

---

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Co-Berlipril  
10 mg/25 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 tableta vsebuje:  
10 mg enalaprilijevega maleata in 25 mg hidroklorotiazida.  
Pomožne snovi z znanim učinkom: 139,5 mg monohidrat laktoze (glejte poglavji 4.4 in 6.1).  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta  
Svetlo rumene, okrogle biplanarne tablete s poševnimi robovi in prelomno zarezo na eni strani.  
Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo Co-Berlipril je indicirano pri bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno znižati samo z enalaprilijevim maleatom.

Poleg tega lahko ta stalni odmerek nadomesti kombinacijo 10 mg enalaprilijevega maleata in 25 mg hidroklorotiazida pri tistih bolnikih, ki se jim stanje stabilizira med jemanjem teh dveh odmerkov obeh učinkovin, uporabljenih kot ločeni zdravili.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Ta stalna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Priporočljivo je individualno titriranje odmerka s posameznima snovema. Če je klinično upravičeno, pride v poštev tudi neposreden prehod z monoterapije na stalno kombinacijo. Običajni odmerek zdravila Co-Berlipril je 1 tableta enkrat na dan.

##### Opomba:

Pri prehodu z monoterapije z enalaprilijevim maleatom na kombinacijo zdravila Co-Berlipril se lahko pojavi čezmeren padec krvnega tlaka – zlasti pri bolnikih s pomanjkanjem soli in/ali tekočine (npr. po bruhanju, driski, predhodnem zdravljenju z diuretiki), hudim srčnim popuščanjem, hudo ali renalno hipertenzijo. Zato je treba te bolnike približno 8 ur nadzirati.

##### *Odmerjanje pri ledvični okvari (očistek kreatinina 30–80 ml/min)*

Kombinacija enalaprilijevega maleata in hidroklorotiazida je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

---

Zdravilo Co-Berlipril lahko uporabite pri bolnikih z očistkom kreatinina  $> 30$  in  $< 80$  ml/min, vendar le po titraciji obeh posameznih sestavin.  
Za te bolnike je priporočeni začetni odmerek enalaprilijevega maleata v monoterapiji od 5 do 10 mg.

#### *Starejše osebe*

Ni dokazov, da bi bilo treba pri starejših namenjati pozornost čemu posebnemu. Potrebno pa je upoštevati delovanje ledvic (glejte poglavje zgoraj »Ledvična okvara«).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Co-Berlipril pri otrocih in mladostnikih starih manj kot 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### **Način uporabe**

Bolniki lahko zdravilo Co-Berlipril jemljejo neodvisno od obrokov. Navedeno dnevno količino je treba vzeti z veliko tekočine zjutraj.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na enalapriljev maleat, hidroklorotiazid, ali katero koli pomožno snov zdravila Co-Berlipril, navedeno v poglavju 6.1;
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) in dializa;
- anurija;
- anamneza angionevrotičnega edema, ki ga je sprožila predhodna terapija z zaviralcem ACE;
- hereditaren ali idiopatičen angioedem;
- preobčutljivost na druge zaviralce ACE ali sulfonamidne derivate;
- pri hudi okvari jeter;
- 2. in 3. trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Co-Berlipril in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

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

#### Enalapriljev maleat - hidroklorotiazid

##### *Hipotenzija in neravnovesje elektrolitov in tekočine*

Simptomatska hipotenzija je pri nezapletenih hipertenzivnih bolnikih redka. Pri hipertenzivnih bolnikih, ki dobivajo zdravilo Co-Berlipril, je simptomatska hipotenzija verjetnejša, če ima bolnik pomanjkanje volumna, npr. zaradi zdravljenja z diuretikom, omejevanja soli v prehrani, driske ali bruhanja, (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri teh bolnikih je treba v ustreznih časovnih presledkih preverjati serumske vrednosti elektrolitov. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali možgansko-žilno boleznijo, pri katerih bi lahko velik padec krvnega tlaka povzročil miokardni infarkt ali možgansko-žilni dogodek. Pri hipertenzivnih bolnikih s srčnim popuščanjem (s spremljajočo ledvično insuficienco ali brez nje) so opažali simptomatsko hipotenzijo.

V primeru hipotenzije je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo natrijevega klorida. Prehodna hipotenzivna reakcija ni kontraindikacija za nadaljnje zdravljenje; tega je ponavadi mogoče izvajati brez težav, ko se krvni tlak po nadomestitvi volumna normalizira.

---

### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Zdravilo Co-Berlipril se ne sme dajati bolnikom z ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 80 ml/min in >30 ml/min), dokler s prilagajanjem odmerka enalapрила ne ugotovimo, da bolnik potrebuje odmerek, ki jo vsebuje kombinirana tableta (glejte poglavje 4.2).

Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih, ki niso imeli očitne obstoječe ledvične bolezni, sta se med sočasno uporabo enalapрила z diuretikom zvišala sečnina in kreatinin v krvi (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat, Okvarjeno delovanje ledvic; Hidroklorotiazid, Okvarjeno delovanje ledvic). V tem primeru je potrebno zdravljenje z zdravilom Co-Berlipril prekiniti. 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).

