

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Darazíð 20 mg/12,5 mg töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 20 mg af enalaprílmaleati og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 154 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tafla.

Ljósappelsínugular, kringlóttar, kúptar töflur með deiliskoru.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Háþrýstingur af óþekktri orsök.

Föstu skammtarnir í samsetta lyfinu Darazíð eru ekki ætlaðir til notkunar í upphafi meðferðar. Þeir eru ætlaðir til að koma í stað notkunar 20 mg af enalaprílmaleati og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði hjá sjúklingum sem hafa náð jafnvægi með notkun virku efnanna í þessum hlutföllum, en með inntöku þeirra hvoru í sínu lagi.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Íkomuleið: Til inntöku.

Skömmtun Darazíð skal ákveðin aðallega út frá svörun sjúklingsins við innihaldi enalaprílmaleats í samsetningunni.

Mælt er með skammtaaðlögun virku efnanna hvoru í sínu lagi.

Þegar klínískar aðstæður leyfa, má íhuga að skipta beint úr samhliða notkun lyfjanna tveggja yfir í föstu samsetninguna.

*Háþrýstingur af óþekktri orsök*

Venjulegur skammtur er 1 tafla á dag.

*Við undanfarandi meðferð með þvagræsilyfjum*

Meðferð með þvagræsilyfjum skal hætt 2-3 dögum áður en meðferð með Darazíð er hafin. (Sjá kafla 4.4).

*Skömmtun þegar nýrnastarfsemi er skert*

Þvagræsilyf úr hópi tíazíða henta e.t.v. ekki sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og virka ekki ef kreatínínúthreinsun er  $\leq 0,5$  ml/sek. (30 ml./mín.) (miðlungs alvarleg til alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi). (Sjá kafla 4.3).

Þegar skipt er yfir í Darazíð skal aðlaga skammtinn af enalapríli hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, ef kreatínínúthreinsun er  $\geq 0,5$  ml/sek. (30 ml/mín.). Þessum hópi henta öflug þvagræsilyf (loop þvagræsilyf) betur en tíazíð. Skammtar af Darazíð skulu vera eins lágir og unnt er (sjá kafla 4.4). Fylgjast skal með nýrnastarfsemi við notkun Darazíð.

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum.

#### *Notkun hjá öldruðum*

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að verkun og þol við samhliða notkun enalaprílmaleats og hýdróklórtíazíðs eru eins hjá öldruðum og yngri sjúklingum. Ef um lífeðlisfræðilega skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða er mælt með að meðferð sé hafin með ½ töflu á dag.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir enalaprílmaleati, öðrum ACE-hemlum, hýdróklórtíazíði, öðrum súlfónamíðum eða ofnæmi fyrir einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar sem hafa sögu um ofsabjúg í tengslum við fyrri meðferð með ACE-hemli og sjúklingar með ofsabjúg sem er arfgengur eða af óþekktum orsökum.
- Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\leq 30$  ml/mín.).
- Alvarleg skerðing á lifrastarfsemi.
- Þvagþurrð.
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Notkun samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR  $< 60$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.5 og 5.1).
- Samhliðanotkun með sacubitril/valsartan meðferð. Ekki má hefja meðferð með Darazíð fyrr en 36 klst. eftir síðasta skammt af sacubitrili/valsartani (sjá einnig kafla 4.4 og 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### **Enalapríl**

##### *Ósæðarþrengsli/offþykktarsjúkdómur hjartavöðva*

Eins og á við um öll æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar við gjöf ACE-hemla hjá sjúklingum með útfallsteppu í vinstri slegli eða ósæð og forðast notkun þeirra ef um er að ræða hjartalost og verulega teppu á blóðflæði.

##### *Frumkomið aldósterónheilkenni*

Notkun enalaprílmaleats/hýdróklórtíazíðs 20 mg/12,5 mg er ekki ráðlögð, þar sem sjúklingar með frumkomið aldósterónheilkenni svara ekki blóðþrýstingslyfjum sem hemja renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Greint hefur verið frá nýrnabilun í tengslum við enalapríl, aðallega hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnakvilla, þ.m.t. þrengingu í nýrnaslagæð. Að því tilskildu að hún sé greind fljótt og rétt meðhöndluð, gengur nýrnabilun er tengist enalaprílmeðferð yfirleitt til baka (sjá kafla 4.2 og 4.4).

##### *Nýrnaæðaháþrýstingur*

Hætta á lágþrýstingi og skerðingu á nýrnastarfsemi eykst þegar sjúklingar með þrengingar í báðum nýrnaslagæðum, eða nýrnaslagæð til staks nýra ef aðeins er um að ræða eitt starfhæft nýra, fá meðferð með ACE-hemli. Jafnvel litlar breytingar á kreatíníni í sermi geta endurspeglað verulega skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá þessum sjúklingum skal hefja meðferðina með litlum skömmtum, undir nákvæmu lækniseftirliti og nákvæmri skammtaþalögun ásamt eftirlit með nýrnastarfsemi.

##### *Nýrnaígræðsla*

Engin reynsla er af notkun enalapríls hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu. Meðferð með enalapríl er því ekki ráðlögð.

#### *Sjúklingar í blóðskilun*

Notkun enalapríls er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með nýrnabilun sem krefst blóðskilunar. Bráðaofnæmisviðbrögð hafa komið fram hjá sjúklingum sem voru í meðferð með ACE-hemli og í blóðskilun með háflæðihimnum (AN69®). Hjá þessum sjúklingum skal íhuga að nota aðra gerð af blóðskilunarhimnu eða blóðþrýstingslækkandi lyf í öðrum flokki.

#### *Lifrabílan*

ACE-hemlar tengjast mjög sjaldan heilkenni sem byrjar með gulu vegna gallteppu eða lifrabólgu og getur þróast og valdið alvarlegu lifrardrepi og (stöku sinnum) dauðsföllum. Framgangur þessa heilkennis hefur ekki verið skýrður að fullu. Sjúklingar sem eru í meðferð með ACE-hemlum og fá gulu eða verulega hækkun lifrarsíma skulu hætta meðferð með ACE-hemlinum og fara í skoðun hjá lækni (sjá kafla 4.4).

#### *Daufkyrningafæð/kyrningahrap*

Greint hefur verið frá daufkyrningafæð/kyrningahraði, blóðflagnafæð og blóðleysi hjá sjúklingum sem eru í meðferð með ACE-hemli. Daufkyrningafæð kemur mjög sjaldan fram hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og án annarra fylgikvilla (sjá kafla 4.8). Gæta skal mjög mikillar varúðar við notkun enalapríls hjá sjúklingum með bandvefssjúkdóm í æðum, sjúklinga í meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, allópúrinóli, prókaínamíði eða þegar um er að ræða fleiri en einn þessara þátta, einkum ef nýrnastarfsemi er skert. Sumir þessara sjúklinga þróuðu með sér alvarlegar sýkingar, sem í fáum tilvikum svöruðu ekki öflugri sýklalyfjameðferð. Ef enalapríl er notað hjá slíkum sjúklingum er mælt með reglulegu eftirliti með hvítum blóðkornum og gefa sjúklingum fyrirmæli um að greina frá öllum vísbendingum um sýkingar.

