

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Anaton 20 mg/12,5 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg enalaprilijevega maleata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 85,1 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bele, ovalne, bikonveksne tablete, ki jih je mogoče prelomiti, z razdelilno zarezo na eni strani in oznako "EH" na drugi strani.

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Uporaba kombinacije zdravil v vnaprej določenem razmerju (fiksna kombinacija) je indicirana pri bolnikih, pri katerih krvnega tlaka ni mogoče zadovoljivo nadzorovati s samim enalaprilom. Ta fiksna kombinacija lahko tudi zamenja dajanje 20 mg enalaprilijevega maleata skupaj z 12,5 mg hidroklorotiazida pri bolnikih, pri katerih se je zdravljenje ustalilo pri količinah posameznih učinkovin, ki se jih v enakih razmerjih daje vsako posebej.

Uporaba te fiksne kombinacije ni primerna za začetek zdravljenja.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta dnevno.

Zdravilo Anaton je mogoče jemati v enkratnem dnevnem odmerku, skupaj s hrano ali samostojno. Priporočljivo je titriranje individualnih odmerkov obeh učinkovin.

Kadar je to klinično primerno, lahko pride v poštev neposreden prehod z zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (zaviralcem ACE), ki se daje kot samostojno zdravilo, na fiksno kombinacijo.

### Predhodno zdravljenje z diuretiki

Zdravljenje z diuretiki je treba končati 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Anaton.

### Okvara ledvic

- očistek kreatinina  $\geq 30$  ml/min (0,5 ml/s): Pred prehodom na zdravljenje s fiksno kombinacijo je pri bolnikih, pri katerih očistek kreatinina znaša  $\geq 30$  ml/min, treba odmerek enalapрила predhodno določiti oziroma titrirati. Pri tej skupini bolnikov je bolje uporabljati diuretike zanke kot pa tiazide. Odmerek enalapriljevega maleata in hidroklorotiazida je treba ohranjati na kolikor je le mogoče nizki ravni (glejte poglavje 4.4).  
Pri teh bolnikih je treba redno spremljati koncentracijo kalija in kreatinina, npr. na vsaka dva meseca, po tem ko se je zdravljenje ustalilo (glejte poglavje 4.4).
- očistek kreatinina  $< 30$  ml/min: glejte poglavje 4.3.

### Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z zmanjšano količino soli ali vode v telesu začetni odmerek znaša 5 mg enalapрила ali manj. Priporočljivo je pri vsakem bolniku posebej določiti odmerek enalapрила in hidroklorotiazida.

### Starejši

Izkazalo se je, da je uporaba zdravila pri starejših bolnikih prav tako ustrezna kot pri mlajših bolnikih s hipertenzijo. V primeru fiziološko zmanjšanega delovanja ledvic je pred uporabo fiksne kombinacije priporočljivo predhodno določiti samostojen odmerek enalapрила.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Anaton pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani.

### Način uporabe

Peroralna uporaba.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina  $\leq 30$  ml/min).
- Anurija.
- Angioedem pri predhodnem zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE).
- Dedni ali idiopatski angioedem.
- Preobčutljivost za sulfonamidna zdravila.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter/jetrna encefalopatija.
- Sočasna uporaba zdravila Anaton in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije (GFR)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Anaton 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

### Enalaprilijev maleat/hidroklorotiazid

#### Hipotenzija in elektrolitsko/tekočinsko neravnovesje

Simptomatska hipotenzija se redko pojavi pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo. Pri hipertenzivnih bolnikih, ki prejemajo zdravilo Anaton, se simptomatska hipotenzija bolj pogosto pojavi pri bolnikih z zmanjšanim volumnom, npr. po zdravljenju z diuretiki, po dieti z omejenim vnosom soli, dializi ali pri bolnikih, ki imajo drisko ali bruhanje (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 boleznijo srca ali možganskožilno boleznijo, kajti izrazito znižanje krvnega tlaka lahko povzroči miokardni infarkt ali možganskožilni dogodek. Pri hipertenzivnih bolnikih s srčnim popuščanjem in z odpovedjo ledvic ali brez nje, se je pojavila simptomatska hipotenzija. Najverjetneje se bo hipotenzija pojavila pri bolnikih s hujšo simptomatiko srčnega popuščanja, ker ti običajno prejemajo večje odmerke diuretikov zanke, imajo hiponatriemijo ali prizadeto delovanje ledvic. Ti bolniki morajo biti med uvajanjem zdravljenja in prilagajanjem odmerka enalapriila ali/in diuretikov pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Če se pojavi hipotenzija je treba bolnika poleči in mu po potrebi dajati intravensko infuzijo 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida. Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljnje odmerke, ki se jih lahko vzame normalno, ko se zviša krvni tlak po povečanju plazemskega volumna.

Potem ko sta tlak in plazemski volumen uravnana, se spet lahko začne zdravljenje z manjšimi odmerki zdravila ali pa z eno izmed obeh zdravilnih učinkovin v primernem odmerku.

Pri nekaterih bolnikih, ki imajo ob srčnem popuščanju normalen ali znižan krvni tlak, se lahko med zdravljenjem z enalaprilom sistemski krvni tlak še dodatno zniža. Tak učinek je pričakovan in običajno zdravljenja zaradi tega ni treba ustaviti. Zmanjšanje odmerka in/ali prekinitev zdravljenja z diuretikom in/ali enalaprilom je lahko potrebno v primerih, ko hipotenzija postane simptomatska.