Uporaba zdravila Co-Berlipril v kombinaciji z aliskirenom, pri bolnikih z diabetes mellitus ali okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### *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*

Hkratna uporaba litija in enalapрила ter diuretika praviloma ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### *Laktoza*

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

### Enalaprilijev maleat

#### *Stenoza aortne ali mitralne zaklopke, hipertrofična kardiomiopatija*

Kot vse vazodilatatorje je treba tudi zaviralce ACE posebej previdno uporabljati pri bolnikih z zožitvijo zaklopke v levem prekatu oz. obstrukcijo v iztočnem traktu, v primerih kardiogenega šoka ali hemodinamsko pomembne obstrukcije.

### *Okvarjeno delovanje ledvic*

V povezavi z enalaprilom so poročali o ledvični odpovedi, ki je bila opažena predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali s predhodno obstoječo ledvično boleznijo, vključno s stenozo ledvične arterije. Če je prepoznana hitro in je ustrezno zdravljena, je ledvična odpoved, povezana z zdravljenjem z enalaprilom, običajno reverzibilna (glejte poglavji 4.2 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat - hidroklorotiazid, Okvarjeno delovanje ledvic; Hidroklorotiazid, Okvarjeno delovanje ledvic in poglavje 4.4).

### *Renovaskularna hipertenzija*

Uporaba zaviralcev ACE pri bolnikih z bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije edine delujoče ledvice poveča tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco. Delovanje ledvic se lahko zmanjša tudi ob le blagih spremembah kreatinina v serumu. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod natančnim zdravniškim nadzorom in nadziranjem delovanja ledvic.

### *Presaditev ledvice*

Pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica, ni izkušenj z uporabo enalapрила. Zdravljenje zato ni priporočljivo.

---

### *Hemodializni bolniki*

Uporaba enalaprilu ni indicirana za bolnike, ki potrebujejo dializo zaradi ledvične okvare. O anafilaktoidnih reakcijah so poročali pri bolnikih na dializi ob uporabi »high-flux« membran (npr. AN 69®), ki so obenem prejemali zaviralce ACE. Pri teh bolnikih se je potrebno odločiti ali za uporabo drugih tipov dializnih membran ali za uporabo antihipertenzivnih zdravil drugega razreda.

### *Odpoved jeter*

Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatskim ikterusom ali hepatitisom in napreduje v fulminantno nekrozo jeter in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki dobivajo zaviralce ACE in se jim pojavi zlatenica ali občutno zvišanje jetrnih encimov, morajo nehati uporabljati zaviralec ACE in potrebujejo ustrezno zdravstveno spremljanje (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Hidroklorotiazid, Bolezen jeter).

### *Nevtropenija/agranulocitoza*

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so bile opisane nevtropenija/agranulocitoza, trombocitopenija in anemija. Nevtropenija se le redko pojavi pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ki nimajo drugih zapletajočih dejavnikov. Enalapril je treba izredno previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo kolagenoze, dobivajo imunosupresivno terapijo, alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo teh zapletajočih dejavnikov, zlasti v primeru že obstoječe okvare delovanja ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno antibiotično terapijo. Če enalapril uporabljate pri takšnih bolnikih, je priporočljivo nadzirati belo krvno sliko, bolnikom pa morate naročiti, naj povedo za vsak znak okužbe.

### *Hiperkaliemija*

Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, vključno z enalaprilom, so opažali zvišanje kalija v serumu. Med tistimi, ki jih ogroža pojav hiperkaliemije, so bolniki z insuficienco ledvic, okvarjenim delovanjem ledvic, starost > 70 let, sladkorno boleznijo, istočasno potekajočo boleznijo, še posebej, če so dehidrirani, imajo akutno srčno popuščanje, metabolično acidozo ter prejemniki diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), uporabniki kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli s kalijem ter uporabniki drugih zdravil, ki zvišujejo kalij v serumu (npr. heparin). Uporaba kalijevih dodatkov, diuretikov, ki varčujejo s kalijem ali nadomestkov soli s kalijem, lahko, še posebej pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, vodi do pomembnega povečanja kalija v serumu.

Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtne aritmije. Če je sočasna uporaba teh zdravil potrebna, jih je potrebno uporabljati s previdnostjo, priporočljive pa so redne kontrole kalija v serumu (glejte Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalaprilijev maleat –hidroklorotiazid, Hiperkaliemija, Hidroklorotiazid, Presnovni in endokrini učinki, poglavji 4.4 in 4.5).

### *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.

---

### *Diabetični bolniki*

Pri bolnikih z diabetesom, ki dobivajo peroralne antidiabetike ali insulin, je treba še posebno v prvih mesecih zdravljenja z zaviralcem ACE natančno nadzirati, da ne pride do hipoglikemije (glejte Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Hidroklorotiazid, Presnovni in endokrini učinki, poglavji 4.4 in 4.5).

