

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Darazið 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 140 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla

Hvítar, kringlóttar, örlítið kúptar töflur, merktar með „EL“, „20“ og deiliskoru á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Háþrýstingur af óþekktri orsök.

Samsetta lyfið er ætlað sjúklingum þar sem nægileg blóðþrýstingsstjórnun hefur ekki náðst með enalapríli einu og sér. Það er einnig ætlað 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.

Þessi samsetti skammtur er ekki ætlaður sem byrjunarskammtur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Darazið má gefa í einum skammti á dag með eða án matar.

Mælt er með skammtaaðlögun virku efnanna hvors í sínu lagi.

Þegar klínískar aðstæður leyfa, má íhuga að skipta beint úr ACE-hemla einlyfjameðferð yfir í föstu samsetninguna.

Skammtar hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi

Venjulegur skammtur er 1 tafla á dag.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

- Kreatínínúthreinsun ≥ 30 ml/mín: Skammtinn af enalapríli ætti að aðlaga hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi með kreatínínúthreinsun sem er ≥ 30 ml/mín áður en skipt er yfir í föstu samsetninguna. Þessum hópi henta öflug þvagræsilyf (loop þvagræsilyf) betur en tíazíð.

Skammtar af enalaprílmaleati og hýdróklórtíazíði skulu vera eins lágir og unnt er (sjá kafla 4.4).

Fylgjast skal með kalíum og kreatíni reglulega hjá þessum sjúklingum, t.d. á 2 mánaða fresti þegar meðferðin hefur náð jafnvægi (sjá kafla 4.4)

- Kreatínín útreinsun < 30 ml/min: sjá kafla 4.3.

Sérstakir sjúklingahópar

Hjá sjúklingum með salt-/blóðrúmmálsskerðingu er upphafsskammturinn 5 mg af enalpríli eða minni. Mælt er með skammtaaðlögun enalpríls og hýdróklórtíazíðs hvors fyrir sig.

Aldraðir

Notkun hefur reynst jafn vel hjá öldruðum og yngri sjúklingum með háþrýsting. Ef um lífeðlisfræðilega skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða er mælt með skammtaaðlögun með enalpríli einu og sér áður en fasta samsetningin er notuð.

Börn

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

4.3 Frábendingar

Tengt enalpríli

Þetta lyf má ekki nota hjá sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum ACE-hemlum eða maleati eða ofnæmi fyrir einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.,
- sögu um ofsabjúg í tengslum við fyrri meðferð með ACE-hemli og/eða hjá sjúklingum með ofsabjúg sem er arfgengur eða af óþekktum orsökum.
- samhliðanotkun með sacubitril-/valsartanmeðferð. Ekki má hefja meðferð með Darazíð fyrir en 36 klst. eftir síðasta skammt af sacubitrili/valsartani (sjá einnig kafla 4.4 og 4.5).
- á öðrum eða þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Darazíð má ekki nota samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Tengt hýdróklórtíazíði

Þetta lyf má ekki nota hjá sjúklingum með:

- ofnæmi fyrir virka efninu eða öðrum lyfjum sem eru súlfónamíðafleiður,
- alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≤30 ml/mín.),
- þvagþurrð,
- alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi/lifrarheilakvilli.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Varnaðarorð

Tengt hjálparefnunum laktósa og natríum

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

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

Tengt enalpríl/hýdróklórtíazíði

Lágur blóðþrýstingur og truflanir á blóðsalta-/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, t.d. eftir meðferð með

þvagræsilyfjum, skerðingu salts í fæði, niðurgang eða uppköst (sjá kafla 4.5 og 4.8). Hjá slíkum sjúklingum skal mæla sölt í sermi reglulega. Fylgjast skal náið með sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða sjúkdóm í heilaeðum, þar sem verulegt blóðþrýstingsfall getur valdið hjartadrepri eða heilablóðfalli. Hjá háþrýstingssjúklingum með hjartabilun (með eða án skerðingar á nýrnastarfsemi) hefur lágþrýstingur með einkennum komið fram.