#### *Kalíum í sermi*

Hækkun þéttni kalíums í sermi hefur komið fram hjá nokkrum sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum, þ.m.t. enalapríli. Áhættuþættir tengdir blóðkalíumhækkun ná til sjúklinga með nýrnabilun, skerta nýrnastarfsemi, aldraðra (>70 ára), sjúklinga með sykursýki, undirliggjandi þætti, einkum ofþornun, hjartasjúkdóm sem versnar skyndilega, efnaskiptablóðsýringu.

ACE hemlar geta valdið blóðkalíumhækkun vegna þess að þeir hamla losun aldósteróns. Þetta hefur venjulega ekki áhrif á sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Hins vegar, hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og/eða hjá sjúklingum sem taka kalíumbætiefni (þar með talin sölt sem innihalda kalíum), kalíumsparandi þvagræsilyf (t.d. spírónólaktón, eplerenón, trítamteren eða amiloríð), eða þeir sjúklingar sem taka önnur lyf sem geta valdið hækkun á kalíum í sermi (t.d. heparín, trimetóprím eða co-trímoxazól einnig þekkt sem trímétoprím/sulfametoxazól) og sérstaklega aldósterón blokka eða angíótensín viðtakablokka, getur blóðkalíumhækkun komið fram. Kalíumsparandi þvagræsilyf og angíótensín viðtakablokkar skulu notuð með varúð hjá sjúklingum í meðferð með ACE hemlum og fylgjast skal með kalíum í sermi og nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Blóðkalíumhækkun getur valdið alvarlegum, stöku sinnum lífshættulegum hjartsláttartruflunum. Ef notkun enalapríls samhliða fyrrnefndum lyfjum er talin nauðsynleg, skal gæta varúðar við notkun þess og ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með kalíum í sermi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### *Sykursýkisjúklingar*

Hjá sjúklingum í meðferð með sykursýkilyfjum til inntöku eða insúlíni skal hafa nákvæmt eftirlit með blóðsykri sérstaklega fyrsta mánuðinn sem þeir eru í meðferð með ACE-hemli (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### *Ofnæmi/ofsabjúgur (angioedema)*

Greint hefur verið frá ofsabjúgi sem kemur fram í andliti, útlimum, vörum, tungu, raddböndum og/eða barkakýli hjá sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum, þ.m.t. enalaprílmaleati (sjá kafla 4.8). Þetta getur komið fram hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur. Í slíkum tilvikum skal strax hætta meðferð með Darazíð og fylgst náið með sjúklingnum til að tryggja að einkenni séu alveg horfin áður en sjúklingurinn er útskrifaður. Jafnvel í þeim tilvikum þar sem þroti hefur eingöngu verið í tungu og

ekki er um öndunarerfiðleika að ræða, geta sjúklingarnir þarfnast langvarandi vöktunar þar sem ekki er víst að meðferð með andhistamínum og barksterum dugi.

Ofsabjúgur í barkakýli getur verið lífshættulegur. Örsjaldan hefur verið greint frá dauðsföllum af völdum ofsabjúgs í tengslum við bjúg í barkakýli eða í tungu. Hjá sjúklingum þar sem tunga, raddbönd, eða barkakýli verða fyrir áhrifum, er hættu á að öndunarvegur teppist, einkum hjá sjúklingum með sögu um aðgerðir í öndunarvegi. Ef ofsabjúgur tekur til tungu, raddbanda eða barkakýlis og öndunarvegur getur þess vegna lokast, skal án tafar veita viðeigandi meðferð, sem getur m.a. verið gjöf adrenalínlausnar 1:1000 (0,3 ml til 0,5 ml) undir húð og/eða frekari varúðarrástafanir til að tryggja opinn öndunarveg.

Greint hefur verið frá hærri tíðni ofsabjúgs hjá þeldökkum sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum, en sjúklingum sem ekki eru þeldökkir. Hættu á ofsabjúg er almennt hærri hjá sjúklingum sem eru þeldökkir.

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg, án þess að um tengsl við meðferð með ACE-hemlum hafi verið að ræða, geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg í tengslum við slíka meðferð. (Sjá einnig kafla 4.3).

Samhliðanotkun ACE hemla með sacubitrili/valsartani er frábending vegna aukinnar hættu á ofsabjúgi. Ekki má hefja meðferð með sacubitrili/valsartani fyrr en 36 klst. eftir síðasta skammt af Darazíð. Ekki má hefja meðferð með Darazíð fyrr en 36 klst. eftir síðasta skammt af sacubitrili/valsartani (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Samhliðanotkun ACE hemla með racecadotriili, mTOR hemlum (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptíni getur leitt til aukinnar hættu á ofsabjúgi (t.d. bólgur í öndunarvegi eða tungu, með eða án skertrar öndunarstarfsemi) (sjá kafla 4.5). Gæta skal varúðar þegar hefja á meðferð með racecadotriili, mTOR hemlum (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptíni hjá sjúklingum sem þegar taka ACE hemil.

#### *Bráðaofnæmi í tengslum við afnæmingu fyrir æðvængjum*

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar í meðferð með ACE-hemlum sem gengist hafa undir ónæmingu með eitri æðvængja fengið lífshættuleg bráðaofnæmisviðbrögð. Hægt er að komast hjá þessum viðbrögðum með því að gera hlé á meðferð með ACE-hemlum fyrir hverja ónæmingu.

#### *Bráðaofnæmi í tengslum við LDL blóðskilun (LDL apheresis)*

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar sem fengið hafa ACE-hemla samtímis LDL blóðskilun fengið lífshættulegt bráðaofnæmi. Hægt var að komast hjá slíkum viðbrögðum með því að gera tímabundið hlé á meðferð ACE-hemla fyrir hverja blóðskilun.

#### *Hósti*

Greint hefur verið frá hósta við notkun ACE-hemla. Einkennandi er að hóstinn er án uppgangs, viðvarandi og hverfur þegar meðferð er hætt. Hafa skal í huga hósta af völdum ACE-hemla við mismunagreiningu á hósta.

#### *Skurðaðgerð/svæfing*

Enalapríl hindrar myndun angíótensín-II af völdum renínlosunar hjá sjúklingum sem gangast undir stórar aðgerðir eða svæfingu með lyfjum sem valda lágþrýstingi. Ef lágþrýstingur kemur fram af þessum orsökum má hækka þrýstinginn með vökvagjöf (sjá kafla 4.5).