### *Preobčutljivost/angionevrotični edem*

Redko so med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno z enalaprilijevim maleatom, poročali o angionevrotičnem edemu obraza, udov, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. To se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem.

V takšnih primerih morate jemanje zdravila Co-Berlipril takoj prekiniti ter uvesti ustrezen nadzor, da bo pred odpustom bolnika zagotovljeno popolno izginotje simptomov. Bolniki utegnejo potrebovati dolgotrajnejše opazovanje tudi v primerih, ko je prisotno le otekanje jezika, brez dihalne stiske, kajti zgodi se lahko, da zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi ne zadošča.

V zelo redkih primerih so zaradi angioedema, povezanega z edemom grla ali jezika, poročali o smrtnih izidih. V primerih prizadetosti jezika, glotisa ali grla in zato možnosti pojava obstrukcije dihalnih poti, je potrebno takojšnje ustrezno zdravljenje, ki lahko obsega subkutano aplikacijo raztopine adrenalina v razredčenju 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) in/ali ukrepi za ohranjanje prehodnih dihalnih poti. Zdravnik mora bolnika natančno nadzirati, dokler simptomi popolnoma in dokončno ne minejo.

Opisano je, da je pogostnost angioedema pri prejemnikih zaviralcev ACE večja med bolniki črne rase kot med bolniki bele rase.

Vendar je na splošno pri bolnikih črne rase večje tveganje za nastanek angioedema.

Med zdravljenjem z zaviralcem ACE angioedem morda bolj ogroža bolnike z anamnezo angioedema, nepovezanega z zaviralci ACE (glejte tudi poglavje 4.3).

### *Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo na kožekrilce*

Pri bolnikih, ki so med desenzibilizacijo na strup kožekrilcev dobivali zaviralce ACE, so se v redkih primerih pojavile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Te reakcije so preprečili z začasno neuporabo zaviralca ACE pred vsako desenzibilizacijo.

### *Anafilaktoidne reakcije med aferezo LDL*

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so se med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom v redkih primerih pojavile smrtno nevarne anafilaktične reakcije. Te reakcije so preprečili z začasno neuporabo zaviralca ACE pred vsako aferezo.

### *Kašelj*

Med uporabo zaviralcev ACE je bil opisan kašelj. Značilnost tega kašlja je, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi terapije. Pri diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

### *Operacija/anestezija*

Enalapril med večjim kirurškim posegom ali anestezijo z anestetiki, ki povzročajo hipotenzijo, zavre tvorbo angiotenzina II zaradi, kompenzacijskega sproščanja renina.

V primeru, da pride do pojava hipotenzije, ki je lahko posledica omenjenega mehanizma, se hipotenzijo lahko popravi s povečanjem volumna tekočin v telesu (glejte poglavje 4.5).

### *Nosečnost*

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).

#### *Etnične razlike*

Tako kot velja tudi za druge zaviralce encima angiotenzinske konvertaze, je pri zmanjševanju krvnega tlaka tudi enalapril pri bolnikih črne rase domnevno manj učinkovit kot pri bolnikih drugih ras, kar je verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko ravno renina v črni populaciji s hipertenzijo.

#### Hidroklorotiazid

##### *Okvara ledvične funkcije*

Tiazidi morda niso prava izbira diuretikov pri bolnikih z okvaro ledvic in so neučinkoviti pri očistku kreatinina 30 ml/min ali manj (npr. zmerna ali huda insuficienca ledvic) (glejte poglavje 4.2 in Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalapriljev maleat – hidroklorotiazid, Okvara ledvične funkcije; Enalapriljev maleat, Okvara ledvične funkcije v poglavju 4.4).

##### *Bolezen jeter*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali progresivno boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, kajti že majhne spremembe ravnovesja tekočine in elektrolitov lahko sprožijo jetrno komo (glejte Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalapriljev maleat, Odpoved jeter v poglavju 4.4).

##### *Presnovni in endokrini učinki*

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. Morda bo potrebna prilagoditev odmerkov peroralnih antidiabetikov, vključno insulina (glejte Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Enalapriljev maleat, Diabetični bolnik v poglavju 4.4).

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki je opisano zvišanje koncentracije holesterola in trigliceridov.

Pri določenih bolnikih, ki prejemajo tiazide, se lahko pojavi hiperurikemija in/ali se razvije protin. Učinek hiperurikemije naj bi bil odvisen od odmerka. Poleg tega lahko enalapril poveča raven sečne kisline v urinu in s tem zmanjša hiperurikemičen učinek hidroklorotiazida.

V ustreznih presledkih so potrebne občasne kontrole elektrolitov v serumu, tako kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike.

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočine ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki neravnovesja tekočin ali elektrolitov so kserostomija, žeja, šibkost, letargija, somnolenca, nemir, mišične bolečine ali krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. navzeja in bruhanje.