Ef lágþrýstingur kemur fram, skal leggja sjúklinginn útaf og gefa jafnþrýstna saltlausn með innrennsli í bláæð ef þörf krefur. Tímabundið blóðþrýstingsfall er ekki frábending fyrir frekari meðferð, sem yfirleitt má hefja að nýju án vandkvæða 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 skammtaaðlögun með enalapríli hefur sýnt þörf fyrir skammtinn sem er í þessari samsettu töflu (sjá kafla 4.2).

Hjá sumum 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 hætta notkun Darazíð. Í slíku tilfelli ætti að hafa í huga möguleikann á undirliggjandi þrengingu í nýrnaslagæðum (sjá kafla 4.4).

Ekki má nota Darazíð samhliða aliskireni hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR < 60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.3, 4.5 and 5.1).

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).

Börn

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

Tengt enalapríli

Ósæðar eða míturlokuprengsli/ofvaxtarhjärtavöðvakvilli

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.

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. Sé nýrnabilun í tengslum við meðferð með enalapríli greind fljótt og meðhöndluð á viðeigandi hátt gengur hún yfirleitt til baka (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Nýrnaeðaháþrýstingur

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 endurspeglad verulega skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá þessum sjúklingum skal hefja meðferðina með litlum skömmtum, undir nánu lækni-seftirliti og nákvæmri skammtaálgögun ásamt eftirliti með nýrnastarfsemi.

Nýrnaígræðsla

Engin reynsla er af notkun enalapríls hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu. Meðferð með enalapríli 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 blóðskilun með háflæðihimnum (t.d. AN69[®]) og samhliðameðferð með ACE-hemli. Hjá þessum sjúklingum skal íhuga að nota aðra gerð af blóðskilunarhimnu eða blóðþrýstingslækkandi lyf í öðrum flokki.

Lifrabílan

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa ACE-hemlar verið tengdir 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 lifrarensíma skulu hætta meðferð með ACE-hemlinum og fá viðeigandi eftirfylgni (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. Gæta skal mjög mikillar varúðar við notkun enalapríls hjá sjúklingum með bandvefssjúkdóm í æðum, sjúklingum í meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, allópúrínóli, prókainamíði 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 að gefa sjúklingum fyrirmæli um að greina frá öllum vísbendingum um sýkingar.

Blóðkalíumhækkun/kalíum í sermi

Hækkun þéttni kalíums í sermi hefur komið fram hjá nokkrum sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum, þ.m.t. enalapríli. ACE-hemlar geta valdið blóðkalíumhækkun vegna þess að þeir hamla losun aldósteróns. Þetta hefur venjulega ekki áhrif á sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Skert nýrnastarfsemi, versnun nýrnastarfsemi, aldur (>70 ár), sykursýki, undirliggjandi þættir, einkum ofþornun, skyndileg versnun hjartasjúkdóms, efnaskiptablóðsýring og samhliðanotkun kalíumsparandi þvagræsilyfja (t.d. spirónólaktóns, eplerenóns, tríamteren eða amiloríðs), kalíumbætiefna eða salts sem inniheldur kalíum eru áhættuþættir fyrir þróun blóðkalíumhækkunar; eða þeir sjúklingar sem taka önnur lyf sem geta valdið hækkun á kalíum í sermi (t.d. heparín, co-trímoxazól einnig þekkt sem trímétoprím/sulfamétoxazól og aldósterón blokka eða angíótensín viðtakablokka). Notkun kalíumbætiefna, kalíumsparandi þvagræsilyfja eða salts með kalíum, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi getur valdið verulegri hækkun kalíums í sermi. Blóðkalíumhækkun getur valdið alvarlegum, stöku sinnum banvænum hjartsláttartruflunum. Ef notkun enalapríls samhliða fyrnefndum lyfjum er talin nauðsynleg, skal gæta varúðar við notkun þess og hafa nákvæmt eftirlit með kalíum í sermi og nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Sjúklingar með sykursýki

Sjúklingum í meðferð með sykursýkilyfjum til inntöku eða insúlíni skal ráðleggja að hafa nákvæmt eftirlit með blóðsykri sérstaklega fyrsta mánuð samhliðanotkunar (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. enalapríli. Þetta getur komið fram hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur. Í slíkum tilvikum skal strax hætta meðferð með Darazíð og fylgjast náið með sjúklingnum til að tryggja að einkenni séu alveg horfin áður en sjúklingurinn er útskrifaður. Í þeim tilvikum þar sem þrotinn var bundinn við andlit og varir löguðust einkennin yfirleitt án meðferðar, þótt andhistamín hafi komið að notum við að draga úr einkennum. 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 andhistamínnum og barksterum dugi.