#### Okvara ledvic

Zdravila Anaton ne smemo predpisovati bolnikom z okvaro ledvic (kreatininski očistek < 80 ml/min in > 30 ml/min), dokler s prilagajanjem odmerkov enalapriila ne ugotovimo, da potrebuje bolnik tolikšen odmerek, kot je prisoten v eni tableti tega zdravila (glejte poglavje 4.2).

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne predhodne ledvične bolezni, ki jemljejo enalapril hkrati z diuretikom, se lahko pojavi povečanje serumskih koncentracij sečnine in kreatinina (glejte poglavje 4.4 Enalaprilijev maleat, Okvara ledvic; Hidroklorotiazid, Okvara ledvic). Če se to zgodi, je treba zdravljenje z zdravilom Anaton prekiniti. Takšno stanje lahko kaže na možnost obstoječe stenoze ledvične arterije (glejte poglavje 4.4 Enalaprilijev maleat, Renovaskularna hipertenzija).

#### Hiperkaliemija

Med zdravljenjem s kombinacijo enalapriila in majhnih odmerkov diuretika ni mogoče izključiti pojava hiperkaliemije (glejte poglavje 4.4 Enalaprilijev maleat, Hiperkaliemija).

Kljub temu pa kombinacija zaviralcev ACE in diuretikov, ki ne zadržujejo kalija, ne predvideva razvoja hipokaliemije, še posebno pri diabetikih in bolnikih z okvaro ledvic. Plazemsko koncentracijo kalija je potrebno redno spremljati.

#### Litij

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

### Laktoza

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 natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **Enalapriljev maleat**

### Zožitev aorte/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.

### Okvara ledvic

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 poglavji 4.2 in 4.4 Enalapriljev maleat in hidroklorotiazid, Okvara ledvic; Hidroklorotiazid, Okvara ledvic).

### Renovaskularna hipertenzija

Tveganje za hipertenzijo 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. Delovanje ledvic se lahko poslabša že pri majhnih spremembah serumskih koncentracij kreatinina. Te bolnike je treba na začetku zdravljenja skrbno nadzorovati in spremljati delovanje ledvic.

### Presaditev ledvic

Izkušenj iz zdravljenja z enalaprilom pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico ni, zato zdravljenje z enalaprilom ni priporočljivo.

### Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki zaradi odpovedi ledvic potrebujejo dializo, uporaba enalapriila ni indicirana. Poročali so o anafilaktoidnih reakcijah pri bolnikih, ki so se zdravili s hemodializo z visokoprepustnimi membranami (npr. AN 69®) in hkrati z zaviralci ACE. Pri teh bolnikih je potrebno razmisliti o uporabi drugačne dializne membrane ali antihipertenziva iz druge skupine.

### Odpoved jeter

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se redko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki prejemajo zaviralce ACE in se pri njih pojavi zlatenica ali se izrazito poveča aktivnost jetrnih encimov, morajo zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in prejeti ustrezno zdravniško oskrbo (glejte poglavje 4.4 Hidroklorotiazid, Okvara jeter).

### Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so prejemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, pri katerih ni nobenih drugih dejavnikov, ki bi povzročali zaplete, se redko pojavi nevtropenija. Enalapril je treba uporabljati zelo previdno 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 okvarjeno 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.

### Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z enalaprilom, so opazili povečane vrednosti serumskega kalija. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znan. Pri bolnikih z odpovedjo ledvic, okvarjenim delovanjem ledvic, starejših od 70 let, s sladkorno boleznijo, z vmesnimi dogodki, kot so dehidracija, akutna dekompenzacija srca, presnovna acidoza in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid) ali jemanje drugih zdravil, ki povzročajo povečanje serumske koncentracije kalija (npr. heparina, trimetoprima, kotrimoksazola, znanega tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol) in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Uporaba kalijevih dodatkov, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali diuretikov, ki zadržujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic 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 antagonistov angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4, Enalaprilijev maleat/hidroklorotiazid, Hiperkaliemija; Hidroklorotiazid, Presnovni in endokrini učinki in poglavje 4.5).

### Hipoglikemija

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

### Preobčutljivost/angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, tudi z enalaprilijevim maleatom, so bili poročani angioedemi obraza, udov, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla. To se lahko zgodi kadarkoli med zdravljenjem. V teh primerih moramo zdravljenje z zdravilom Anaton takoj prekiniti in bolnikovo stanje nadzorovati, dokler ne izginejo vsi simptomi. Bolnika se lahko odpusti šele, ko izginejo vsi simptomi. V tistih primerih, kjer je zatekanje omejeno na obraz in ustnice, se stanje popravi brez zdravljenja, kljub temu pa lahko antihistaminiki olajšajo simptome. 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. V splošnem imajo bolniki črne rase povečano tveganje za angioedem.

Bolniki, ki so v preteklosti že imeli angioedem, tudi če ni bil povezan z jemanjem zaviralcev ACE, so med jemanjem zaviralcev ACE izpostavljeni večjemu tveganju za angioedem (glejte tudi 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 cilazaprila. Zdravljenja z zdravilom Anaton 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 nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

#### Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo na kožekrilce

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

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

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, se lahko med zdravljenjem z aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom pojavijo smrtno nevarne, 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.