#### *Notkun hjá börnum*

Takmörkuð reynsla er af verkun og öryggi hjá börnum með háþrýsting, einkum af samsetningu enalapríls og hýdróklórtíazíðs.

#### *Munur eftir kynþáttum*

Eins og á við um aðra ACE-hemla hefur enalapríl greinilega minni áhrif til lækkunar blóðþrýstings hjá þeldökkum einstaklingum samanborið við við einstaklinga sem ekki eru þeldökkir, hugsanlega vegna hærri tíðni lágra reníngilda hjá þeldökkum sjúklingum með háþrýsting.

#### *Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu*

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstinglækkun, blóðkalíumlækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnaðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

#### **Hýdróklórtíazíð**

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Tíazíð eru hugsanlega ekki ákjósanlegasta þvagræsilyfið hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og þau hafa enga verkun ef kreatínínúthreinsun er 30 ml/mín eða minni (þ.e.a.s. miðlungi alvarleg eða alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Tíazíð geta valdið blóðniturhækkun hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm. Uppsöfnunaráhrif af völdum virku efnanna geta komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ef skerðing á nýrnastarfsemi eykst, sem einkennist af vaxandi innihaldi köfnunarefnis sem ekki er úr próteinum, er nauðsynlegt að íhuga meðferðina vandlega og hugsanlega hætta þvagræsandi hluta meðferðarinnar (sjá kafla 4.3).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða framsækinn lifrarsjúkdóm, þar sem smávægilegar breytingar í vökva- og saltajafnvægi geta valdið lifrardái (sjá kafla 4.4).

##### *Áhrif háþrýstingaráhrifa á efnaskipti og innkirtla*

Tíazíðmeðferð getur skert sykurþol. Skammtaáðlögun insúlíns eða annarra sykursýkilyfja getur verið nauðsynleg hjá sykursýkisjúklingum. Dulín sykursýki getur komið fram við meðferð með tíazíðum (sjá kafla 4.4).

Hækkun kólesteróls og þríglýseríða getur komið fram í tengslum við þvagræsandi meðferð með tíazíðum. Ekki hefur verið greint frá sömu áhrifum eftir 12,5 mg skammt af háþrýstingaráhrifa eða áhrifin verið hverfandi. Auk þess var ekki greint frá verulegum áhrifum á glúkósa, kólesteról, þríglýseríð, natríum, magnesíum eða kalíum í klínískrum rannsóknum með 6 mg af háþrýstingaráhrifa.

Meðferð með tíazíðum getur valdið hækkun þvagsýru í blóði og/eða þvagsýrugigt hjá sumum sjúklingum. Þessi hækkun þvagsýru í blóði virðist vera skammtaháð og er ekki klínískt marktæk í skammti sem nemur 6 mg af háþrýstingaráhrifa, sem er innihald enalapríl/háþrýstingaráhrifa. Auk þess getur enalapríl aukið útskilnað þvagsýru og þannig dregið úr áhrifum háþrýstingaráhrifa til lækkunar þvagsýru í blóði.

##### *Truflanir á saltajafnvægi*

Eins og á við um alla sjúklinga í þvagræsimeðferð skal hafa reglulegt eftirlit með söltum í sermi.

Tíazíð (þ.m.t. háþrýstingaráhrifa) geta valdið truflunum á vökva- eða saltajafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun og blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar). Viðvörunareinkenni truflana á vökva- og saltajafnvægi eru munnþurrkur, þorsti, máttleysi, syfja, eirðarleysi, vöðvaverkir eða krampar, þreyta í vöðvum, lágþrýstingur, þvaghurr, hraðtaktur og maga- eða þarmtruflanir svo sem ógleði og uppköst.

Þó blóðkalíumlækkun geti komið fram við meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum getur samhliða meðferð með enalapríli dregið úr blóðkalíumlækkun af völdum þvagræsilyfja. Hættan á blóðkalíumlækkun er mest hjá sjúklingum með skorpulifur, hjá sjúklingum í hraðri þvagræsingunni, hjá sjúklingum með ófullnægjandi inntöku salta og hjá sjúklingum sem eru samhliða í meðferð með barksterum eða ACTH (sjá kafla 4.5).

Blóðnatríumlækkun getur komið fram hjá sjúklingum með bjúg ef heitt er í veðri. Klóríðskortur er yfirleitt vægur og krefst yfirleitt ekki meðferðar.

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið vægum, skammvinnnum hækkunum kalsíums í sermi, einnig þó ekki sé um að ræða undirliggjandi kalsíumefnaskiptasjúkdóma. Greinileg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi kalkkirtla. Hætta skal notkun tíazíða áður en starfsemi kalkkirtla er rannsökuð.

Tíazíð hafa reynst auka útskilnað magnesíums í þvagi, sem getur valdið blóðmagnesíumlækkun.

### *Lyfjapróf*

Hýdróklórtíazíðinnihald þessa lyfs getur valdið jákvæðum niðurstöðum í lyfjaprófum.

### *Ofnæmi*

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi eða astma. Hætta á versnun eða virkjun rauðra úlfa hefur komið fram við notkun tíazíða.

### *Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli*

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönunum, hefur komið í ljós aukin hættan á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hydrochlorothiazidi. Ljósæmisáhrif hydrochlorothiazids geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hydrochlorothiazid um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu. Notkun hydrochlorothiazids getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

*Vökvasöfnun í æðu, bráð nærsýni og síðkomin þrönghornsgláka (secondary angle-closure glaucoma):* Súlónamíð eða súlónamíðafleiður geta valdið sérkennilegum viðbrögðum (idiosyncratic reaction) sem leiða til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, tímabundinni nærsýni og bráðri þrönghornsgláku. Einkennin eru meðal annars skyndileg minnkuð sjónskerpa eða augnverkur og koma yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða vikna frá upphafi meðferðar. Bráð þrönghornsgláka sem ekki er meðhöndluð getur valdið varanlegu sjóntapi. Fyrstu viðbrögð eru að hætta töku lyfsins eins fljótt og auðið er. Ef augnþrýstingur er óviðráðanlegur gæti þurft að íhuga tafarlausa lyfjameðferð eða skurðaðgerð. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta meðal annars verið saga um ofnæmi fyrir súlónamíðum eða penisillíni.

### *Bráð öndunarfæraeitrun (acute respiratory toxicity)*

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um verulega, bráða öndunarfæraeitrun, þ.m.t. brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS) eftir töku hydrochlorothiazids. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hydrochlorothiazids. Meðal upphaflegra einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lágþrýstingur. Ef grunur er um brátt andnauðarheilkenni á að hætta notkun Darazíð og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hydrochlorothiazid ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni eftir töku hydrochlorothiazids.