Čeprav se med uporabo tiazidnih diuretikov lahko pojavi hipokaliemija, sočasno zdravljenje z enalaprilom zmanjšuje z diuretiki izzvano hipokaliemijo. Tveganje za hipokaliemijo je največje pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih, ki se jim pojavi hitra diureza, pri bolnikih z nezadostnim dovodom elektrolitov, in tistih, ki sočasno dobivajo kortikosteroide ali ACTH (glejte poglavje 4.5).

Pri edematoznih bolnikih se lahko v vročem vremenu pojavi hiponatriemija. Pomanjkanje klorida je praviloma blago in ponavadi ne zahteva zdravljenja.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urinu ter povzročijo intermitentno in rahlo zvišanje kalcija v serumu, ne da bi imel bolnik kakšne znane motnje presnove kalcija. Izrazita

---

hiperkalcemija je lahko znak latentnega hiperparatiroidizma. Pred preiskavami delovanja obščitnic je treba uporabo tiazidov prekiniti.

Ugotovljeno je, da tiazidi povečajo izločanje magnezija v urin; posledica je lahko hipomagneziemija.

#### *Protidopinški test*

Hidroklorotiazid v tem zdravilu lahko povzroči pozitiven rezultat analize na protidopinškem testu.

#### *Preobčutljivost*

Pri bolnikih, ki prejemajo tiazide se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze. Opisana je možnost poslabšanja ali aktiviranja sistemskega eritematoznega lupusa zaradi uporabe tiazidov.

#### *Akutni glavkom zaprtega zakotja*

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida.

Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

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

### Enalapriljev maleat/hidroklorotiazid

#### *Druga antihipertenzivna zdravila*

Sočasno jemanje antihipertenzivnih zdravil lahko poveča hipotenziven učinek enalaprila in hidroklorotiazida. Sočasno jemanje nitroglicerina in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev, nadalje zmanjšajo krvni tlak.

#### *Litij*

Med sočasno uporabo litija in zaviralci ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in škodljivih učinkih. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča vrednosti litija in tveganje za pojav škodljivih učinkov litija skupaj z zaviralci ACE. Uporaba zdravila Co-Berlipril skupaj z litijem ni priporočljiva, vendar če se taka kombinacija izkaže za potrebno, se mora izvajati skrben nadzor vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

#### *Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)*

Kronična uporaba NSAID lahko zmanjša antihipertenziven učinek zaviralca ACE ali zmanjša diuretičen, natriuretičen in antihipertenziven učinek diuretikov.

Ob sočasnem jemanju NSAID (vključno z zaviralci COX-2) in antagonistov angiotenzina II ali zaviralcev ACE se učinki na povečanje koncentracije kalija v serumu seštevajo, to pa ima lahko za posledico poslabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redkeje se pojavi akutna ledvična odpoved, še posebno pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (kot so starejši bolniki ali bolniki s pomanjkanjem tekočine, vključno tisti na diuretičnem zdravljenju). Zato je kombinacijo potrebno dajati previdno predvsem pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

---

### *Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron*

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 8 povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane 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).

### Enalaprilijev maleat

#### *Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, ali dodatki kalija*

Zaviralci ACE zmanjšajo izgubljanje kalija, ki ga povzročijo diuretiki. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko močno zvišajo kalij 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 visokimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi terapije z enalaprilom povzroči pomanjkanje volumna in tveganje za hipotenzijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Hipotenzivne učinke je mogoče zmanjšati s prenehanjem uporabe diuretika ali z večjim uživanjem tekočine ali soli.

#### *Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki*

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko dodatno zniža krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

#### *Simpatikomimetiki*

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

#### *Antidiabetiki*

Epidemiološke študije kažejo, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in zdravil proti diabetesu (insulina, peroralnih antidiabetičnih zdravil) poveča učinek teh zdravil na znižanje glukoze v krvi in s tem tveganje za hipoglikemijo. Kaže, da je ta pojav verjetnejši v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.8).

#### *Alkohol*

Alkohol okrepi hipotenzivni učinek zaviralcev ACE.

#### *Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in zaviralci beta*

Enalapril je mogoče varno uporabljati hkrati z acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitiki in zaviralci beta.

#### *Zlato*

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli zdravljenje z zlatom v parenteralni obliki (natrijev avrotiomalat) in zaviralci ACE, vključno enalapril, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo pordevanje obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

### Hidroklorotiazid

#### *Nedepolarizirajoči mišični relaksanti*

Tiazidi lahko povečajo odzivnost na tubokurarin.

#### *Alkohol, barbiturati ali narkotični analgetiki*

Ortostatska hipotenzija lahko postane izrazitejša.



---

*Antidiabetična zdravila (peroralna zdravila in insulin)*

Odmerek antidiabetičnega zdravila bo morda treba prilagoditi (glejte poglavje 4.8).

*Metformin*

Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

*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 ali amfotericin B (parenteralen)*

Intenzivno izplavljanje elektrolitov, zlasti kalija.