#### Kirurški posegi/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).

#### 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.

#### 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 pri hipertenzivni populaciji črne rase.

### **Hidroklorotiazid**

#### Okvara ledvic

Tiazidi morda niso primerni diuretiki za uporabo pri bolnikih z okvaro ledvic in so neučinkoviti, če je kreatininski očistek 30 ml/min ali manj (tj. zmerna ali huda okvara delovanja ledvic) (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4, Enalapriljev maleat/hidroklorotiazid, Okvara ledvic; Enalapriljev maleat, Okvara ledvic). Pri starejših je potrebno vrednost za očistek kreatinina prilagoditi glede na starost, težo in spol. Hipovolemija, ki se sekundarno pojavi zaradi izgube tekočine in natrija na začetku zdravljenja z diuretiki, vodi do zmanjšane glomerulne filtracije. To lahko povzroči povečanje sečnine in kreatinina v krvi. Ta prehodno funkcionalna okvara nima posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, vendar lahko poslabša že obstoječo okvaro ledvic.

Tiazide je treba pri hudi bolezni ledvic uporabljati previdno. Pri bolnikih z boleznijo ledvic, lahko tiazidi izzovejo azotemijo. Kumulativni učinki zdravila se lahko pojavijo pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Če napredna okvara ledvic postane očitna, kar kaže naraščanje nebeljakovinskega dušika, je potrebno skrbno ponovno zdravljenje ter razmislek o prekinitvi zdravljenja z diuretikom.

#### Bolezni jeter

Tiazide previdno dajemo bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter ali napredovalo jetrno boleznijo, saj lahko že majhne spremembe elektrolitskega ravnovesja povzročijo jetrno komo (glejte poglavje 4.4, Enalapriljev maleat, Okvara jeter). V tem primeru je treba zdravljenje z diuretikom takoj prekiniti.

Jemanje zdravila Anaton na splošno ni priporočeno v kombinaciji z sultopridom (glejte poglavje 4.5).

#### Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki lahko poslabša toleranco za glukozo. Če je potrebno, je treba odmerek antidiabetikov, tudi insulina, prilagoditi (glejte poglavje 4.4, Enalapriljev maleat, Hipoglikemija).

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. V kliničnih študijah s 6-miligramskim odmerkom hidroklorotiazida niso dodatno poročali o značilnih učinkih na glukozo, holesterol, trigliceride, natrij, magnezij in kalij.

Zaradi zdravljenja s tiazidnimi diuretiki se lahko pri nekaterih bolnikih pojavita hiperurikemija in/ali protin. Učinek na hiperurikemijo je odvisen od odmerka in je klinično neznačilen pri 6-miligramskem odmerku hidroklorotiazida. Dodatno lahko enalapril poveča koncentracijo sečne kisline v seču in tako ublaži hiperurikemični učinek hidroklorotiazida.

Kot pri vseh bolnikih, ki prejemajo 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 alkalozia). 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, močno 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.

### Natriemija

Nivo natrija je treba oceniti pred začetkom zdravljenja in v rednih časovnih presledkih. Zdravljenje z vsemi diuretiki lahko povzroči hiponatriemijo, kar ima lahko resne posledice. Ker je lahko zmanjšanje natriemije na začetku asimptomatsko, je redno spremljanje bistvenega pomena in mora biti še pogostejše pri ogroženih populacijah, kot so starejši, podhranjenih in bolniki s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

### Kaliemija

Izplavljanje kalija in hipokaliemija sta glavna dejavnika tveganja povezana s tiazidi in podobnimi diuretiki. Hipokaliemijo ( $< 3,5$  mmol/l) je treba preprečiti pri nekaterih ogroženih populacijah, kot so starejši in/ali podhranjenih bolnikih, še posebej, če prejemajo kombinirano zdravljenje, bolniki s cirozo ter edemom in ascitesom, koronarni bolniki, bolniki s srčnim popuščanjem. V teh primerih, hipokaliemija poveča kardioksičnost glikozidov digitalisa in tveganje za pojav aritmije.

Pri bolnikih s podaljšanim QT intervalom, bodisi prirojenim ali ga povzroči določena snov, hipokaliemija poveča tveganje za hude aritmije, še posebej potencialno usodne torsade de pointes, zlasti pri bolnikih z bradikardijo.

Nivo kalija je potrebo redno spremljati, z začetkom v prvem tednu zdravljenja.

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.

### 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, akutno prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutni nastop poslabšanega vida ali bolečino v očesu in se navadno pojavijo nekaj ur do nekaj tednov po začetku uporabe zdravila. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida.



Primarno zdravljenje je čim prejšnje prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če s tem ni mogoče uravnati intraokularnega tlaka, bo morda treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem posegu. Dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem so med drugim tudi anamneza alergij na sulfonamide ali penicilin.

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

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

#### **Enalapriljev maleat/hidroklorotiazid**

##### Druga antihipertenzivna zdravila

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

##### 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 zdravila Anaton in litija ni priporočeno, če pa se izkaže za nujno, je treba skrbno spremljati serumske koncentracije litija (glejte poglavje 4.4.).

##### Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2)

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2) lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil. Zato je antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II, zaviralcev ACE ali diuretikov lahko oslabljen pri uporabi NSAID, vključno s selektivnimi zaviraci COX-2.