## **Enalapríl og hýdróklórtíazíð**

*Lágur blóðþrýstingur sem veldur einkennum og truflanir á salta-/vökvajafnvægi*

Lágur blóðþrýstingur sem veldur einkennum kemur mjög sjaldan fram hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla. Hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting sem fá enalapríl/hýdróklórtíazíð kemur lágur blóðþrýstingur með einkennum líklega oftar fram ef sjúklinginn skortir vökva eða er með truflanir á saltajafnvægi, sem geta komið fram eftir meðferð með þvagræsilyfjum, skerðingu salts í fæði, himnuskilun, niðurgang eða uppköst (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjá þessum sjúklingum skal mæla sölt í sermi reglulega.

Þar sem enalaprílmaleat/hýdróklórtíazíð 20 mg/12,5 mg töflur innihalda hýdróklórtíazíð skal annarri þvagræsimeðferð hætt, ef hægt er, 2-3 dögum áður en meðferðin er hafin til að forðast hættu á vökva- eða saltaskorti.

Hjá háþrýstingssjúklingum með hjartabilun (með eða án skerðingar á nýrnastarfsemi) hefur lágþrýstingur með einkennum komið fram. Þetta kemur oftast fram hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun, sem hafa verið í meðferð með stórum skömmtum af öflugum (loop) þvagræsilyfjum og eru með blóðnatríumlækkun eða skerta nýrnastarfsemi. Hefja skal meðferð hjá slíkum sjúklingum undir eftirliti læknis, helst á sjúkrahúsi og fylgjast skal nákvæmlega með sjúklingunum við aðlögun skammta af enalapríli og/eða þvagræsilyfi. Sömu atriði skal hafa í huga hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða sjúkdóm í heilaeðum, þar sem alvarlegur lágþrýstingur getur valdið hjartadrepi eða heilablóðfalli.

Ef lágþrýstingur kemur fram, skal leggja sjúklinginn útaf og gefa jafnþrýstna saltlausn með innrennsli í bláæð ef þörf krefur. Tímabundið blóðþrýstingsfall kemur ekki í veg fyrir frekari meðferð, sem yfirleitt má hefja að nýju án vandkvæða í minni skammti eða með öðru virku efnanna tveggja einu sér, þegar blóðþrýstingur hefur hækkað eftir aukningu vökvarúmmáls.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Darazíð skal ekki nota hjá sjúklingum með skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <80 ml/mín og >30 ml/mín.) fyrr en skammta aðlögun með enalapríl hefur sýnt þörf fyrir skammtinn sem er í þessu lyfjaformi (sjá kafla 4.2).

Fylgjast skal með nýrnastarfsemi við notkun enalaprílmaleats/hýdróklórtíazíðs 20 mg/12,5 mg.

Hjá nokkrum háþrýstingssjúklingum sem ekki voru með þekktan nýrnasjúkdóm hefur komið fram hækkun á þéttni þvagefnis og kreatíníns í blóði við samhliða notkun þvagræsilyfja (sjá kafla 4.4). Ef þetta kemur fram við notkun Darazíðs 20 mg/12,5 mg, skal notkun samsetta lyfsins hætt. Í slíku tilfelli ætti að hafa í huga möguleikann á undirliggjandi þrengingu í nýrnaslagæðum (sjá kafla 4.4). Hugsanlegt er að hefja meðferð að nýju með minni skammti eða með öðru virku efnanna tveggja.

### *Blóðkalíumhækkun*

Samsetning enalapríls og lítilla skammta af þvagræsilyfi útilokar ekki möguleikann á blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.4).

### *Lítíum*

Almennt er ekki mælt með notkun lítíums samhliða enalapríli og þvagræsilyfi (sjá kafla 4.5).

### *Hætta á blóðkalíumlækkun*

Samhliða notkun ACE-hemils og tíazíðs kemur ekki í veg fyrir blóðkalíumlækkun. Hafa skal reglulegt eftirlit með kalíum.

### *Meðgangi og brjóstagjöf*

Ekki skal hefja meðferð með ACE-hemlum á meðgöngu. Þegar þungun er ráðgerð skal sjúklingurinn skipta yfir á annað blóðþrýstingslækkandi lyf sem sýnt hefur verið fram á að öruggt er að nota á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með ACE-hemli sé talin bráðnaðsynleg. Þegar þungun er staðfest skal meðferð með ACE-hemli strax hætt og meðferð með öðru blóðþrýstingslækkandi lyfi hafin ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

### *Laktósi*

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### **Enalapríl**

#### *Lyf sem auka hættu á ofsabjúgi*

Samhliðanotkun ACE hemla með sacubitrili/valsartani er frábending vegna þess að það eykur hættu á ofsabjúgi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Samhliðanotkun ACE hemla með racecadotriili, mTOR-hemlum (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptíni getur leitt til aukinnar hættu á ofsabjúgi (sjá kafla 4.4).

#### *Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppþót og sölt sem innihalda kalíum*

Þótt kalíum í sermi haldist venjulega innan eðlilegra marka, getur komið fram blóðkalíumhækkun hjá sumum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessu lyfi. Kalíumsparandi þvagræsilyf (t.d. spírónólaktón, tríamteren eða amilóríð), kalíumuppþót eða saltalíki sem inniheldur kalíum geta valdið verulegri hækkun kalíums í sermi. Gæta skal varúðar þegar þetta lyf er gefið samhliða öðrum lyfjum sem auka styrk kalíums í sermi, þ.m.t. trímétóprím og co-trímoxazól (trímétóprím/súlfametoxazól) þar sem þekkt er að trímétóprím virkar líkt og kalíumsparandi þvagræsilyf eins og amilóríð. Þess vegna er ekki mælt með samhliðanotkun þessa lyfs og lyfjanna sem nefnd eru hér að ofan. Ef samhliða notkun er ráðlögð, skal gæta varúðar og hafa títt eftirlit með kalíum í sermi (sjá kafla 4.4).

#### *Cíklósporín*

Samhliðanotkun ACE hemla og cíklósporíns getur valdið blóðkalíumhækkun. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni kalíums í sermi.

#### *Heparín*

Samhliðanotkun ACE hemla og heparíns getur valdið blóðkalíumhækkun. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni kalíums í sermi.

#### *Þvagræsilyf (tíazíð eða öflug (loop) þvagræsilyf)*

Undanfarandi meðferð með stórum skömmtum af þvagræsilyfjum getur valdið vökvaskorti ásamt hættu á lágþrýstingi þegar meðferð með enalapríli er hafin (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Blóðþrýstingslækkandi verkunina er hægt að minnka með því að hætta notkun þvagræsilyfsins, með því að auka vatns- og saltinntöku eða með því að nota litla skammt af enalapríli.

#### *Þríhringlaga þunglyndislyf/geðrofslyf/svæfingalyf/deyfilyf*

Samhliða notkun ákveðinna svæfingalyfja, þríhringlaga þunglyndislyfja og geðrofslyfja og ACE-hemla getur valdið frekari lækkun blóðþrýstings (sjá kafla 4.4).