*Kaliuretiki diuretiki (npr. furosemid), karbenoksolon, natrijev penicillin G, derivati salicilne kisline ali zloraba odvajal*

Hidroklorotiazid lahko poveča izgubo kalija in/ali magnezija.

*Presorski amini (npr. noradrenalin)*

Učinek presorskih aminov se lahko zmanjša.

*Kalcijeve soli*

Zaradi manjšega izločanja kalcija se lahko med sočasno uporabo s tiazidnimi diuretiki zviša koncentracija kalcija v serumu.

*Imunosupresivi, sistemski glukokortikoidi, prokainamid*

Zmanjšanje števila levkocitov v krvi, levkopenija.

*Citostatična zdravila (npr. ciklofosfamid, fluorouracil, metotreksat)*

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citostatičnih zdravil preko ledvic in lahko potencirajo njihov supresiven učinek na kostni mozeg.

*Zdravila proti protinu (npr. alopurinol, benzbromaron)*

Hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline, zato utegne biti potrebno povečanje odmerka zdravil proti protinu.

*Biokemija*

Hidroklorotiazid lahko moti bentiromidni test. Tiazidi lahko znižajo koncentracijo na beljakovine vezanega joda v serumu (PBI) brez znakov ščitničnih motenj.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### ACE zaviralci

#### Nosečnost

Uporaba ACE zaviralcev v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba ACE zaviralcev 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 izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čimprej 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 zaviralce 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 delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Pojavil se je oligohidramnij, ki domnevno povzroči zmanjšano delovanje ledvic pri plodu in se lahko izrazi v kontrakciji okončin, malformaciji lobanjskih in obraznih kosti ter hipoplaziji pljuč.

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 potrebno pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Hidroklortiazid

Izkušnje z uporabo hidroklortiazida, predvsem v prvem trimesečju nosečnosti, so omejene. Raziskave na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja placento. Na podlagi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v 2. in 3. trimesečju zmanjša fetoplacentni pretok in lahko povzroči fetalni ali neonatalni učinek kot je zlatenica, motnje v elektrolitskem ravnotežju in trombocitopenijo.

Hidroklortiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje nosečniškega edema, nosečniške hipertenzije ali preeklampsije, ker obstaja tveganje za zmanjšanje volumna plazme in krvnega pretoka skozi placento brez izboljšanja stanja bolezni.

Hidroklortiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije nosečnic, razen v redkih primerih, ko na voljo ni drugega zdravljenja.

#### Dojenje

##### Enalapril

Omejeni farmakokinetični podatki kažejo na zelo majhne koncentracije enalapрила v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav te koncentracije kot kaže niso klinično pomembne, uporaba enalapрила med dojenjem nedonošenčkov in novorojenčkov v prvih tednih rojstva, ni priporočljiva, zaradi domnevne nevarnosti za kardiovaskularne in ledvične učinke in ker ni na voljo dovolj kliničnih izkušenj. Pri starejšem otroku, lahko o uporabi enalapрила med dojenjem razmislimo, če je zdravljenje za mater nujno potrebno in če se otroka opazuje za kakršnekoli neželene učinke.

#### Hidroklortiazid

Hidroklortiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih lahko povzročijo močno diurezo in lahko ovirajo nastajanje mleka.

Uporaba zdravila Co-Berlipril ni priporočljiva med dojenjem. Če zdravilo Co-Berlipril uporabimo med dojenjem, je potrebno odmerke vzdrževati v najmanjšem možnem.

#### Plodnost

Za zdravilo Co-Berlipril ni narejenih študij o vplivu plodnosti na človek.

---

### Enalapril

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja nakazujejo, da enalapril nima učinka na plodnost in razmnoževanje pri podganah.

### Hidroklortiazid

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so pokazale, da hidroklortiazid nima pomembnih neželenih učinkov na plodnost miši in podgan obeh spolov.

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

Med vožnjo in upravljanjem strojev morate upoštevati, da se občasno lahko pojavita vrtoglavica ali utrujenost (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, o katerih so poročali za zdravilo Co-Berlipril, za enalapril ali za hidroklortiazid med kliničnimi študijami ali po prehodu zdravila na trg, vključujejo: [zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100 do < 1/10); občasni ( $\geq$  1/1.000 do < 1/100); redki (> 1/10.000 do < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).]