Pri sočasni uporabi NSAID (vključno z zaviralci COX-2) in antagonistov receptorjev angiotenzina II ali zaviralcev ACE so opazili aditivni učinek na povečanje serumske koncentracije kalija, kar lahko vodi v poslabšano delovanje ledvic. Ta učinek je večinoma reverzibilen. Redko se lahko pojavi akutna odpoved ledvic, predvsem pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic (starejši bolniki ali bolniki s hudo hipovolemijo, vključno s tistimi, ki dobivajo diuretike).

## **Enalaprilijev maleat**

### Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Zaviralci ACE zmanjšajo izgubljanje kalija, ki ga povzročijo diuretiki. Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z enalaprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. eplerenon, spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko močno zvišajo kalij v serumu. 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 indicirana sočasna uporaba zaradi dokazane hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto kontrolirati 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.

### Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) z ACE zaviralci, antagonisti receptorjev angiotenzina II ali aliskirenom

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 pogostostjo 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).

### 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 tekočine ali soli ali z uporabo majhnih začetnih odmerkov enalapрила.

### Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

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

### Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE.

### Antidiabetiki

Epidemiološke raziskave so pokazale, da lahko sočasno jemanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (insulinov, 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 zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### Alkohol

Alkohol poveča antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

### Acetilsalicilna kislina, trombolitiki in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Sočasno zdravljenje z enalaprilom in acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitiki in antagonisti adrenergičnih 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).

### Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

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

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).

## **Hidroklorotiazid**

### Nedepolarizirajoči mišični relaksanti

Tiazidi lahko povečajo odzivnost na tubokurarin.

### Alkohol, barbiturati ali opioidni analgetiki

Okrepijo lahko ortostatsko hipotenzijo.

### Antidiabetiki (peroralni hipoglikemiki in inzulin)

Zdravljenje s tiazidom lahko vpliva na glukozno toleranco. Odmerek antidiabetičnega zdravila bo morda treba prilagoditi (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Metformin je potrebno uporabljati previdno, zaradi tveganja za mlečno acidozo, ki jo lahko povzroči okvara ledvic, ki je 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 %.

### Zdravila, na katera vplivajo motnje v serumski koncentraciji kalija

Kadar se kombinacija enalapril/hidroklorotiazid daje sočasno z zdravili, na katera vplivajo motnje v koncentraciji kalija v serumu (npr. digitalisovi glikozidi, antiaritmiki) in skupaj s spodaj navedenimi snovmi, ki povzročajo *torsades de pointes* (ventrikularna tahikardija) (ki vključujejo nekatere antiaritmike), pri čemer je hipokaliemija dejavnik, zaradi katerega pride do *torsades de pointes* (ventrikularna tahikardija), je priporočljivo v rednih časovnih presledkih spremljati koncentracijo kalija v serumu in EKG:

- antiaritmiki iz skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid, prokainamid);
- antiaritmiki iz skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid);
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol);
- druga zdravila (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, i.v. vinkamin).

### Glikozidi digitalisa

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

### Kortikosteroidi, ACTH

Potencirajo pomanjkanje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

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

Hidroklorotiazid lahko poveča izgubo kalija in/ali magnezija.

### Presorni amini (npr. noradrenalin)

Učinek presornih aminov je lahko zmanjšan, vendar ne zadostno za prekinitve njihove uporabe.

### Citostatiki (npr. ciklofosfamid, metotreksat)

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

### Druga antihipertenzivna zdravila

Dodatni učinek na znižanje krvnega tlaka.

### Zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)

Morda bo potrebno prilagoditi odmerke urikozuricnih zdravil, ker hidroklorotiazid lahko poviša raven sečne kisline v serumu. Morda bo potrebno povečanje odmerka probenecida ali sulfinpirazola. Sočasno jemanje tiazidov ima lahko za posledico povečano pogostost pojavljanja preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

### Antiholinergična zdravila (npr. atropin, biperiden)

Antiholinergiki povečajo biorazpoložljivost tiazidnih diuretikov, saj upočasnijo prehod skozi gastrointestinalni trakt in hitrost praznjenja želodca.

### Salicilati

V primeru velikih odmerkov salicilatov lahko hidroklorotiazid poveča toksični učinek salicilatov na centralni živčni sistem.

### Metildopa

Poročali so o posameznih primerih hematične anemije, ki se je pojavila ob sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope.

### Ciklosporin

Sočasna uporaba s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo ali zaplete pri protinu.

### Kalcijeve soli in vitamin D

Tiazidni diuretiki lahko povečajo serumski nivo kalcija, zaradi zmanjšane izločitve. Če dodatki, ki vsebujejo kalcij, morajo biti predpisani je potrebno spremljanje serumskih nivojev kalcija in potrebna je prilagoditev odmerka kalcija.

### Interakcije z laboratorijskimi testi

Zaradi vpliva na metabolizem kalcija, lahko tiazidi vplivajo na teste za paratiroidno funkcijo (glejte poglavje 4.4).

### Karbamazepin

Tveganje za simptomatsko hiponatriemijo. Potrebno je klinično in biološko spremljanje.

### Kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod

V primeru dehidracije, ki so jo povzročili diuretiki, je povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, še posebno pri velikih odmerkih produktov z jodom.

Bolnike je potrebno pred doziranjem rehidrirati.

### Amfotericin B (parenteralno)

Hidroklorotiazid lahko okrepi neravnovesje elektrolitov, še posebej hipokaliemijo.

