija

Pri bolnikih po večjem kirurškem posegu in pri tistih, ki so med anestezijo dobivali sredstvo, ki povzroča hipotenzijo, enalapril zaradi kompenzacijskega sproščanja renina lahko zavre tvorbo angiotenzina II. Hipotenzijo, ki je po zdravnikovi oceni posledica opisanega mehanizma, lahko pozdravimo tako, da povečamo količino tekočine v obtoku (glejte poglavji 4.5).

Nosečnost

Zdravljenja 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. Po potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Etnične razlike

Kot ostali zaviralci ACE je tudi enalapril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras; verjetno zaradi pogostejšega znižanja koncentracije renina.

Hidroklorotiazid

Okvarjeno ledvično delovanje

Tiazidi morda niso primerni diuretiki za uporabo pri bolnikih z ledvično okvaro in so neučinkoviti, če je kreatininski očistek 30 ml/min ali manj (tj. zmerna ali huda okvara ledvičnega delovanja) (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat in hidroklorotiazid, Okvarjeno ledvično delovanje, Enalaprilijev maleat, Okvarjeno ledvično delovanje). Zdravila Enap-H/Enap-HL ne smemo dajati bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatinina \leq 80 ml/min), dokler s titracijo posameznih učinkovin ne dosežemo odmerkov, ki jih vsebuje kombinirana tableta.

Okvarjeno jetrno delovanje

Tiazide previdno dajemo bolnikom z okvarjenim jetrnim delovanjem ali napredujočo jetrno boleznijo, saj lahko že majhne spremembe elektrolitskega ravnovesja povzročijo jetrno komo (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat, Okvarjeno jetrno delovanje).

Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki lahko spremeni toleranco za glukozo. Če je potrebno, je treba odmerek antidiabetikov, tudi inzulina, prilagoditi (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat, Bolniki s sladkorno boleznijo).

Povečanje koncentracije holesterola in trigliceridov je lahko povezano z uporabo tiazidnega diuretika; kljub temu pa je bil ta učinek med uporabo 12,5-miligramskih odmerkov hidroklorotiazida minimalen ali ga sploh ni bilo. Poleg tega v kliničnih raziskavah s 6-miligramskimi odmerki hidroklorotiazida

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

niso poročali o klinično pomembnem učinku na vrednosti glukoze, holesterola, trigliceridov, natrija, magnezija ali kalija.

Zaradi zdravljenja s tiazidnimi diuretiki se lahko pri nekaterih bolnikih pojavita hiperurikemija in/ali protin. Kaže, da je ta učinek odvisen od odmerka in da pri 6-miligramskem odmerku hidroklorotiazida ni klinično pomemben. Poleg tega enalapril lahko poveča koncentracijo sečne kisline v seču in tako ublaži hiperurikemični učinek hidroklorotiazida.

Kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike, je treba v primernih časovnih presledkih redno preverjati serumsko koncentracijo elektrolitov.

Tiazidi (vključno s hidroklorotiazidom) lahko porušijo ravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemija, hiponatriemija in hipokloriemična alkalozna). Opozorilni znaki so suha usta, žeja, šibkost, letargija, zaspanost, nemirnost, bolečine ali krči v mišicah, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. slabost in bruhanje.

Čeprav se med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko pojavi hipokaliemija, sočasno zdravljenje z enalaprilom lahko zmanjša z diuretiki povzročeno hipokaliemijo. Nevarnost za pojav hipokaliemije je največja pri bolnikih z jetrno cirozo, obilno diurezo, pri bolnikih, ki peroralno ne prejemajo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali z adenokortikotropnimi hormoni (ACTH) (glejte poglavje 4.5).

V vročem vremenu se pri bolnikih z edemi lahko pojavi hiponatriemija. Pomanjkanje klorida je navadno blago in ga običajno ni treba zdraviti.

Tiazidni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem ter povzročijo blago in prehodno povečanje serumske koncentracije kalcija. Njeno izrazito povečanje je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred testi delovanja obščitnic je treba zdravljenje s tiazidi prekiniti.