#### *Adrenvirk lyf*

Adrenvirk lyf geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi verkun ACE-hemla.

#### *Sykursýkilyf*

Faraldsfræðilegar rannsóknir benda til að samhliða gjöf ACE-hemla og sykursýkilyfja (insúlíns og sykursýkilyfja til inntöku) geti valdið aukinni blóðsykurslækkun með hættu á of lágum blóðsykri. Meiri líkur virðast á að þetta komi fram á fyrstu vikum samhliða meðferðarinnar og hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.8).



## Áfengi

Áfengi eykur blóðþrýstingslækkandi verkun ACE-hemla

### *Acetylsalicýlsýra, segavarnarlyf og beta-blokkar*

Engin hætta er af gjöf enalapríls samhliða acetylsalicýlsýru (í blóðþynnandi skömmtum), segavarnarlyfjum og betablokkum.

## Gull

Mjög sjaldan hefur verið greint frá nítríð viðbrögðum (einkenni eru m.a. roði í andliti, ógleði, uppköst og lágþrýstingur) eftir inndælingu gulls (natríumaurótíómalats) hjá sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum, þ.m.t. enalapríli.

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærrí tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

## Hýdróklórtíazíð

Við samhliða notkun geta eftirfarandi efni haft milliverkanir við tíazíð þvagræsilyf:

### *Áfengi, barbitúröt og ópíóíð verkjalyf*

Aukinn réttstöðulágþrýstingur getur komið fram.

*Amfóterícín B (í bláæð), karbenoxolón, barksterar, kortikótrópín (ACTH) eða hægðalosandi lyf*  
Hýdróklórtíazíð getur aukið truflanir á saltajafnvægi, einkum blóðkalíumlækkun.

### *Sykursýkilyf( til inntöku og insúlín)*

Skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### *Kalsíumsölt og D-vítamín*

Hækkun kalsíums í sermi vegna skerðingar á útskilnaði getur komið fram við samhliða meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum.

### *Digitalisglíkósíðar*

Hætta á digitaliseitrun í tengslum við blóðkalíumlækkun af völdum tíazíða eykst. Blóðkalíumlækkun getur aukið næmi eða svörun hjartans fyrir eiturverkunum af völdum digitalis (t.d. aukið sleglatruflanir).

### *Kólestýramín og kólestípólresín*

Þessi lyf geta skert frásög hýdróklórtíazíðs.

Súlfónamíð þvagræsilyf skal taka minnst 1 klst. fyrir eða 4-6 klst. á eftir þessum lyfjum. Stakir skammtar af kólestýramín- eða kólestípólresínum binda hýdróklórtíazíð og minnka frásogið úr meltingarvegi um annars vegar allt að 85% og hins vegar 43%.

### *Æðaþrengjandi amín (t.d. noradrenalín)*

Hugsanlega skert svörun við æðaþrengjandi amínum, en ekki að því marki að það útiloki notkun þeirra fyrirfram.

### *Ónæmisbælandi lyf, barksterar til inntöku, prókaínamíð.*

Hvítornafæð.

### *Frumuhemjandi lyf (t.d. cíklófosfamíð, flúoróúracíl, metótrexat)*

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði frumudrepani lyfja um nýru og aukið beinmergsbælandi áhrif þeirra (sérstaklega kyrningafæð).

### *Lyf gegn þvagsýrugigt (t.d. allópúrínól)*

Það getur verið nauðsynlegt að auka skammt lyfja gegn þvagsýrugigt, þar sem hýdróklórtíazíð hefur tilhneigingu til að hækka þéttni þvagsýru.

#### *Lyf sem tengjast torsade de pointes*

Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gæta varúðar þegar hýdróklórtíazíð er gefið samhliða lyfjum sem tengjast *torsade de pointes*, t.d. ákveðnum lyfjum gegn hjartsláttartruflunum, ákveðnum geðrofslyfjum og öðrum lyfjum sem vitað er að framkalla *torsade de pointes*.

Lenging QT bils (t.d. kínidín, prókaínamíð, amíóðarón, sótalól) eykur hættu á *torsade de pointes*.

#### *Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun*

Tíazíð geta aukið áhrif túbókúraríns.

#### *Klínísk efnafræði*

Hýdróklórtíazíð getur valdið truflun á greiningu með bentírómíð-prófi. Tíazíð geta minnkað próteínubundið jöð í sermi án vísbendinga um truflanir í skjaldkirtli.

#### *Þvagræsilyf sem valda kalíumútskilnaði (t.d. fúrósemíð), karbenoxólón eða misnotkun hægðalosandi lyfja*

Hýdróklórtíazíð getur aukið kalíum- og/eða magnesíumtap.

### **Enalapríl og hýdróklórtíazíð**

#### *Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf*

Samhliða notkun þessara lyfja (t.d. beta-blokka, metýldópa, kalsíumgangaloka) getur aukið blóðþrýstingslækkandi verkun enalapríls og hýdróklórtíazíðs. Samhliða notkun nítróglýseríns og annarra nítrata eða annarra æðavíkkandi lyfja getur auk þess lækkað blóðþrýstinginn enn frekar.

#### *Lítíum*

Greint hefur verið frá afturkræfum hækkunum á þéttni lítíums í sermi og eiturverkunum við samhliða gjöf lítíums og ACE-hemla. Samhliða notkun tíazíð þvagræsilyfja getur hækkað þéttni lítíums enn frekar og aukið hættu á lítíum eiturverkunum af völdum ACE-hemla. Því er ekki mælt með notkun Darazíð samsetningarinnar samhliða lítíum og hafa skal nákvæmt eftirlit með þéttni lítíums í sermi ef samsetningin reynist nauðsynleg.

#### *Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)*

Langvinn notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi verkun ACE-hemla. Gjöf bólgueyðandi gigtarlyfja getur dregið úr áhrifum þvagræsilyfja hvað varðar þvagræsingu, útskilnað natríums í þvagi og lækkun blóðþrýstings.

Bólgueyðandi gigtarlyf (þ.m.t. COX-2 hemlar) og antíótensín II viðtakahemlar eða ACE-hemlar geta haft viðbótarverkun á hækkun kalíums í sermi, sem getur valdið skerðingu á nýrnastarfsemi. Þessi áhrif eru yfirleitt afturkræf. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur komið fram bráð nýrnabilun, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sem eru t.d. aldraðir eða sjúklingar með vökvaskort, þ.m.t. þeir sem eru í meðferð með þvagræsilyfjum.