### Pediatrična populacija

Študije o medsebojnem delovanju so bile izvedene samo 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 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 zaviralci ACE takoj prekiniti, in če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti 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). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Hidroklorotiazid:*

Za uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo, še posebno med prvim trimesečjem, so na voljo omejene izkušnje. Študije na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Glede na farmakološke lastnosti delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogrozi perfuzijo placent in povzroči posledice pri plodu ali novorojenčku, kot so zlatenica, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje nosečniškega edema, nosečniške hipertenzije ali preeklampsije zaradi tveganja zmanjšane volumna plazme in hipoperfuzije placent brez pozitivnih učinkov na potek obolenja.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje osnovne hipertenzije pri nosečih ženskah, razen v redkih primerih, kjer ni mogoče nobeno drugo alternativno zdravljenje.

## Dojenje

### *Enalapril:*

Omejeni farmakokinetični podatki kažejo na zelo majhne koncentracije enalapрила v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Čeprav kaže, da so te količine klinično nepomembne, pa se uporaba zdravila Anaton, zaradi možnega tveganja za srčnožilne in ledvične učinke in pomanjkanja kliničnih izkušenj pri materah, ki dojijo nedonošenčke in v prvih tednih dojenja ne priporoča. Zdravilo Anaton se lahko uporabi ob dojenju starejših otrok, če je njegova uporaba pri materi nujna, otroka pa se spremlja zaradi morebitnega pojava neželenih učinkov.

### *Hidroklorotiazid:*

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Pri velikih odmerkih tiazidi povzročajo intenzivno izločanje urina in lahko zavirajo izločanje mleka. Uporaba zdravila Anaton med dojenjem ni priporočljiva. Pri uporabi zdravila Anaton med dojenjem je potrebno uporabiti najnižji odmerek.

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

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

## **4.8 Neželeni učinki**

Kombinacijo enalapril/hidroklorotiazid bolniki običajno dobro prenašajo. V kliničnih študijah so bili neželeni učinki običajno blagi in prehodni, v večini primerov pa niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

Najbolj pogosta neželena učinka, o katerih so poročali v klinični študiji s kombinacijo enalapril/hidroklorotiazid, sta bila glavobol in kašelj.

Pri uporabi enalapрила/hidroklorotiazida, samega enalapрила ali samega hidroklorotiazida med kliničnimi študijami ali po prihodu zdravila na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti:  $\geq 1/10$

Pogosti:  $\geq 1/100$  do  $<1/10$

Občasni:  $\geq 1/1.000$  do  $<1/100$

Redki:  $\geq 1/10.000$  do  $<1/1.000$

Zelo redki:  $<1/10.000$

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

Tabela 1: Neželeni učinki, povezani z uporabo kombinacije enalapril/hidroklorotiazid

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>			sialadenitis			

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>						nemelanomski kožni rak (bazalocelčni karcinom in ploščatocelčni karcinom)
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			anemija (vključno z aplastično in hemolitično)	nevtropenija, zmanjšanje koncentracije hemoglobina, zmanjšanje vrednosti hematokrita, trombocitopenija, agranulocitoza, zavrtje kostnega mozga, levkopenija, pancitopenija, limfadenopatija, avtoimunska obolenja		
<i>Motnje imunskega sistema</i>				anafilaktična reakcija		
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>						sindrom nenormalnega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		hipokaliemija, povečane koncentracije holesterola in trigliceridov, hiperurikemija	hipoglikemija (glejte poglavje 4.4), hipomagnezija, protin*, motnje elektrolitskega ravnovesja, vključno s hiponatriemijo	povečanje koncentracije glukoze v krvi	hiperkalcemija (glejte poglavje 4.4)	

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
<b><i>Bolezni živčevja in psihiatrične motnje</i></b>		glavobol, sinkopa, spremembe okusa, depresija	zmedenost, zaspanost, nespečnost, živčnost, parastezije, vrtoglavica, zmanjšan libido*, nemirnost	nenormalne sanje, motnje spanja, pareza (zaradi hipokaliemije)		
<b><i>Očesne bolezni</i></b>	zamegljen vid		prehodne motnje akomodacije, ksantopija			
<b><i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i></b>			tinitus			
<b><i>Srčne in žilne bolezni</i></b>	omotica	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, motnje srčnega ritma, angina pectoris, tahikardija	zardevanje, palpitacije, nekrotizirajoči vaskulitis, miokardni infarkt ali cerebrovaskularni insult <sup>&amp;</sup> , morebiti kot posledica prekomerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	Raynaudov fenomen		
<b><i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i></b>	kašelj	dispneja	izcedek iz nosu, vneto grlo in hripavost, bronhospazem/astma	pljučni infiltrati, dihalna stiska (vključno s pnevmonitom in pljučnim edemom), rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica		



<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
<b><i>Bolezni prebavil</i></b>	navzea	driska, bolečina v trebuhu	ileus, pankreatitis, bruhanje, dispepsija, zaprtje, anoreksija, razdražen želodec, suha usta, peptična razjeda, flatulenca*	stomatitis/aft ozne razjede, vnetje jezika	črevesni angioedem	
<b><i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i></b>				odpoved jeter, jetrna nekroza (ki je lahko smrtna), hepatitis - bodisi hepatocelular en ali holestatičen, zlatenica, holecistitis (še posebej pri bolnikih z obstoječo holelitiazio)		