Tiazidi povečajo izločanje magnezija s sečem, zato se lahko pojavi hipomagneziemija.

Test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih substanc (protidopinški test)

Zaradi hidroklorotiazida, ki ga zdravilo vsebuje, je lahko test za ugotavljanje jemanja nedovoljenih poživil pozitiven.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki jemljejo tiazidne diuretike, se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije, in sicer ne glede na to, ali imajo v anamnezi alergijo ali astmo. Poročali so tudi o eksacerbaciji ali aktivaciji sistemskega eritematoznega lupusa.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev uporabe zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Pomožne snovi

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Kinolinsko rumeno (E104) – samo Enap-H 10 mg/25 mg

Zdravilo Enap-H 10 mg/25 mg vsebuje kinolinsko rumeno (E104), ki lahko povzroči alergijske reakcije. Lahko ima neželen vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Enalapriljev maleat in hidroklorotiazid

Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek enalaprila in hidroklorotiazida. Sočasno jemanje nitroglicerina in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko dodatno zniža krvni tlak.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Litij

Sočasno jemanje zaviralcev ACE in litija lahko povzroči reverzibilno povečanje serumske koncentracije litija in zastrupitve z litijem. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov lahko še dodatno poveča koncentracijo litija in tveganje za toksičnost litija v kombinaciji z zaviralci ACE. Sočasno jemanje naštetih zdravil ni priporočeno, če pa se izkaže za nujno, je treba skrbno spremljati serumsko koncentracijo litija (glejte poglavje 4.4.). Preden predpišete zdravljenje z naštetimi zdravili, preberite tudi informacije v navodilih o litijevih pripravkih.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR)

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2 (zaviralci COX-2), lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek diuretikov, antagonistov angiotenzina II ali zaviralcev ACE.

Nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z zaviralci COX-2) in antagonisti angiotenzina II ali

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zaviralci ACE imajo aditivni učinek na zvišanje vrednosti serumskega kalija in lahko povzročijo poslabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redkeje se lahko pojavi akutna odpoved ledvic, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. pri starostnikih ali bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom, vključno s tistimi, ki se zdravijo z diuretiki). Kombinirano zdravljenje tako previdno dajemo bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Enalaprilijev maleat

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij
Jemanje enalapрила po navadi ublaži izgubo kalija, ki jo povzročajo tiazidni diuretiki. Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s enalaprilom, lahko pojavi hiperkaliemija.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij lahko povzročijo znatno povečanje serumske koncentracije kalija. Pri sočasni uporabi enalapрила z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija enalapрила z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Diuretiki (tiazidni ali diuretiki zanke)

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje prostornine tekočin v obtoku in tveganje za pojav hipotenzije ob začetku zdravljenja z enalaprilom (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Hipotenzivni učinek lahko zmanjšamo tako, da ukinemo diuretik ali povečamo vnos soli ali tekočine.

Triciklični antidepresivi in/ali antipsihotiki in/ali anestetiki

Pri sočasnem jemanju določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE se lahko pojavi dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Sakubitril/valsartan

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Racekadotril, zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) in vildagliptin

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE.

Antidiabetiki (peroralni hipoglikemiki in inzulin)

Epidemiološke raziskave so pokazale, da lahko sočasno jemanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulinov, peroralnih hipoglikemikov) poveča učinek teh zdravil na znižanje glukoze v krvi in s tem tveganje za pojav hipoglikemije. Verjetnost hipoglikemije je večja v prvih tednih sočasnega

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zdravljenja in pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V dolgotrajnih kontroliranih kliničnih raziskavah z enalaprilom teh ugotovitev niso potrdili in uporabe enalapрила pri bolnikih s sladkorno boleznijo niso odsvetovali. Kljub temu pa je priporočeno spremljanje teh bolnikov.

Če bolnik jemlje antidiabetična zdravila in tiazidne diuretike, je treba odmerke antidiabetičnih zdravil po potrebi prilagoditi.