#### *Infekcijske in parazitske bolezni:*

Redki: sialoadenitis

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

Občasni: anemija (vključno z aplastično in hemolitično)

Redki: nevtropenija, znižanje hemoglobina, znižanje hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, depresija kostnega mozga, levkopenija, pancitopenija, limfadenopatija, avtoimunske bolezni

#### *Bolezni endokrinega sistema:*

Neznana pogostnost: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona

#### *Presnovne in prehranske motnje:*

Pogosti: hipokaliemija, povečanje holesterola, povečanje trigliceridov, hiperurikemija

Občasni: hipoglikemija (glejte poglavje 4.4), hipomagneziemija, putika

Redki: povečanje krvne glukoze, glukozurija

Zelo redki: metabolična alkalozna, hiperkalcemija (glejte poglavje 4.4)

#### *Bolezni živčevja in psihiatrične motnje:*

Pogosti: glavobol, depresija, sinkopa, sprememba okusa

Občasni: zmedenost, somnolenca, nespečnost, živčnost, parestezije, vrtoglavica, zmanjšan libido

Redki: nenavadne sanje, motnje spanja, pareza (zaradi hipokaliemije)

#### *Očesne bolezni:*

Zelo pogosti: zamegljen vid

Občasni: ksantopsija

Neznana: akutni glavkom zaprtega zakotja

#### *Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:*

Občasni: tinitus

---

*Srčne in žilne bolezni:*

Zelo pogosti:	omotica
Pogosti:	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, motnje srčnega ritma, angina pectoris, tahikardija
Občasni:	zardevanje, palpitanje, miokardni infarkt ali cerebrovaskularni inzult, lahko sekundarno zaradi čezmerne hipotenzije pri zelo ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)
Redki:	Raynaudov fenomen, nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:*

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

*Bolezni prebavil:*

Zelo pogosti:	navzea
Pogosti:	driska, bolečine v trebuhu
Občasni:	ileus, pankreatitis, bruhanje, dispepsija, zaprtje, anoreksija, draženje želodca, suhost ust, peptična razjeda, flatulenca
Redki:	stomatitis/aftozne ulceracije, glositis
Zelo redki:	intestinalni angioedem

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:*

Redki:	odpoved jeter, hepatitis vključno z nekrozo (lahko je smrten), hepatitis – hepatocelularen ali holestatski, zlatenica, holecistitis (predvsem pri bolnikih z obstoječo holelitiazio)
--------	--

*Bolezni kože in podkožja:*

Pogosti:	osip (eksantem), preobčutljivost/angionevrotični edem: poročali so o angionevrotičnem edemu obraza, udov, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4).
Občasni:	znojenje, srbenje, urtikarija, alopecija, fotosenzitivne reakcije
Redki:	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfoliacijski dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, purpura, kožni eritematozni lupus in podobne reakcije, pemfigus, eritroderma, anafilaktične reakcije

Opisan je kompleks simptomov, ki lahko vključuje nekatere ali vse od naslednjega: zvišano telesno temperaturo, serozitis, vaskulitis, mialgijo/miozitis, artralgijo/artritis, pozitivna ANA, zvišano SR, eozinofilijo in levkocitozo. Pojavijo se lahko osip, fotosenzibilnost in druge dermatološke manifestacije.

*Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:*

Pogosti:	mišični krči
Občasni:	artralgija

*Bolezni sečil:*

Občasni:	moteno delovanje ledvic, odpoved ledvic, proteinurija
Redki:	oligurija, intersticijski nefritis

*Motnje reprodukcije in dojk:*

Občasni:	impotenca
Redki:	ginekomastija

---

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:*

Zelo pogosti: astenija  
Pogosti: bolečine v prsih, utrujenost  
Občasni: splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura

*Preiskave:*

Pogosti: hiperkaliemija, zvišanje kreatinina v serumu  
Občasni: zvišanje sečnine v krvi, hiponatriemija  
Redki: zvišanje jetrnih encimov, zvišanje bilirubina v serumu

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 nacionalni center za poročanje: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Na voljo ni informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Co-Berlipril. Terapevtski ukrepi so simptomatski in podporni. Zdravljenje z zdravilom Co-Berlipril se mora prekiniti, bolnika pa se mora nadzirati. Predlagana terapija vključuje bruhanje, uporaba aktivnega oglja in uporaba odvajal, če od prevelikega odmerjanja ni minilo veliko časa, ter dehidracija, izboljšanje elektrolitčnega ravnotežja in hipotenzija z znanimi postopki.

### Enalapriljev maleat

Najbolj značilni znaki prevelikega odmerjanja, ki so bili poročani do danes so hipotenzija, ki se začne približno šest ur po zaužitju tablet, skupaj z blokado renin-angiotenzinskega sistema in stipor.

Simptomi povezani s prevelikim odmerkom ACE zaviralca lahko vključujejo cirkulacijski šok, elektrolitske motnje, odpoved ledvic, hiperventilacija, tahikardija, palpitanje, bradikardija, omotica tesnoba in kašelj.

Vrednost enalaprilata v serumu je po zaužitju 300 mg enalapriljevega maleata 100-krat oziroma po zaužitju 440 mg enalapriljevega maleata 200-krat večji kot so vrednosti po terapevtskih odmerkih.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerka je intravensko infundiranje raztopine NaCl. Če se pojavi hipotenzija, je bolnika potrebno položiti v šok položaj. V poštev pride tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali in intravenska uporaba kateholaminov. Če je bila uporaba zdravila pred kratkim, je cilj izločiti enalapril maleat s postopki kot npr. bruhanje, izpiranje želodca, uporaba adsorbentov in natrijevega sulfata. Enalaprilat je mogoče iz obtoka odstraniti s hemodializo (glejte poglavje 4.4). V primeru bradikardije odporne proti zdravljenju, je indiciran srčni spodbujevalnik. Neprekinjeno je treba spremljati vitalne znake, elektrolite in kreatinin v serumu.