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
<b><i>Bolezni kože in podkožja</i></b>		izpuščaj (eksantem), poročali so o preobčutljivosti/angioedemu: angioedem obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/aligrila (glejte poglavje 4.4)	čezmerno znojenje, srbenje, koprivnica, alopecija, fotosenzitivnost	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza, purpura, kožni lupus eritematosus, eritoderma, pemfigus,		Poročali so o kompleksu simptomov, ki lahko vključuje nekatere ali vse od naslednjih učinkov: povečana telesna temperatura, serozitis, vaskulitis, mialgija/miozitis, artralgija/artritis, pozitiven titer ANA, povečana sedimentacija eritrocitov (ESR), eozinofilija in levkocitoza. Lahko se pojavijo izpuščaji, preobčutljivost za svetlobo ali drugi znaki na koži.
<b><i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i></b>		mišični krči†	artralgija*			

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Bolezni sečil</i>			moteno delovanje ledvic, odpoved ledvic, proteinurija	oligurija, intersticijski nefritis		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			impotenca	ginekomastija		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija	bolečina v prsih, utrujenost	splošno slabo počutje, povišana telesna temperatura			
<i>Preiskave</i>		hiperkaliemija, zvišanja ravni kreatinina v serumu	zvišanja ravni sečnine v krvi, hiponatriemija	zvišanja ravni jetrnih encimov, zvišanja ravni bilirubina v serumu		

&Pogostnosti v kliničnih preskušanjih so bile primerljive s tistimi pri placebo in v skupini z aktivno kontrolo.

\* Opaženo samo pri odmerkih 12,5 mg in 25 mg hidroklorotiazida.

† Pogostnost mišičnih krčev »pogosti« se nanaša na odmerek hidroklorotiazida 12,5 mg in 25 mg, medtem ko se pogostnost mišičnih krčev »občasni« nanaša na odmerek hidroklorotiazida 6 mg.

#### Opis posameznih neželenih učinkov

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).

#### **Neželeni učinki, povezani z jemanjem hidroklorotiazida**

(neželeni učinki, ki niso omenjeni zgoraj)

Neznana pogostnost:

*Presnovne in prehranske motnje*  
glikozurija

*Bolezni živčevja*  
zmanjšan apetit, omotičnost

*Očesne bolezni*  
odstop žilnice, akutna miopija, akutni glavkom z zaprtim zakotjem

### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Posebnih podatkov o zdravljenju zaradi prevelikega odmerjanja zdravila Anaton ni. Simptomi prevelikega odmerjanja so močna hipotenzija, šok, otopelost, bradikardija, motnje elektrolitov in odpoved ledvic. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Zdravljenje z zdravilom Anaton je treba prekiniti in bolnika skrbno opazovati. Prvi ukrepi so hitra odstranitev zaužitega zdravila z bruhanjem, zaužitje aktivnega oglja ali laksativa, če je bilo zaužitje zdravila nedavno, ter izboljšanje dehidracije, vzpostavitev ravnovesja elektrolitov in hipotenzije po ustaljenih postopkih.

### Enalaprilijev 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, odpovedovanje ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitanje, bradikardijo, omotičnost, tesnobo in kašelj. Po zaužitju 300 mg oziroma 440 mg enalaprilijevega maleata so bile serumske vrednosti enalaprilata 100-krat oziroma 200-krat večje kot po zaužitju terapevtskih odmerkov.

Po prevelikem odmerjanju je priporočeno intravensko infundiranje 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida. 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 enalapрила, se lahko iz systemskega krvnega obtoka odstrani 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.

Dodatno lahko glede na pričakovano diurezo, preveliko odmerjanje tiazidov povzroči različne stopnje letargije, ki se lahko v nekaj urah stopnjuje do kome, z minimalno depresijo respiracije in kardiovaskularne funkcije, in brez znakov sprememb v elektrolitih in dehidracijo. Mehanizem depresije centralnega živčnega sistema, ki jo povzročijo tiazidi, ni znan.

Poročali so tudi o draženju gastrointestinalnega trakta, kot tudi o povečanju dušika sečnine (BUN). Še posebno pri bolnikih z okvarjeno funkcijo ledvic so opazili spremembe elektrolitov v serumu.

Klinično se lahko pojavijo slabost, bruhanje, hipotenzije, mišični krči, omotičnost, somnolenca, stanja zmedenosti, poliurija ali oligurija, ki kažejo na anurijo (preko hipovolumije).

Ob sočasni uporabi digitalisa lahko hipokaliemija izzove srčne aritmije.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: enalapril in diuretiki

Oznaka ATC: C09B A02

#### Mehanizem delovanja

##### V POVEZAVI Z ENALAPRILOM

Enalapriljev maleat je maleatna sol enalapрила, derivata dveh aminokislin, L-alanina in L-prolina. Encim angiotenzinska konvertaza (ACE) je peptidilna dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v presorno snov angiotenzin II. Enalapril se po absorpciji hidrolizira v enalaprilat, ki zavira ACE. Zaradi zavrtja ACE se zmanjša vsebnost angiotenzina II v plazmi, kar ima za posledico povečano aktivnost renina v plazmi (zaradi odprave negativne povratne zanke pri sproščanju renina) in zmanjšano izločanje aldosterona.

Angiotenzinska konvertaza je istovetna s kininazo II. Na ta način lahko enalapril zavre tudi razgradnjo bradikinina, ki je zelo učinkovit vazodepresorni peptid. Vendar pa je vloga, ki jo ta mehanizem ima pri zdravih učinkih enalapрила, treba še pojasniti.

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. 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.