Alkohol

Alkohol poveča antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Antacidi

Antacidi lahko zmanjšajo biološko uporabnost zaviralcev ACE.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in zaviralci receptorjev beta

Sočasno zdravljenje z enalaprilom in acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitiki in zaviralci receptorjev beta je varno.

Zlato

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali zlato v parenteralni obliki (natrijev avrotiomalat) in zaviralce ACE, vključno z enalaprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje, slabost, bruhanje in hipotenzijo).

Hidroklorotiazid

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti

Tiazidi lahko povečajo odzivnost na tubokurarin.

Alkohol, barbiturati ali opioidni analgetiki

Okrepijo lahko ortostatsko hipotenzijo.

Antidiabetiki (peroralni hipoglikemiki in inzulin)

Odmerek antidiabetičnega zdravila bo morda treba prilagoditi (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Holestiramin in holestipol

Anionski izmenjevalci lahko zmanjšajo absorpcijo hidroklorotiazida. Holestiramin in holestipol po enkratnem odmerku vežeta hidroklorotiazid in zmanjšata njegovo absorpcijo iz prebavil za 85 oziroma 43 %.

Podaljšanje intervala QT (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Povečano tveganje za pojav torsades de pointes.

Digitalisovi glikozidi

Hipokaliemija lahko zmanjša ali poveča odziv srca na toksične učinke digitalisa (npr. povečana vzdraženost prekatov).

Kortikosteroidi, ACTH

Sočasno jemanje s tiazidnimi diuretiki poveča intenzivno izplavljanje elektrolitov, zlasti kalija.

Kaliuretični diuretiki (npr. furosemid, karbenoksolon ali zloraba odvajal)

Hidroklorotiazid lahko poveča izgubo kalija in/ali magnezija.

Presorni amini (npr. noradrenalin)

Tiazidi lahko zmanjšajo odziv na presorne amine.

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Citostatiki (npr. ciklofosamid, metotreksat)

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zaviralci ACE

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

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, 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 lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Oligohidramnij, do katerega lahko pride pri materi, domnevno lahko zmanjša delovanje ledvic pri plodu in tako povzroči kontrakture okončin, kraniofacialne deformacije in hipoplazijo pljuč.

Pri izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja. Otroke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Na živalih je bilo opravljenih premalo raziskav.

Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico.

Glede na farmakološke lastnosti delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogrozi perfuzijo placente in povzroči posledice pri plodu ali novorojenčku, kot so zlatenica, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi tveganja zmanjšane volumna plazme in hipoperfuzije placente, če ni pozitivnih učinkov na potek obolenja.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kadar ni možno drugo zdravljenje.

Dojenje

Enalapril

Omejeni farmakokinetični podatki kažejo zelo majhne koncentracije enalapрила v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav se zdi, da te koncentracije niso klinično pomembne, pri nedonošenčkih in prvih nekaj tednov po porodu uporabe zdravila Enap-H/Enap-HL med dojenjem ne priporočamo, zaradi domnevnega tveganja za srčno-žilne učinke in učinke na ledvice ter zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj.

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V primeru starejšega otroka lahko razmislimo o uporabi zdravila Enap-H/Enap-HL pri doječi materi, če je takšno zdravljenje nujno in če otroka opazujemo zaradi morebitnih neželenih učinkov.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Veliki odmerki tiazidov povzročajo intenzivno izločanje urina in lahko zavirajo izločanje mleka. Uporaba zdravila Enap-H/Enap-HL med dojenjem ni priporočljiva. Če se ga vseeno uporablja, je treba predpisati najmanjši odmerek.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah so bili neželeni učinki običajno blagi in prehodni; v večini primerov zdravljenja ni bilo treba prekiniti.

Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali v klinični študiji s kombinacijo enalapрила in hidroklorotiazida, sta bila glavobol in kašelj.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri uporabi kombinacije enalapрила in hidroklorotiazida, samo enalapрила ali samo hidroklorotiazida v kliničnih študijah ali po prihodu zdravila na trg:

- 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 $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah po pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

- neznan pogostnost: nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)±

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- občasni: anemija (vključno z aplastično in s hemolitično)
- redki: nevtropenija, hipohemoglobinemija, zmanjšan hematokrit, trombocitopenija, agranulocitoza, levkopenija, depresija kostnega mozga, pancitopenija, limfadenopatija, avtoimunske bolezni

Bolezni endokrinega sistema

- neznan pogostnost: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Presnovne in prehranske motnje

- pogosti: hipokaliemija, povečana koncentracija holesterola in trigliceridov, hiperurikemija
- občasni: hipoglikemija (glejte poglavje 4.4), hipomagneziemija, protin*
- redki: povečana koncentracija sladkorja v krvi
- zelo redki: hiperkalcemija (glejte poglavje 4.4)

Bolezni živčevja in psihiatrične motnje

- pogosti: glavobol, depresija, sinkopa, sprememba okusa
- občasni: zmedenost, nespečnost, dremavost, živčnost, parestezija, vrtoglavica, zmanjšanje libida*

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- redki: nenavadne sanje, motnje spanja, pareza (zaradi hipokaliemije)

Očesne bolezni

- zelo pogosti: zamegljen vid
- neznana pogostnost: odstop žilnice

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

- občasni: šumenje v ušesih

Srčne in žilne bolezni

- zelo pogosti: omotica
- pogosti: hipotenzija, ortostatska hipotenzija, motnje srčnega ritma, tahikardija, bolečina v prsih
- občasni: zardevanje, palpitacije, miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek†, morebiti kot posledica čezmerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)
- redki: Raynaudov sindrom

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- zelo pogosti: kašelj
- pogosti: dispneja
- občasni: rinoreja, vneto grlo in hripavost, bronhospazem/astma
- redki: pljučni infiltrati, dihalna stiska (vključno s pnevmonitisom in pljučnim edemom), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica

Bolezni prebavil

- zelo pogosti: slabost
- občasni: driska, bolečine v trebuhu
- občasni: ileus, pankreatitis, bruhanje, dispepsija, zaprtje, anoreksija, razdražen želodec, suha usta, peptična razjeda, flatulenca*
- redki: stomatitis/aftozne razjede, glositis
- zelo redki: intestinalni angioedem

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- redki: jetrna odpoved, jetrna nekroza (lahko je smrtno nevarna), hepatitis – bodisi hepatocelularni ali holestatski, zlatenica, holecistitis (zlasti pri bolnikih z obstoječo holelitiazio)

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: izpuščaj (eksantem), preobčutljivostni angioedem: poročali so o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla (glejte poglavje 4.4)
- občasni: srbenje, potenje, alopecija, urtikarija
- redki: multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, purpura, kožni eritematozni lupus, eritroderma, pemfigus

Poročali so o kompleksu simptomov: zvišana telesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgijska/artritis, povečanje titra protijedrnih protiteles (ANA), pospešena sedimentacija eritrocitov, eozinofilija in levkocitoza. Lahko se pojavijo izpuščaji, preobčutljivost za svetlobo ali drugi znaki na koži.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- pogosti: mišični krči**
- občasni: artralgijska*

Bolezni sečil

- občasni: okvarjeno ledvično delovanje, ledvično odpovedovanje, proteinurija
- redki: oligurija, intersticijski nefritis

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Motnje reprodukcije in dojk

- občasni: impotenca
- redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- zelo pogosti: astenija
- pogosti: bolečina v prsih, utrujenost
- občasni: splošna oslabelost, zvišana telesna temperatura

Preiskave

- pogosti: hiperkaliemija, povečana serumska koncentracija kreatinina
- občasni: povečana serumska koncentracija sečnine, hiponatriemija
- redki: povečana aktivnost jetrnih encimov, povečana serumska koncentracija bilirubina

† V kliničnih preskušanjih je bila pojavnost primerljiva s pojavnostjo v skupinah, ki sta prejemale placebo ali primerjalno učinkovino.

* Ti neželeni učinki se pojavljajo samo pri 12,5 in 25-miligramskih odmerkih hidroklorotiazida.

** Mišični krči so pogosti samo pri 12,5 in 25-miligramskih odmerkih hidroklorotiazida, medtem ko so pri 6-miligramskih odmerkih občasni.

± Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Posebnih podatkov o zdravljenju zaradi prevelikega odmerjanja fiksne kombinacije enalapрила in hidroklorotiazida ni. V tem primeru je treba zdravljenje s fiksno kombinacijo enalapрила in hidroklorotiazida prekiniti in bolnika skrbno opazovati. Prvi ukrepi so hitra odstranitev zaužitega zdravila z bruhanjem in/ali izpiranjem želodca. Zdravljenje je simptomatsko in podporno – z ustaljenimi postopki je treba vzpostaviti ravnovesje tekočine in elektrolitov in odpraviti hipotenzijo.

Enalapriljev maleat

Najpomembnejša znaka prevelikega odmerjanja, o katerih so doslej poročali, sta izrazita hipotenzija, povezana z zaviranjem reninsko-angiotenzinskega sistema, ki se pojavi približno šest ur po zaužitju tablet, in stupor. Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo cirkulacijski šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvično odpovedovanje, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitanje, bradikardijo, omotičnost, tesnobo in kašelj. Po zaužitju 300 mg oziroma 440 mg enalapriljevega maleata so bile serumske vrednosti enalaprilata 100-krat oziroma 200-krat

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

večje kot po zaužitju terapevtskih odmerkov.

Po prevelikem odmerjanju je priporočeno intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v položaj za šok. Če je na voljo, je koristno tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskim dajanjem kateholaminov. Če od zaužitja prevelike količine zdravila ni minilo preveč časa, izvajamo ukrepe za preprečevanje absorpcije, kot so bruhanje, izpiranje želodca ter dajanje adsorbentov in natrijevega sulfata. Enalaprilat, aktivni presnovek enalapriila, se lahko iz sistemskega krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z rezistentno bradikardijo vstavimo srčni spodbujevalnik. Pri bolniku je treba redno spremljati življenjske znake ter serumske koncentracije elektrolitov in kreatinina.

Hidroklorotiazid

Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so tisti, ki jih povzroča izplavljanje elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija), in dehidracija zaradi izrazite diureze. Ob sočasni uporabi digitalisa lahko hipokaliemija izzove srčne aritmije.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki, oznaka ATC: C09BA02.

Mehanizem delovanja

Enalapril je zaviralec ACE. V organizmu se hitro presnavlja v enalaprilat, ki je močan zaviralec ACE. Glavni učinki zaviranja ACE so: zmanjšanje koncentracije angiotenzina II in aldosterona v krvnem obtoku, zaviranje delovanja tkivnega angiotenzina II, povečano sproščanje renina, spodbujanje vazodepresornega sistema kalikrein kinin, zaviranje simpatičnega živčevja ter povečano sproščanje prostaglandinov in sproščajočega dejavnika iz žilnega endotelija.

Farmakodinamični učinki

Enalapril tako blokira razgradnjo bradikinina, potencialnega vazodepresornega peptida. Kljub temu pa bo treba vlogo bradikinina pri terapevtskem učinku enalapriila še pojasniti. Enalapril naj bi zniževal krvni tlak predvsem zaradi supresije reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema, ki ima glavno vlogo pri uravnavanju krvnega tlaka, hkrati pa deluje tudi antihipertenzijsko, in to celo pri bolnikih s hipertenzijo in majhno reninsko dejavnostjo.

Enalapril doseže največji učinek po 6 do 8 urah. Učinek traja navadno do 24 ur, zato zadošča jemanje zdravila enkrat do dvakrat na dan.

Hidroklorotiazid je diuretik in antihipertenziv, ki povečuje plazemsko dejavnost renina. Čeprav tudi enalapril deluje antihipertenzijsko celo pri hipertoničnih z majhno reninsko dejavnostjo, se krvni tlak zaradi sočasnega jemanja hidroklorotiazida pri teh bolnikih še bolj zniža.

Sočasno dajanje zaviralca ACE in hidroklorotiazida je torej smotrno, kadar vsako zdravilo posebej ni zadosti učinkovito. To nam omogoča, da z manjšimi odmerki enalapriila in hidroklorotiazida dosežemo boljši zdravilni učinek in manj neželenih učinkov.