#### *Skuggaefni sem innihalda jöð*

Hætta á bráðri nýrnabilun eykst, einkum við notkun hárra skammta af skuggaefnum sem innihalda jöð.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### **Meðganga**

<b>Notkun ACE-hemla er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota ACE-hemla á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).</b>
--

Enalapríl, sem fer yfir fylgju, er fjarlægt úr blóðrás nýbura með kviðskilun með nokkrum árangri og má fræðilega fjarlægja með blóðskiptum. Engin reynsla er af því að fjarlægja hýdróklórtíazíð, sem einnig fer yfir fylgju, úr blóðrás nýbura. Við langvarandi útsetningu fyrir hýdróklórtíazíði á þriðja

Þriðjungi meðgöngu getur komið fram blóðþurrð í fylgju og vaxtarskerðing. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá of lágum blóðsykri og blóðflagnafæð hjá nýburum vegna útsetningar skömmu fyrir fæðingu. Nýburagula getur einnig komið fram. Hýdróklórtíazíð getur minnkað rúmmál plasma og blóðsteymi um fylgju.

Faraldsfræðilegar vísbendingar um hættu á vansköpun af völdum ACE hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki verið afdráttarlausar; hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna hættu. Meðferð með ACE hemli ætti eingöngu að halda áfram hjá konum sem ráðgera að verða barnshafandi sé það talið nauðsynlegt, annars ætti að skipta yfir í aðra háþrýstingsmeðferð sem hefur staðfest öryggi á meðgöngu. Þegar þungun er staðfest ætti strax að stöðva meðferð með ACE hemlum, og ef til vill hefja aðra meðferð.

Vitað er að notkun ACE-hemla á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu getur valdið fóstureitrun (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsbrestur (oligohydramnios), vansköpun á höfuðkúpu og andlitsbeinum) og nýburaeitrun (nýrnabilun, lágþrýstingur, hækkuð kalíumþéttni í blóði) (sjá kafla 5.3). Hafi ACE-hemill verið notaður eftir að annar eða þriðji þriðjungur meðgöngu hófst, er ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu fóstursins ráðlögð. Fylgjast skal náið með ungabörnum mæðra sem tekið hafa ACE hemla, m.t.t. lágs blóðþrýstings (sjá kafla 4.3 og 4.4).

#### *Hýdróklórtíazíð*

Takmörkuð reynsla er af notkun hýdróklórtíazíðs á meðgöngu, sérstaklega á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Byggt á lyfjafræðilegum verkunarmáta hýdróklórtíazíðs getur falist aukin áhætta á gegnflæði milli fósturs og fylgju við notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu sem getur valdið áhrifum hjá fósturum og nýburum svo sem gulu, ójafnvægi blóðsalta og blóðflagnafæð.

Ekki skal nota hýdróklórtíazíð við bjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða yfirvofandi fæðingarkrampa vegna hættu á minnkuðu plasma rúmmáli og blóðþurrð gegnum fylgju (placental hypoperfusion), án þess að það hafi jákvæð áhrif á framgang sjúkdómsins.

Ekki skal nota hýdróklórtíazíð við háþrýstingi hjá þunguðum konum, nema í mjög sjaldgæfum tilfellum þegar ekki er um annan valkost að ræða.

#### **Brjóstagjöf**

Enalapríl:

Takmörkuð lyfjahvarfafraðileg gögn sýna mjög lágan styrk í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2).

Þó þessi styrkur virðist ekki hafa klínískt gildi, er ekki mælt með notkun Darazíð við brjóstagjöf fyrirbura og nýbura. Fræðileg hætta er á verkun á hjarta og æðakerfið og á nýru og þar sem klínísk reynsla er ekki nægileg.

Sé barnið eldra má íhuga notkun Darazíð fyrir móður með barn á brjósti sé meðferðin nauðsynleg fyrir móðurina og fylgst sé með hvort einhverjar aukaverkanir komi fram hjá barninu.

Hýdróklórtíazíð:

Hýdróklórtíazíð skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Tíazíð í stórum skömmtum veldur mjög aukinni þvagmyndun og getur hindrað mjólkurmyndun. Notkun Darazíð meðan á brjóstagjöf stendur er ekki ráðlögð. Ef Darazíð er notað meðan á brjóstagjöf stendur, ættu skammtar að vera eins litlir og mögulegt er.

Ofnæmi fyrir súlfónamíðafleiðum, blóðkalíumlækkun og gulufárstaugakvilli (kernicterus) geta komið fram. Vegna hugsanlegrar hættu á alvarlegum aukaverkunum af völdum beggja innihaldsefnanna hjá brjóstmylkingnum, skal ákveða hvort hætta skuli brjóstagjöfinni eða meðferðinni hjá móðurinni. Það síðarnefnda á grundvelli nákvæmrar íhugunar á því hve mikilvæg meðferðin er fyrir móðurina.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar upplýsingar benda til að enalaprílmeat/hýdróklórtíazíð 20 mg/12,5 mg hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur eða notkun véla skal sjúklingurinn hafa í huga að sundl og þreyta geta komið fram (sjá kafla 4.8).

## 4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá fyrir enalapríl/hýdróklórtíazíð, enalapríl eða hýdróklórtíazíð ein sér í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu.

Mjög algengar	>1/10
Algengar	>1/100 til <1/10
Sjaldgæfar	>1/1.000 til <1/100
Mjög sjaldgæfar	>1/10.000 til <1/1.000
Koma örsjaldan koma fyrir	<1/10.000
Tíðni ekki þekkt	(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

### Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)

*Tíðni ekki þekkt:* Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

*Mjög algengar:* þróttleysi

*Algengar:* þreyta, brjóstverkir

*Sjaldgæfar:* hiti, vanlíðan

### Augu:

*Mjög algengar:* þokusýn

*Tíðni ekki þekkt:* gulsýni, vökvásöfnun í æðu

### Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra:

*Tíðni ekki þekkt:* munnvatnskirtlabólga

### Blóð og eitlar:

*Sjaldgæfar:* blóðleysi (þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi og rauðalosblóðleysi)

*Mjög sjaldgæfar:* daufkyrningafæð, blóðrauðalækkun, lækkuð blóðkornaskil, blóðflagnafæð, kyrningahrap, beinmergsbæling, hvítkornafæð, blóðfrumnafæð, eitlakovilli, sjálfsöfnæmissjúkdómar

### Innkirtlar:

*Tíðni ekki þekkt:* heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemma (SIADH)

### Efnaskipti og næring:

*Algengar:* blóðkalíumlækkun, hækkun kólesteróls, hækkun þriglýseríða, hækkun þvagsýru í blóði.

*Sjaldgæfar:* þvagsýrugigt\*, blóðsykurslækkun (sjá kafla 4.4), blóðmagnesiumlækkun, blóðnatríumlækkun, þ.m.t. blóðnatríumlækkun með einkennum.

*Mjög sjaldgæfar:* hækkun glúkósa í blóði

*Koma örsjaldan fyrir:* blóðkalsíumhækkun (sjá kafla 4.4).