## V POVEZAVI S HIDROKLOROTIAZIDOM

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik, ki deluje kot zaviralno sredstvo, ki odstranjuje tekočino in zmanjšuje krvni tlak, ki v kortikalnem, razredčevanju namenjenem predelu, povečuje ponovno absorpcijo natrija v tubulih.

Povečuje izločanje natrija in klorida s sečem, v manjšem obsegu pa izločanje kalija in magnezija, s čimer povečuje diurezo in povzroča antihipertenziven učinek.

### Značilnosti antihipertenzivnega zdravljenja

#### *Enalapril*

Čeprav ocenjujejo, da je mehanizem, po katerem enalapril zmanjšuje krvni tlak, predvsem posledica zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron, pa enalapril učinkuje antihipertenzivno tudi pri bolnikih, ki imajo hipertenzijo z nizko ravnijo renina.

Po dajanju enalapрила bolnikom s hipertenzijo pride do zmanjšanja krvnega tlaka tako v ležečem kot v stoječem položaju, ne da bi se ob tem pomembneje povečala frekvenca srčnega utripa.

Simptomatska posturalna hipotenzija se redko pojavi. Pri nekaterih bolnikih je za optimalno zmanjšanje krvnega tlaka lahko potrebnih več tednov zdravljenja. Po nenadni odtegnitvi enalapрила ne pride do naglega povečanja krvnega tlaka.

Do učinkovitega zavrtja aktivnosti ACE običajno pride 2 do 4 ure po peroralnem dajanju posameznega odmerka enalapрила. Običajno so začetek nastopa antihipertenzivnega učinka opazili po eni uri, največje zmanjšanje krvnega tlaka pa je bilo doseženo 4 do 6 ur po dajanju odmerka.

Trajanje učinka je odvisno od velikosti odmerka. Vendar pa se je pokazalo, da se pri priporočenih odmerkih antihipertenzivni in hemodinamski učinki ohranjajo najmanj 24 ur.

V hemodinamskih raziskavah pri bolnikih z esencialno hipertenzijo je zmanjšanje krvnega tlaka spremljalo zmanjšanje upora v perifernih arterijah in povečanje minutnega volumna srca, frekvenca srčnega utripa pa se je le malo spremenila ali pa je ostala enaka. Po dajanju enalapрила se je pretok krvi skozi ledvice povečal; hitrost glomerularne filtracije se ni spremenila. Ni bilo nobenih znakov zadrževanja natrija ali vode. Vendar pa se je pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem zmanjšano hitrost glomerularne filtracije, ta običajno povečala.

V kratkotrajnih kliničnih raziskavah so pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri nediabetikih z obolenji ledvic po dajanju enalapрила opazovali zmanjšanje albuminurije in izločanja IgG s sečem, pa tudi zmanjšano celokupno izločanje beljakovin s sečem.

Če se ga daje skupaj s tiazidnimi diuretiki, se antihipertenzivni učinki enalapрила najmanj seštevajo. Enalapril lahko zmanjša ali prepreči razvoj hipokaliemije, ki jo povzročajo tiazidi.

#### *Hidroklorotiazid*

Čas do začetka nastopa diuretičnega delovanja znaša približno dve uri. Diuretičen učinek doseže vrh po štirih urah, ohranja pa se šest do dvanajst ur.

Nad določenim odmerkom tiazidni diuretiki dosežejo najvišjo raven (plato) v smislu zdravilnega učinka, medtem ko se neželeni učinki se naprej množijo. Kadar je zdravljenje neučinkovito, povečevanje odmerka preko priporočenih odmerkov ne prinese nobene koristi, pogosto pa sproži pojavljanje neželenih učinkov.

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  $\geq 50.000$  mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (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 karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. 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).

## V POVEZAVI S KOMBINACIJO

V kliničnih raziskavah je sočasno dajanje enalapрила in hidroklorotiazida krvni tlak pomembneje zmanjšalo kot samostojno dajanje ene ali druge snovi.

Dajanje enalapрила zavre sistem renin-angiotenzin-aldosteron, teži k zmanjšanju učinka hidroklorotiazida na raven kalija.

Kombinacija zaviralca ACE skupaj s tiazidnim diuretikom ima sinergističen učinek, poleg tega pa tudi zmanjša tveganje, da pride do hipokaliemije, ki jo povzroča samostojno uporabljeni diuretik.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sočasno dajanje enalapрила in hidroklorotiazida v različnih odmerkih le malo ali nič ne vpliva na biološko razpoložljivost teh dveh snovi.

## V POVEZAVI Z ENALAPRILOM

### Absorpcija

Ob peroralnem dajanju se enalapril hitro absorbira, največje koncentracije enalapрила v serumu pa se dosežejo v eni uri. Na temelju v seču zaznane količine zdravila ocenjujejo, da znaša obseg absorpcije enalapрила iz peroralno zaužitih tablet enalaprilijevega maleata približno 60 %. Na absorpcijo peroralno zaužitega enalapрила prisotnost hrane v prebavnem traktu ne vpliva.

### Porazdelitev

Po absorpciji se peroralno dani enalapril hitro in v velikem obsegu hidrolizira v enalaprilat, ki je močan zaviralec encima angiotenzinske konvertaze. Do največjih koncentracij enalaprilata v serumu pride 3 do 4 ure po peroralno zaužitem odmerku enalaprilijevega maleata. Dejanski razpolovni časi kopičenja enalapрила po koncentracijah enalaprilata so bili doseženi po štirih dneh zdravljenja.