### Hidroklorotiazid

Najbolj pogosti znaki in simptomi so tisti povezani z izgubo elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracijo zaradi prevelike diureze. V primeru sočasnega zaužitja digitalisa, lahko hipokaliemija poudari srčno aritmijo cardiac.

---

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki  
Oznaka ATC: C09BA02

Co-Berlipril je kombinacija zaviralca ACE enalapрила in antihipertenzivnega diuretika hidroklorotiazida.

#### Enalaprilijev maleat

Enalaprilijev maleat je sol enalapрила z malonsko kislino; enalapril je derivat dveh aminokislin, L-alanina in L-prolina. Angiotenzinska konvertaza (ACE) je peptidildipeptidaza, ki inducira pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriksijsko snov angiotenzin II. Po absorpciji se enalapril hidrolizira do enalaprilata, ki zavira ACE. Zavrtje ACE zniža raven angiotenzina II v plazmi; to poveča aktivnost renina v plazmi (ker odpravi negativno povratno zvezo na izločanja renina) in zmanjša izločanje aldosterona.

ACE je identična kininazi II. Zato enalapril morda blokira tudi razgradnjo močnega vazodepresornega peptida bradikina. Vendar bo treba vlogo tega v terapevtskem delovanju enalapрила še razjasniti.

Čeprav velja, da enalapril znižuje krvni tlak predvsem z zavrtjem sistema renin-angiotenzin-aldosteron, deluje antihipertenzivno tudi pri bolnikih z nizkoreninsko hipertenzijo.

Pri bolnikih s hipertenzijo enalapril zniža krvni tlak leže in stoje, brez kompenzacijskega povečanja srčne frekvence.

Simptomatska položajna hipotenzija je redka. Nekateri bolniki potrebujejo več tednov zdravljenja, preden dosežejo optimalno znižanje krvnega tlaka. Nenadna prekinitve enalapрила ni povezana s hitrim zvišanjem krvnega tlaka.

Učinkovito zavrtje ACE se ponavadi pojavi v 2 do 4 urah po peroralni uporabi posameznega odmerka enalapрила. Začetek antihipertenzivnega delovanja je ponavadi opazen po eni uri, največje znižanje krvnega tlaka pa je doseženo od 4 do 6 ur po uporabi. Trajanje učinka je odvisno od odmerka. Vendar je dokazano, da se antihipertenzivni in hemodinamski učinki med uporabo priporočenih odmerkov ohranijo vsaj 24 ur.

V hemodinamskih študijah pri bolnikih z esencialno hipertenzijo sta znižanje krvnega tlaka spremljala zmanjšanje perifernega arterijskega upora in povečanje minutnega volumna srca, z majhno spremembo srčne frekvence ali brez takšne spremembe. Po uporabi enalapрила se je pretok krvi skozi ledvice povečal, hitrost glomerulne filtracije pa se ni spremenila. Znakov zadrževanja natrija ali vode ni bilo. Toda pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem majhno hitrost glomerulne filtracije, se je ta ponavadi povečala.

V kratkoročnih kliničnih študijah pri diabetičnih in nediabetičnih bolnikih z boleznijo ledvic so po uporabi enalapрила zabeležili zmanjšanje albuminurije ter izločanja IgG in celotnih beljakovin v urinu.

Če je enalapril uporabljen skupaj s tiazidnimi diuretiki, so učinki na znižanje krvnega tlaka vsaj aditivni. Enalapril lahko zmanjša ali prepreči pojav hipokaliemije zaradi tiazidov.

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).

---

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. Prav tako je bilo število neželenih učinkov in resnih pomembnih neželenih učinkov (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) v skupini, ki je prejela aliskiren, večje kot v skupini, ki je prejela placebo.

#### Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiaziden diuretik. Deluje z zavrtjem reabsorpcije natrija v kortikalnem dilucijskem delu ledvičnih tubulov. Poveča izločanje natrija in klorida ter v manjši meri tudi izločanje kalija in magnezija v urinu; tako poveča izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

Diuretični učinek se ponavadi pojavi po približno 2 urah. Diuretični učinek doseže vrh po 4 urah in se ohrani od 6 do 12 ur. Nad določenim odmerkom dosežejo tiazidni diuretiki plato terapevtskega učinka, neželeni učinki pa se še naprej množijo. Če zdravljenje ni učinkovito, povečevanje odmerka prek priporočenih okvirov ne koristi, pogosto pa povzroči neželene učinke.

#### Enalapriljev maleat/hidroklorotiazid

Sočasna uporaba enalapрила in hidroklorotiazida je v kliničnih preskušanjih krvni tlak znižala bolj kot vsako od obeh zdravil posamezno.