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-blóðhreinsun með dextransúlfati fengið lífshættuleg bráðaofnæmisviðbrögð. Hægt var að komast hjá slíkum viðbrögðum með því að gera tímabundið hlé á meðferð ACE-hemla fyrir hverja blóðhreinsun.

Hósti

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

Skurðaðgerð/svæfing

Hjá sjúklingum sem gangast undir stóra skurðaðgerð eða svæfingu með lyfjum sem valda lágþrýstingi, hamlar enalapril myndun angiotensíns II af völdum renín-angiotensín kerfisins sem losnar til að bæta upp lágþrýstinginn. Ef lágþrýstingur kemur fram af þessum orsökum má hækka þrýstinginn með vökvagjöf (sjá kafla 4.5).

Munur eftir kynþáttum

Eins og á við um aðra ACE-hemla hefur enalapril 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.

Meðganga

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 bráðnauðsynleg. 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).

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (RAAS)

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín 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 angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Sérstakir sjúklingahópar

Hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (stig IV) eða insúlínháða sykursýki (tilhneiging til blóðkalíumhækkunar) skal hefja meðferð undir eftirliti læknis með minnkaðan upphafsskammt. Ekki má gera hlé á meðferð með beta-blokka hjá háþrýstingssjúklingi með kransæðabilun: ACE-hemlinum verður bætt við beta-blokkann.

Tengt hýdróklórtíaziði

Ljósæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ljósæmisviðbrögðum við notkun tíaziðþvagræsilyfja (sjá kafla 4.8). Ef ljósæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð stendur er mælt með því að gera hlé á meðferð. Ef nauðsynlegt er að endurtaka meðferðina er mælt með því að vernda þau svæði sem verða fyrir sólinni eða gervi UVA geislum.

Skert nýrnastarfsemi

Tíazið eru hugsanlega ekki viðeigandi þvagræsilyf 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).

Skert lifrarstarfsemi

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

Efnaskipti og innkirtlar

Tíaziðmeðferð getur skert sykurþol. Skammtaaðlögun insúlíns eða annarra sykursýkilyfja getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með sykursýki. (sjá kafla 4.4).

Hækkun kólesteróls og þriglýseríða getur komið fram í tengslum við þvagræsandi meðferð með tíaziðum. Eftir 12,5 mg skammt af hýdróklórtíaziði hafa áhrifin verið engin eða hverfandi. Auk þess var greint frá því að engin klínískt marktæk áhrif á glúkósa, kólesteról, þriglýseríð, natríum, magnesíum eða kalíum hefðu komið fram í klínískum rannsóknum með 6 mg af hýdróklórtíaziði.

Meðferð með tíaziðum 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 hýdróklórtíaziði. Auk þess getur enalapríl aukið útskilnað þvagsýru og þannig dregið úr áhrifum hýdróklórtíaziðs til hækkunar þvagsýru í blóði.

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

Tíazið (þ.m.t. hýdróklórtíazið) 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, þvagþurrð, hraðtaktur og maga- eða þarmatruflanir svo sem ógleði og uppköst.

Þótt 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 þvagræsingu, hjá sjúklingum með ófullnægjandi inntöku salta og hjá sjúklingum sem eru samhliða í meðferð með barksterum eða corticotropini (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, skammvinnum hækkunum kalsíums í sermi þótt 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.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönum, 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 hýdróklórtíazíði. Ljósnaemisáhrif hýdróklórtíazíðs geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hýdróklórtíazíð 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 útfjólubláum 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 hýdróklórtíazíðs 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): Súlfnamíð eða súlfnamíðafleiður 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 súlfnamíðum 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 hýdróklórtíazíðs. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hýdróklórtíazíðs. 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 hýdróklórtíazíð ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni eftir töku hýdróklórtíazíðs.