### Eyru og völundarhús:

*Sjaldgæfar:* eyrnasuð

### Taugakerfi og geðræn vandamál:

*Algengar:* höfuðverkur, þunglyndi, yfirlíð, bragðskynstruflanir

*Sjaldgæfar:* rugl, svefnhöfði, svefnleysi, taugaóstyrkur, náladofi, svimi, minnkuð kynhvöt\*

*Mjög sjaldgæfar:* svefntruflanir, hegðunarbreytingar, lömum (vegna blóðkalíumlækkunar), óeðlilegir draumar

*Tíðni ekki þekkt:* eirðarleysi

### Hjarta:

*Mjög algengar:* sundl

*Algengar*: lágþrýstingur, réttstöðuprýstingsfall, hjartsláttartruflanir, hjartaöng, hraðtaktur, hjartadrep eða heilablóðfall, hugsanlega í framhaldi af alvarlegum lágþrýstingi hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4)

*Sjaldgæfar*: hjartsláttarónot, roði

*Mjög sjaldgæfar*: Raynauds heilkenni

#### Æðar:

*Tíðni ekki þekkt*: æðabólga með drepi (æðabólga, húðæðabólga)

#### Húð og undirhúð:

*Algengar*: útbrot, ofnæmi/ofsabjúgur: Komið hefur fram ofsabjúgur í andliti, útlimum, vörum, tungu, raddböndum og/eða barkakýli (sjá kafla 4.4)

*Sjaldgæfar*: kláði, svitamyndun, skalli, ofsakláði

*Mjög sjaldgæfar*: regnbogaroðasótt, skinnflagningsbólga, blöðrusótt, eitrunardrep í húðþekju, purpuri, Stevens-Johnsons heilkenni, helluroði í húð, roðahúð

*Tíðni ekki þekkt*: ljósnæmi

Greint hefur verið frá samsafni einkenna sem getur falið í sér sum eða öll eftirfarandi einkenni: Hita, hálhjúpsbólga (serositis), æðabólgu, vöðvaverki/vöðvabólgu, liðverki/liðbólgu, jákvætt ANA, hækkað sökk, fjölgun eósínófla og fjölgun hvíttra blóðkorna. Útbrot, ljósnæmi eða önnur einkenni frá húð geta einnig átt sér stað.

#### Meltingarfæri:

*Mjög algengar*: ógleði

*Algengar*: niðurgangur, kviðverkir, breytt bragðskyn

*Sjaldgæfar*: uppköst, hægðatregða, magaverkur, garnastífla, brisbólga, meltingartruflanir, lystarleysi, meltingarópægindi, munnþurrkur, magasár, vindgangur\*

*Mjög sjaldgæfar*: tungubólga, munnbólga/munnangur

*Koma örsjaldan fyrir*: ofsabjúgur í þörmum

#### Lifur og gall:

*Mjög sjaldgæfar*: lifrabílnun, lifrabólga - annað hvort í lifrarfrumum eða vegna gallteppu, lifrardrep (getur verið lífshættulegt), gula, gallblöðrubólga (einkum hjá sjúklingum með gallsteinaveiki fyrir), gallteppa

#### Nýru og þvagfæri:

*Sjaldgæfar*: skert nýrnastarfsemi, nýrnabílnun, prótein í þvagi

*Mjög sjaldgæfar*: þvagþurrð, millivefsnýrabólga

#### Stoðkerfi og stoðvefur:

*Algengar*: vöðvakrampar\*\*

*Sjaldgæfar*: liðverkir\*

*Mjög sjaldgæfar*: vöðvaþrautir, liðbólga

#### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:

*Mjög algengar*: hósti

*Algengar*: mæði

*Sjaldgæfar*: nefrennsli, eymsli í hálsi og hæsi, berkjukrampar/astmi

*Mjög sjaldgæfar*: íferð í lungum, öndunarörðugleikar (þ.m.t. lungnabólga og lungnabjúgur), nefslímubólga, ofnæmislungnablöðrubólga/eósíníklalungnabólga

*Koma örsjaldan fyrir*: brátt andnauðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4)

#### Æxlunarfæri og brjóst:

*Sjaldgæfar*: getuleysi

*Mjög sjaldgæfar*: brjóstastækkun hjá körlum

#### Rannsóknaniðurstöður:

*Algengar*: blóðkalíumhækkun, hækkun kreatíníns í sermi  
*Sjaldgæfar*: aukið magn þvagsýru í blóði, blóðnatríumlækkun  
*Mjög sjaldgæfar*: hækkun lifrarensíma, hækkun bilirúbíns í sermi  
*Tíðni ekki þekkt*: sykurmiga

\*Þessar aukaverkanir eiga einungis við 12,5 mg og 25 mg skammta af hýdróklórtíazíði, í enalapríl/hýrdóklórtíazíði.

\*\*Tíðni vöðvakrampa sem algengir á við um 12,5 mg og 25 mg skammta af hýdróklórtíazíði, í enalapríl/hýrdóklórtíazíði, aftur á móti er tíðni aukaverkunarinnar sjaldgæf við 6 mg skammta af hýdróklórtíazíði í enalapríl/hýdróklórtíazíði.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um meðferð ofskömmunar með Darazíð.

Meðferð er einkennabundin stuðningsmeðferð. Meðferð með Darazíð skal hætt og nákvæmt eftirlit haft með sjúklingunum. Ráðstafanir sem mælt er með fela í sér að framkalla uppköst, gjöf lyfjakola og gjöf hægðalosandi lyfja og/eða magaskolun, ef töflurnar voru teknar nýlega. Ofþornun, truflanir í saltajafnvægi og lágþrýsting skal meðhöndla með viðeigandi hætti.

#### *Enalapríl*

Algengustu einkenni ofskömmunar til þessa eru lágþrýstingur, sem kemur fram um 6 klst. eftir inntöku taflnanna, samfara blokkun renín-angiótensínkerfisins og móki.

Einkenni er tengjast ofskömmun ACE-hemla eru m.a. lost, truflanir í saltajafnvægi, nýrnabilun, oföndun, hraðtaktur, hjartsláttarónot, hægsláttur, sundl, kvíði og hósti. Eftir inntöku 300 og 440 mg af enalapríli hefur komið fram þéttni enalapríls í sermi sem var annars vegar 100 og hins vegar 200 sinnum hærri en þéttin sem yfirleitt kemur fram við notkun ráðlagðra skammta.

Ráðlögð meðferð við ofskömmun er gjöf ísótóníks saltvatns með innrennsli í bláæð. Ef blóðþrýstingsfall á sér stað skal leggja sjúklinginn í læsta hliðarlegu. Íhuga má gjöf angiótensín II innrennslis og/eða katekólamína í bláæð. Ef skammur tími er liðinn frá inntöku, skal leitast við að fjarlægja enalaprílmaleat (t.d. framkalla uppköst, magaskolun, gjöf lyfjakola og natríum sulfats). Enalaprílat er hægt að fjarlægja úr blóðrásinni með blóðskilun (sjá kafla 4.4). Gangráður getur verið nauðsynlegur ef um hægtakt sem ekki svarar meðferð er að ræða. Lífsmörk, sermisþéttni salta og kreatíníns skal mæla stöðugt.