V območju koncentracij, ki so pomembne za zdravljenje, obseg vezave enalapрила na beljakovine v plazmi pri ljudeh ne preseže 60 %.

### Laktacija

Po enkratnem 20 mg peroralnem odmerku pri petih ženskah po porodu, je povprečna največja raven enalapрила v mleku znašala 1,7 µg/L (območje od 0,54 do 5,9 µg/L) 4 do 6 ur po zaužitju odmerka. Povprečna največja koncentracija enalaprilata je znašala 1,7 µg/L (območje od 1,2 do 2,3 µg/L); največje koncentracije so bile dosežene ob različnih časih v 24-urnem časovnem obdobju. Ob uporabi podatkov o največjih koncentracijah v mleku bi ocenjeni največji vnos pri otroku, ki se hrani izključno z dojenjem, znašal približno 0,16 % na težo matere prilagojenega odmerka. Pri ženski, ki je 11 mesecev peroralno jemala enalapril v odmerku 10 mg dnevno, so največje koncentracije enalapрила v mleku znašale 2 µg/L 4 ure po zaužitju zdravila, največje koncentracije enalaprilata pa 0,75 µg/L približno 9 ur po zaužitju odmerka. Skupna količina enalapрила in enalaprilata, izmerjena v mleku med 24-urnim časovnim obdobjem, je znašala 1,44 µg/L, oziroma 0,63 µg/L mleka. Koncentracije enalaprilata v mleku so bile nezaznavne (< 0,2 µg/L) 4 ure po enkratnem 5 mg odmerku enalapрила pri eni materi in po enkratnem 10 mg odmerku pri dveh materah; ravni enalapрила niso določali.

### Biotransformacija

Z izjemo pretvorbe v enalaprilat ni dokazov za pomembno presnavljanje enalapрила.

### Izločanje

Enalaprilat se izloča predvsem preko ledvic. Najpomembnejše sestavine v seču so enalaprilat, ki predstavlja približno 40 % odmerka, in nespremenjeni enalapril (približno 20 %).

#### *Zmanjšano delovanje ledvic*

Izpostavljenost enalaprilu in enalaprilatu je pri bolnikih z ledvično insuficienco povečana.

Pri bolnikih z blago do srednje močno izraženo ledvično insuficienco (očistek kreatinina 40 do 60 ml/min), je vrednost AUC v stanju dinamičnega ravnovesja za enalaprilat približno dvakrat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic po dajanju 5 mg enkrat dnevno. Pri močno zmanjšanem delovanju ledvic (očistek kreatinina  $\leq 30$  ml/min), je bila vrednost AUC povečana za približno osemkrat. Dejanski razpolovni čas izločanja enalaprilata po večkratnih odmerkih enalaprilijevega maleata je pri tej stopnji ledvične insuficiencie podaljšan, čas do doseganja stanja dinamičnega ravnovesja pa podaljšan (glejte poglavje 4.2 »Okvara ledvic«).

Enalaprilat je mogoče iz krvnega obtoka odstraniti s hemodializo. Dializni očistek znaša 62 ml/min.

## V POVEZAVI S HIDROKLOROTIAZIDOM

### Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida je relativno hitra.

Biološka razpoložljivost hidroklorotiazida se giblje med 60 in 80 %. Čas, potreben za doseganje največje koncentracije v plazmi ( $t_{max}$ ) znaša od 1,5 do 5 ur, s srednjo vrednostjo približno 4 ure.

### Porazdelitev

Vezava na beljakovine znaša približno 40 %.

Poročali so, da povprečni razpolovni čas izločanja iz plazme pri tešjih posameznikih znaša 5 do 15 ur.

### Izločanje

Hidroklorotiazid ledvice hitro odstranjujejo, izloča pa se v nespremenjeni obliki ( $> 95$  %) s sečem. Najmanj 61 % peroralno danega odmerka se v nespremenjeni obliki izloči v 24 urah.

Pri zmanjšanem delovanju ledvic ali obolenjih srca, kot na primer pri starejših bolnikih, je ledvični očistek hidroklorotiazida zmanjšan, razpolovni čas izločanja pa podaljšan. Tudi najvišje koncentracije v plazmi so pri starejših ljudeh povečane.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Raziskave škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja nakazujejo, da enalapril nima nobenega vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja pri podganah, in da ne deluje teratogeno. V raziskavi, v kateri so podganje samice pred parjenjem in v času brejosti dobivale enalapril, so ugotovili povečano pogostnost umiranja med podganjimi mladiči v obdobju dojenja.

Dokazali so, da snov prehaja preko placente in da se izloča v mleko.

Za zaviralce encima angiotenzinske konvertaze kot skupino so dokazali, da delujejo škodljivo na zarodek (povzročajo poškodbe in/ali smrt zarodka), kadar so jih dajali v drugem in tretjem trimesečju.

Hidroklorotiazid prehaja preko placente, ne pa preko krvno-možganske pregrade.



## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat  
koruzni škrob  
natrijev hidrogenkarbonat  
smukec

### **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**

Tablete so pakirane v OPA-Al-PVC/Al pretisne omote, ki so vloženi v kartonske škatle.  
Velikosti pakiranj: 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 50x1, 60, 84, 90, 98, 100 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom ter za odlaganje zdravila**

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

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

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

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

H/09/00545/001-013

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 4. 2. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 12. 2010

17a - 174542

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9. 3. 2021