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.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tengt enalapríli og hýdróklórtíazíð

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Samhliða notkun þessara lyfja (t.d. betablokka, 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 sem ekki eru sterar (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 antiótensín 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 (svo sem hjá öldruðum eða sjúklingum með vökvaskort, þ.m.t. þeir sem eru í meðferð með þvagræsilyfjum).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Gögn úr klínískum rannsóknum sýna að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (RAAS) með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist aukinni tíðni meintilvika svo sem blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun staks RAAS-virks efnis (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1)

Tengt enalapríli

Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót og sölt sem innihalda kalíum

ACE hemlar draga úr kalíumtapi af völdum þvagræsilyfja. 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, eplerenón, tríamteren eða amilóríð), kalíumuppbót 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. takrólímus, trímétóprím og co-trímoxazól (trímétóprím/súlfametoxazól) þar sem þekkt er að trímétóprím virkar sem kalíumsparandi þvagræsilyf eins og amilóríð. Þess vegna er ekki mælt með samhliðanotkun enalapríls 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).

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 4.4). Blóðþrýstingslækkandi verkunina er hægt að minnka með því að hætta notkun þvagræsilyfsins eða með því að auka vatns- og saltainntöku.

Þríhringlaga þunglyndislyf/geðrofslyf/svæfingarlyf/deyfilyf

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

Gull

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

Baclófen

Aukin hætta á lágþrýstingi, sérstaklega við það að rísa á fætur.

Eftirlit með blóðþrýstingi og aðlögun skammta af blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef þörf krefur.

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.

Acetýlsalicýlsýra, segavarnarlyf og beta-blokkar

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

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).

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.

Estramustín

Hætta á auknum aukaverkunum eins og ofnæmisbjúgi.

Tengt hýdróklórtíaziði

Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun

Tíazið geta aukið áhrif túbókúraríns.

Áfengi, barbitúröt og ópíóíð verkjalyf

Aukinn réttstöðulágþrýstingur getur komið fram.

Sykursýkilyf (til inntöku og insúlín)

Skammtaaðlögun sykursýkilyfjanna getur verið nauðsynleg (sjá kafla 4.8).

Kólestryramín- og kolestípólresín

Frásög hydrochlortíaziðs minnkar þegar anjónaskiptaresín eru til staðar.

Stakir skammtar af kólestryramín- eða kolestípólresínum binda hýdróklortíazið og minnka frásogið úr meltingarvegi um annars vegar allt að 85% og hins vegar 43%.

Lenging QT bils (t.d. kínidín, prókaínamíð, amíódarón, sótalól)

Aukin hætta er á torsade de pointes.

Barksterar, corticotropin (ACTH)

Aukinn blóðsaltaskortur, sérstaklega blóðkalíumlækkun

Þvagræsilyf sem valda kalíumútskilnaði (t.d. fúrósemíð), amfóterícín B (i.v), karbenoxólón eða misnotkun hægðalosandi lyfja

Hýdróklortíazið getur aukið kalíum- og/eða magnesíumtap.

Æðaþrengjandi amín (t.d. noradrenalín)

Hugsanlega skert svörun við æðaþrengjandi amínum.

Frumuhemjandi lyf (t.d. cíklófosfamíð, metótrexat)

Tíazið geta dregið úr útskilnaði frumudrepanði lyfja um nýru og aukið beinmergsbælandi áhrif þeirra.

Saltþurrðarlyf (svo sem en ekki takmarkað við þvagræsilyf, desmopressín, þunglyndislyf sem hindra endurupptöku serótóníns, karbamazepín og oxkarbazepín.

Ákveðin lyf tengjast oft blóðnatríumlækkun. Samsetning þessara lyfja eykur hættuna á blóðnatríumlækkun.

Digitalisglíkósíðar

Blóðkalíumlækkun getur aukið næmi eða svörun hjartans fyrir eiturverkunum af völdum digitalis (t.d. aukið sleglatruflanir).

Joð skuggaefni

Ef um er að ræða ofþornun af völdum þvagræsilyfja, aukna hættu á bráðri nýrnabilun, sérstaklega þegar notaðir eru stórir skammtar af joðskuggaefni, þarf að gefa vökva fyrir gjöf joð skuggaefna.

Kalíumsölt

Hætta á blóðkalsíumhækkun vegna minnkaðs útskilnaðar kalks í þvagi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

ACE-hemlar

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).