Antihipertenzivni učinek kombinacije traja navadno do 24 ur, zato zadošča jemanje zdravila enkrat do dvakrat na dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo. Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obojnih (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomom kot pri ploščatoceličnem karcinomom. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Enalapril

Absorpcija

Enalapril se iz prebavil hitro absorbira. Absorpcija je 60-odstotna in je hrana ne ovira. Največjo koncentracijo v serumu doseže v 1 uri, po 4 urah koncentracija hitro pade. V aktivno zdravilo, enalaprilat, se presnavlja v jetrih. Serumsko koncentracija enalaprilata je največja čez 3 do 4 ure po zaužitju peroralnega odmerka enalapрила. Pri osebah z normalnim ledvičnim delovanjem je bila uravnotežena koncentracija enalaprilata dosežena do četrtega dneva jemanja enalapрила.

Porazdelitev

Enalaprilat se porazdeli v večino tkiv v organizmu, predvsem v pljuča, ledvice in žilje, nimamo pa dokazov, da v terapevtskih odmerkih prehaja v možgane. Razpolovna doba porazdelitve je 4 ure. Na plazemske beljakovine se ga veže 50 do 60 %. Enalapril in enalaprilat prehajata skozi posteljico in se izločata v mleku doječih žensk.

Biotransformacija

Razen pretvorbe v enalaprilat ni dokazov o pomembni presnovi enalapрила.

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Izločanje

Enalapril se večinoma izloča skozi ledvice. Glavni sestavini v seču sta enalaprilat (približno 40 % odmerka) in nespremenjeni enalapril. Izločanje je kombinacija glomerulne filtracije in tubulne sekrecije. Ledvični očistek enalapriila je 0,005 ml/s (18 l/h), enalaprilata pa 0,00225 do 0,00264 ml/s (8,1 do 9,5 l/h). Izločanje poteka večfazno, dolga terminalna razpolovna doba izločanja pa kaže na močno povezavo med enalaprilatom in serumski ACE. Učinkovita razpolovna doba za kopičenje enalaprilata po večkratnem peroralnem odmerjanju enalaprilijevega maleata je 11 ur. Razpolovna doba izločanja enalaprilata je 35 ur.

Enalaprilat lahko iz obtoka odstranimo s hemodializo ali peritonealno dializo. Hemodializni očistek enalaprilata je 0,63 do 1,03 ml/s (38 do 62 ml/min), serumska koncentracija enalaprilata je po štiriurni hemodializi manjša za 45 do 57 %.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Hidroklorotiazid se večinoma absorbira v dvanajstniku in začetnem delu tankega črevesa. Absorpcija je 70-odstotna in se poveča za 10 %, če ga zaužijemo s hrano. Največjo serumsko koncentracijo doseže v 1,5 ure do 5 urah.

Porazdelitev

Prostornina porazdelitve je približno 3 l/kg. Na plazemske beljakovine se ga veže približno 40 %. Kopiči se tudi v rdečih krvničkah, mehanizem pa za zdaj še ni pojasnjen. Hidroklorotiazid učinkovito prehaja skozi posteljico in se kopiči v amnijski tekočini. Koncentracije hidroklorotiazida v mleku doječih žensk so zelo majhne.

Biotransformacija

Hidroklorotiazid se v glavnem ne presnavlja. Več kot 95 % nespremenjenega hidroklorotiazida se izloči s sečem.

Izločanje

Izločanje je posledica tubulnega izločanja. Ledvični očistek hidroklorotiazida pri zdravih osebah in pri bolnikih s hipertenzijo je približno 5,58 ml/s (335 ml/min). Izločanje poteka dvofazno. Plazemska razpolovna doba je okrog 2,5 ure, razpolovna doba izločanja pa od 5,6 do 14,8 ure.