#### *Hýdróklórtíazíð*

Algengustu einkenni ofskömmunar eru þau sem koma fram vegna útskilnaðar salta (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðlækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna öflugrar þvagræsingar. Ef digitalis er einnig gefið getur blóðkalíumlækkun aukið hjartsláttartruflanir.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: ACE-hemlar í blöndum með þvagræsilyfjum, ATC flokkur: C 09 B A 02.

Darazíð er samsett lyf, sem inniheldur ACE-hemil (enalaprílmaleat) og þvagræsilyf (hýdróklórtíazíð) og hefur blóðþrýstingslækkandi áhrif. ACE-hemill er peptídyltvípeptidasi sem hvetur umbreytingu angíótensín I í æðapregjandi angíótensín II. ACE-hömlun lækkar þéttni angíótensín II í plasma, sem veldur aukinni renínvirkni og skertri seytingu aldósteróns í plasma. Enalapríl hefur blóðþrýstingslækkandi áhrif, einnig hjá sjúklingum með lág reníngildi.

Hýdróklórtíazíð er þvagræsilyf með blóðþrýstingslækkandi verkun, sem eykur renínvirkni í plasma. Verkunarháttur á bak við blóðþrýstingslækkandi áhrif tíazíða er ekki þekktur. Hýdróklórtíazíð hefur ekki áhrif á eðlilegan blóðþrýsting.

Í klínískum rannsóknum hefur gjöf samsetningar enalapríls og hýdróklórtíazíðs valdið meiri blóðþrýstingslækkun en hvort lyf gerir við einlyfjameðferð. Enalapríl getur minnkað kalíumtapið sem hýdróklórtíazíð veldur.

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

**Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli:** Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumukrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hydrochlorothiazids ( $\geq 50.000$  mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hydrochlorothiazidi: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarþýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt (~100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

## 5.2 Lyfjahvörf

### *Enalaprílmaleat*

Enalaprílmaleat frásogast hratt með hámarksþéttni enalapríls í sermi eftir u.þ.b. eina klukkustund. Um 60% af innteknum skammti frásogast og verður ekki fyrir áhrifum af samhliða neyslu fæðu. Enalaprílmaleat er forlyf og er umbrotið í lifur í lyfjafræðilega virka efnið enalaprílat. Hámarksþéttni enalaprílats í sermi fæst 3-4 klst. eftir inntöku enalaprílmaleats. Þéttni enalaprílats í sermi einkennist af löngum lokafasa, sem sennilega skýrist af ACE-bindingu. Próteinbinding (þ.m.t. tengingin vegna ensímubrots) fer ekki yfir 60%. Hjá þátttakendum í rannsóknum með eðlilega nýrnastarfsemi næst jafnvægisþéttni enalaprílats á 4. degi eftir að meðferð er hafin.

Rannsóknir hjá hundum hafa sýnt að enalapríl fer aðeins yfir blóð-heilaþröskuld í takmörkuðum mæli og enalaprílat gerir það alls ekki. Enalapríl fer yfir fylgju.

Að frátölu vatnsrofi í enalaprílat myndar enalapríl engin marktæk umbrotsefni.

Enalaprílat er aðallega skilið út um nýru. Enalaprílat (u.þ.b. 40% af skammti) og óbreytt enalapríl eru skilin út í þvagi. Virkur uppsöfnunarhelmingunartími enalaprílats í sermi er 11 klst. eftir endurtekna skammta.

Enalaprílat er hægt að fjarlægja úr blóðrásinni með blóðskilun.

### *Hýdróklórtíazíð*

Aðgengi hádróklórtíazíðs er um 60-80%. Samtímis inntaka fæðu jók frásogið svolítið (u.þ.b. 15%).

Hýdróklórtíazíð umbrotnar ekki og er skilið hratt út um nýru.

Helmingunartími hádróklórtíazíðs í plasma er 5,6 til 14,8 klst. Yfir 61% af skammtinum er skilinn út óbreyttur á 24 klst. Hádróklórtíazíð fer yfir fylgju, en ekki blóð-heilaþröskuld.

### *Enalaprílmaleat - hádróklórtíazíð*

Endurteknir skammtar af enalaprílmaleati og hádróklórtíazíði sem teknir eru á sama tíma hafa aðeins óveruleg áhrif á aðgengi efnanna. Samsetta taflan er jafngild samtímis gjöf innihaldsefnanna tveggja.

### *Brjóstgjöf*

Eftir að stakir 20 mg skammtar voru teknir inn af fimm konum eftir barnsburð var hámarksgildi enalapríls í móðurmjólk að meðaltali 1,7 µg/l (á bilinu 0,54 til 5,9 µg/l) 4 til 6 klst. eftir inntöku. Hámarksgildi enalaprílats var að meðaltali 1,7 µg/l (á bilinu 1,2 til 2,3 µg/l); hámarksgildi kom fram á breytilegum tíma yfir sólarhringinn. Sé stuðst við upplýsingarnar um hámarksgildi í móðurmjólk er áætlað að brjóstmylkingur sem eingöngu nærast á móðurmjólk fái að hámarki 0,16% af skammti móður, leiðrétt fyrir líkamsþyngd. Hjá konu sem tekið hafði inn 10 mg af enalapríli daglega í 11 mánuði var hámarksgildi enalapríls í mjólk 2 µg/l fjórum klst. eftir inntöku og hámarksgildi enalaprílats 0,75 µg/l um 9 klst. eftir inntöku. Heildarmagn enalapríls og enalaprílats sem mældist í mjólk á þessum 24 klst. var annars vegar 1,44 µg/l og hins vegar 0,63 µg/l. Fjórum klst. eftir stakan enalaprílskammt, 5 mg hjá einni móður og 10 mg hjá tveimur mæðrum, var enalaprílat ekki mælanlegt (<0,2 µg/l); enalapríl var ekki mælt.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun benda til að enalapríl hafi engin alvarleg áhrif á frjósemi og æxlunarhæfni hjá rottum, auk þess sem efnið sé ekki vansköpunarvaldandi. Enalapríl fer yfir fylgju og hefur reynt hafa eiturverkanir á fóstur hjá kaninum um miðja meðgönguna og undir lok hennar.



## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumkroskarmellósi  
Laktósaeynhýdrat  
Magnesíumsterat  
Forhleypt maíssterkja  
Nataríumhýdrógenkarbónat  
Rautt járnoxíð (E172)  
Gult járnoxíð (E172).

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Enginn

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PP-glös með þurrkefni og PE loki auk þynnupakkningar (ál/ál).  
28, 30, 50, 98 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyriræli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/10/140/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. nóvember 2010.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

25. október 2024.