Enalapril lahko zmanjša ali prepreči nastanek hipokaliemije zaradi hidroklorotiazida.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Enalapril

##### *Absorpcija*

Peroralno uporabljeni enalapril se hitro absorbira; najvišja koncentracija enalapрила v serumu je dosežena v eni uri. Glede na pojavljanje v urinu se iz peroralne tablete enalapрила absorbira približno 60 % enalapрила. Hrana v prebavilih ne vpliva na absorpcijo peroralno uporabljenega enalapрила.

Peroralno uporabljeni enalapril po absorpciji hitro in izdatno hidrolizira v enalaprilat, ki je močan zaviralec angiotenzinske konvertaze. Največja koncentracija enalaprilata v serumu se pojavi približno 4 ure po peroralnem odmerku tablet enalapрила. Efektivni razpolovni čas za akumulacijo enalaprilata po več odmerkih peroralno uporabljenega enalapрила je 11 ur. Pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic je koncentracija enalaprilata v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena po 4 dneh zdravljenja.

### *Porazdelitev*

V razponu terapevtsko pomembnih koncentracij vezava enalaprilata na beljakovine v človeški plazmi ne presega 60%.

### *Biotransformacija*

Razen pretvorbe v enalaprilat ni znakov o pomembni presnovi enalapila.

### *Izločanje*

Enalaprilat se izloča predvsem skozi ledvice. Glavni snovi v urinu sta enalaprilat, ki predstavlja približno 40% odmerka, in nespremenjeni enalapril (približno 20%).

### *Okvara ledvic*

Izpostavljenost enalaprilu in enalaprilatu se pri bolnikih z insuficienco ledvic poveča.

Pri bolnikih z blago do zmerno insuficienco ledvic (očistek kreatinina od 40 do 60 ml/min) je bila AUC enalaprilata v stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi 5 mg enkrat na dan približno dvakrat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. V primeru hude okvare ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min), se AUC poveča približno 8-krat. Efektivni razpolovni čas enalaprilata po več odmerkih enalaprilijevega maleata se pri takšni insuficienci ledvic podaljša; podaljša se tudi čas do stanja dinamičnega ravnovesja.

### *Dojenje*

Po enkratnem 20 mg peroralnem odmerku pri petih ženskah po porodu, je bila povprečna največja koncentracija enalapila v mleku 4 do 6 ur po aplikaciji 1,7 µg/l (razpon med 0,54 do 5,9 µg/l). Povprečna največja koncentracija enalaprilata je bila 1,7 µg/l (razpon med 1,2 do 2,3 µg/l). Največje koncentracije so se je pojavile ob različnih časih v 24-urnem obdobju. Z uporabo podatkov o največjih koncentracijah v mleku so ocenili, da bi bil največji zaužiti odmerek dojenega otroka približno 0,16% materinega odmerka, izračunanega glede na materino težo. Ženska, ki je peroralno jemala 10 mg enalapila na dan 11 mesecev, je imela največjo koncentracijo enalapila v mleku 2 µg/L, 4 ure po odmerku in največjo koncentracijo enalaprilata 0,75 µg/L, 9 ur po odmerku. Celokupna koncentracija enalapila in enalaprilata izmerjena v mleku med 24-urnim obdobjem je bila 1,44 µg/L oziroma 0,63 µg/L. Koncentracija enalaprilata v mleku je bila nezaznavna (<0,2 µg/L) 4 ure po enkratnem 5 mg odmerku enalapila pri eni materi in 10 mg pri dveh materah. Koncentracije enalapila niso določili.

### *Hidroklorotiazid*

Peroralni uporabi hidroklorotiazida sledi razmeroma hitra 80-odstotna absorpcija; hrana le rahlo vpliva na absorpcijo. Najvišja koncentracija v plazmi je dosežena po 2 do 5 urah.

Hidroklorotiazid je od 50- do 60-% vezan na albumin, vendar se kopiči predvsem v eritrocitih. Povprečni razpolovni čas eliminacije iz plazme je od 5 do 15 ur.

Hidroklorotiazid se izloči skozi ledvice in skoraj v celoti (> 95%) nespremenjen.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, toksičnosti na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

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



---

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
lahki magnezijev subkarbonat  
želatina  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat  
rumeni železov oksid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Pretisni omot iz poliamida/aluminija/toge PVC folije, zaprt s togo aluminijsko folijo, zloženska  
Pakiranje s 30 tabletami.  
Pakiranje s 50 tabletami.  
Pakiranje s 100 tabletami.  
Vzorčna pakiranja za zdravnike z 20 tabletami.  
Bolnišnično pakiranje s 400 (20 x 20) tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

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

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

BERLIN-CHEMIE AG  
Glienicke Weg 125  
D-12489 Berlin  
Nemčija  
Telefon: (030) 6707-0 (centrala)  
Faks: (030) 6707-2120

---

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

H/07/00404/001-005

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

Datum prve odobritve: 22.11.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 02.12.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20.02.2015