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 hefja aðra meðferð ef við á.

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).

Legvatnsþurrð getur komið fram, sem líklega táknar skerta nýrnastarfsemi fósturs, og getur leitt til samdráttar í útlimum, vansköpun á höfuðkúpu og vanvexti á lungum.

Hafi ACE-hemill verið notaður eftir að annar 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).

Hýdróklórtíazið

Takmörkuð reynsla er af notkun hýdróklórtíaziðs á meðgöngu, sérstaklega á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi. Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Byggt á lyfjafræðilegum verkunarmáta hýdróklórtíaziðs getur falist aukin áhætta á gegnflæði milli fósturs og fylgju við notkun þess á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu sem getur valdið áhrifum hjá föstrum og nýburum svo sem gulu, ójafnvægi blóðsalta og blóðflagnafæð.

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

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

Brjóstagjöf

Enalapríl

Takmörkuð lyfjahvarfafræðileg gögn sýna mjög lágan styrk í brjóstamjólki (sjá kafla 5.2).

Þótt þessi styrkur virðist ekki hafa klínískt gildi, er ekki mælt með notkun Darazíð við brjóstagjöf fyrirbura og nýbura þar sem fræðileg hættu 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.

Hýdróklórtíazið

Hýdróklórtíazið skilst út í brjóstamjólki í litlu magni.

Tíazið 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.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og 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/hýdróklórtíazið, enalapríl eða hýdróklórtíazið ein sér í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu eru meðal annars:

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni: 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 fyrirbyggjandi gögnum).

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

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

Blóð og eitlar:

Sjaldgæfar: blóðleysi (þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi og rauðalosblóðleysi)
Mjög sjaldgæfar: daufkyrningafæð, blóðrauðalækkun, lækkuð blóðkornaskil, blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, kyrningahrap, beinmergsbæling, blóðfrumnafæð, eitlakvilli, sjálfsofnæmissjúkdómar

Innkirtlar:

Tíðni ekki þekkt: heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemmaþvaka (SIADH)

Efnaskipti og næring:

Algengar: blóðkalíumlækkun, hækkun kólesteróls, hækkun þríglýseríða, hækkun þvagsýru í blóði
Sjaldgæfar: blóðsykurslækkun (sjá kafla 4.4), blóðmagnesiumlækkun, þvagsýrugigt*
Mjög sjaldgæfar: hækkun glúkósa í blóði
Koma örsjaldan fyrir: blóðkalsíumhækkun (sjá kafla 4.4)

Geðræn vandamál:

Algengar: þunglyndi.
Sjaldgæfar: rugl, svefnleysi, taugaóstyrkur, minnkuð kynhvöt*
Mjög sjaldgæfar: óeðlilegir draumar, svefntruflanir

Taugakerfi

Algengar: höfuðverkur, yfirlið, bragðskynstruflanir
Sjaldgæfar: svefnhöfgi, náladofi, svimi
Mjög sjaldgæfar: lömun (vegna blóðkalíumlækkunar)

Augu:

Mjög algengar: þokusýn
Tíðni ekki þekkt: bráð þrönghornsgláka (angle-closure glaucoma), bráð nærsýni, vökvasöfnun í æðu,

Eyru og völundarhús:

Sjaldgæfar: eyrnasuð

Hjarta:

Mjög algengar: sundl
Algengar: hjartsláttartruflanir, hjartaöng, hraðtaktur,
Sjaldgæfar: hjartsláttarónot, hjartadrep eða heilablóðfall, hugsanlega í framhaldi af alvarlegum lágþrýstingi hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4)

Æðar:

Algengar: lágþrýstingur, réttstöðuprýstingsfall
Sjaldgæfar: roði
Mjög sjaldgæfar: Raynauds heilkenni

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

Meltingarfæri:

Mjög algengar: ógleði
Algengar: niðurgangur, kviðverkir
Sjaldgæfar: garnastífla, brisbólga, uppköst, hægðatregða, lystarleysi, magaóþægindi, munnþurrkur, magasár, vindgangur*

Mjög sjaldgæfar: munnbólga/munnangur, tungubólga
Koma örsjaldan fyrir: ofsabjúgur í þörmum

Lifur og gall:

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

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, Stevens-Johnsons heilkenni, skinnflagningsbólga, eitrunardrep í húðþekju, purpuri, helluroði í húð, blöðrusótt, roðahúð

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

Stoðkerfi og bandvefur:

Algengar: vöðvakrampar**

Sjaldgæfar: liðverkir*

Nýru og þvaggfæri:

Sjaldgæfar: skert nýrnastarfsemi, nýrnabilun, prótein í þvagi

Mjög sjaldgæfar: þvaggþurrð, millivefsnýrabólga

Æxlunarfæri og brjóst:

Sjaldgæfar: getuleysi

Mjög sjaldgæfar: brjóstastækkun hjá körlum

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög algengar: þróttleysi

Algengar: brjóstverkir, þreyta

Sjaldgæfar: vanlíðan, hiti

Rannsóknaniðurstöður:

Algengar: blóðkalíumhækkun, hækkun kreatínins í sermi

Sjaldgæfar: aukið magn þvagsýru í blóði, blóðnatríumlækkun

Mjög sjaldgæfar: hækkun lifrarensima, hækkun bilirúbins í sermi

*Þessar aukaverkanir eiga einungis við 12,5 mg og 25 mg skammta af hýdróklórtíaziði

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

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 hýdróklórtíaziðs 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.

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 ef töflurnar voru teknar nýlega. Ofþornun, truflanir í saltjafnvægi og lágþrýsting skal meðhöndla með viðeigandi hætti.

Tengt enalapríl

Algengustu einkenni ofskömmunar til þessa eru lágþrýstingur, sem kemur fram um 6 klst. eftir inntöku taflnanna, samfara blokkun renín-angíótensínkerfisins og móki. Einkenni er tengjast ofskömmun ACE-hemla eru m.a. lost, truflanir í saltjafnvægi, 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 angíótensín II innrennslis og/eða katekolamína í bláæð. Ef skammur tími er liðinn frá inntöku, skal leitast við að fjarlægja enalaprílmaleat (t.d. framkalla uppköst, magaskolun, gjöf lyfjakola og natríum súlfats). 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, sermispéttni salta og kreatínins skal mæla stöðugt.

Tengt 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.

Samsetning

Meðferð er einkennabundin stuðningsmeðferð. Hætta skal meðferð með Darazíð og fylgjast vel með sjúklingnum. Ráðlagðar ráðstafanir eru meðal annars að framkalla uppköst, gefa lyfjakol og gjöf hægðalyfs og/eða magaskolun ef töflurnar voru teknar nýlega. Meðhöndla skal hvers kyns ofþornun, truflun á saltjafnvægi og lágþrýstingi á viðeigandi hátt. Enalapríl má fjarlægja úr blóðrásinni með blóðskilun (sjá kafla 4.4). Ekki er staðfest að hve miklu leyti hýdróklórtíazíð er fjarlæggt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ACE-hemlar og þvagræsilyf
ATC flokkur: C09 BA02.

Verkunarháttur

Tengt enalapríl

Enalaprílmaleat er maleatsalt enalapríls, afleiða tveggja amínósýra, L-alaníns og L-prólíns. Angíótensín-umbreytandi ensím (ACE) er peptídýltvípeptidasi sem hvetur umbreytingu angíótensín I í æðaprengjandi angíótensín II. Eftir frásog er enalapríl vatnsrofið í enalaprílat, sem hamlar ACE. ACE-hömlun lækkar þéttni angíótensín II í plasma, sem veldur aukinni renínvirkni (vegna þess að neikvæð viðbrögð við renínlosun eru fjarlægð) og skertri seytingu aldósteróns í plasma.

ACE er eins og kínínasi II. Þannig getur enalapríl einnig hindrað niðurbrot bradykíníns, öflugs æðabælandi peptíðs. Hins vegar á eftir að skýra hvaða hlutverki þetta gegnir í lækningaáhrifum enalapríls.

Tengt hýdróklórtíaziði

Hýdróklórtíazið er tíazið þvagræsilyf sem virkar sem vökvaútdráttar- og blóðþrýstingslækkandi efni með því að hindra efni sem auka endurupptöku natríums í þynningarhluta nýrnarpípla.