Dojenje

Po enkratnem 20-miligramskem peroralnem odmerku pri petih porodnicah je bila povprečna največja koncentracija enalapriila v mleku 1,7 µg/l (od 0,54 do 5,9 µg/l) in je nastopila 4 do 6 ur po zaužitju. Povprečna največja koncentracija enalaprilata je bila 1,7 µg/l (od 1,2 do 2,3 µg/l); v 24-urnem obdobju so največje koncentracije nastopile ob različnem času. Na podlagi podatkov o največji koncentraciji v mleku lahko ocenimo, da bi bil največji zaužitni odmerek, ki bi ga zaužil dojenček, ki se hrani samo z materinim mlekom, približno 0,16 % materinega odmerka, ki je prilagojen glede na njeno težo. Pri ženski, ki je 11 mesecev jemala enalapril v peroralnem odmerku po 10 mg na dan, je največja koncentracija enalapriila v mleku nastopila 4 ure po zaužitju in je znašala 2 µg/l, največja koncentracija enalaprilata pa je znašala 0,75 µg/l in je nastopila približno 9 ur po zaužitju. Skupna količina enalapriila in enalaprilata v mleku, ki so jo izmerili v 24-urnem obdobju, je bila 1,44 oz. 0,63 µg/l mleka. Pri materi, ki je vzela enkratni 5-mg odmerek enalapriila, in pri dveh materah, ki sta vzeli 10-miligramski odmerek, 4 ure po zaužitju koncentracije enalaprilata v mleku niso zaznali (manj kot 0,2 µg/l); koncentracije enalapriila niso določili.

Sočasno dajanje enalapriila in hidroklorotiazida ne vpliva na biološko uporabnost in farmakokinetiko posameznega zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

SmPCPIL149826_2	18.05.2020 – Updated: 01.07.2020	Page 17 of 19
JAZMP-IB/028 - 02.07.2020		

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Predklinične učinke so opazili pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Toksikološke raziskave pri miših in podganah so pokazale majhno akutno toksičnost kombinacije enalapрила in hidroklorotiazida v primerjavi z enalaprilijevim maleatom. Vrednosti LD₅₀ po oralnem dajanju kombinacije mišim in podganam so večje od 5 g/kg. Podaljšano dajanje kombinacije učinkovin je povzročilo spremembe v ledvičnem delovanju in morfološke poškodbe prebavnega trakta.

Študije toksičnosti reprodukcije pri laboratorijskih živalih so pokazale fetotoksični učinek enalaprilijevega maleata in hidroklorotiazida, kadar so ju dajali ločeno ali v kombinaciji.

Mutagenega učinka kombinacije enalapрила in hidroklorotiazida niso ugotovili. Enalapril in hidroklorotiazid posamezno ne povzročata karcinogenega učinka, kar je mogoče pričakovati tudi za kombinacijo obeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Enap-H 10 mg/25 mg tablete

laktoza monohidrat
kinolinsko rumeno (E104)
koruzni škrob
predgelirani škrob
smukec (E553b)
natrijev hidrogenkarbonat
magnezijev stearat (E470b)

Enap-HL 10 mg/12,5 mg tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
predgelirani škrob
smukec (E553b)
natrijev hidrogenkarbonat
magnezijev stearat (E470b)

Enap-HL 20 mg/12,5 mg tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
natrijev hidrogenkarbonat
predgelirani škrob
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Enap-H 10 mg/25 mg: 5 let
Enap-HL 10 mg/12,5 mg: 3 leta
Enap-HL 20 mg/12,5 mg: 5 let

1.3.1	Enalapril maleate + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Enap-H 10 mg/25 mg tablete in Enap-HL 10 mg/12,5 mg tablete

Pretisni omot (Al-folija, Al/poliamid/PVC-folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al/poliamid/PVC-folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al/poliamid/PVC-folija): 90 tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

Enap-HL 20 mg/12,5 mg tablete

Pretisni omot (Al-folija, Al/poliamid/PVC-folija): 20 tablet (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al/poliamid/PVC-folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al/poliamid/PVC-folija): 60 tablet (6 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al/poliamid/PVC-folija): 90 tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al/poliamid/PVC-folija): 100 tablet (10 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00547/001-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 3. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 7. 2020