Það eykur útskilnað natríums og klóríðs í þvagi og, í minna mæli, útskilnað kalíums og magnesíums, sem eykur þar með þvagræsinguna og hefur blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Einkenni blóðþrýstingslækkandi meðferðar

Enalapríl

Þó að talið sé að verkunarháttur enalapríls til að lækka blóðþrýsting sé fyrst og fremst bæling á renín-angiótensín aldósterónskerfinu, er enalapríl blóðþrýstingslækkandi jafnvel hjá sjúklingum með háþrýsting með lágum renín-gildum.

Gjöf enalapríls handa sjúklingum með háþrýsting leiðir til lækkunar á blóðþrýstingi bæði liggjandi og standandi án marktækrar hækkunar á hjartslætti.

Stöðubundinn lágþrýstingur með einkennum er sjaldgæfur. Hjá sumum sjúklingum getur það þurft nokkurra vikna meðferð að þróa ákjósanlega blóðþrýstingslækkun. Skyndileg stöðvun enalapríls hefur ekki verið tengd hraðri hækkun á blóðþrýstingi.

Árangursrík hömlun á ACE-virkni kemur venjulega fram 2 til 4 klst. eftir inntöku einstaka skammts af enalapríli. Blóðþrýstingslækkandi virkni kom venjulega fram eftir eina klst. og hámarkslækkun blóðþrýstings náðist 4 til 6 klst. eftir gjöf. Lengd verkunar er skammtaháð. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að blóðþrýstingslækkandi og blóðaflfræðileg áhrif haldist í að minnsta kosti 24 klst. við ráðlagða skammta.

Í blóðaflfræðilegum rannsóknum hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting fylgdi lækkun blóðþrýstings minnkað viðnám í útlægum slagæðum með aukningu á útfalli hjartans og lítil sem engin breyting á hjartslætti. Eftir gjöf enalapríls varð aukning á blóðflæði um nýru; gaukulsíunarhraði var óbreyttur. Engar vísbendingar voru um natríum- eða vökvasöfnun. Hins vegar jókst hraðinn venjulega hjá sjúklingum með lágan gaukulsíunarhraða fyrir meðferð.

Í klínískum skammtímarannsóknum á sjúklingum með sykursýki og sjúklingum án sykursýki með nýrnasjúkdóm sást minnkun á albúmínmi og útskilnaði IgG í þvagi og heildarprótein í þvagi eftir gjöf enalapríls.

Þegar enalapríl er gefið ásamt þvagræsilyfjum af tíaziðgerð eru blóðþrýstingslækkandi áhrif þess að minnsta kosti samsett. Enalapríl getur dregið úr eða komið í veg fyrir þróun blóðkalíumlækkunar af völdum tíaziðs.

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 angiótensín 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 þess 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. Dauðsföll 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.

Hýdróklórtíazið

Tími þar til þvagræsiverkunin hefst er um það bil 2 klst. Virkni þvagræsilyfja nær hámarki eftir 4 klst. og helst í 6 til 12 klst.

Yfir ákveðinn skammt ná tíazið þvagræsilyf metnun hvað varðar lækningamátt á meðan aukaverkanirnar halda áfram að aukast. Þegar meðferð er árangurslaus þjónar ekki neinum ganglegum tilgangi að auka skammtinn umfram ráðlagða skammta og veldur oft aukaverkunum.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórtíaziðs 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 hýdróklórtíaziðs (≥ 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 bæði fyrir grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hýdróklórtíaziði: 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).

Tengt samsetningunni

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

Samsetning ACE-hemlils með tíazið þvagræsilyfjum hefur samverkandi áhrif og dregur einnig úr hættu á blóðkalíumlækkun af völdum þvagræsilyfsins eingöngu.

5.2 Lyfjahvörf

Samhliðagjöf enalpríls og hýdróklórtíaziðs í ýmsum skömmtum hefur lítil sem engin áhrif á aðgengi þessara tveggja efna.

Enalapríl

Frásog

Eftir inntöku frásogast enalapríl hratt með hámarksþéttni í sermi eftir u.þ.b. eina klukkustund. Miðað við þvagendurheimt er umfang frásogs enalpríls úr enalprílmaleati til inntöku um það bil 60%. Frásog enalpríls til inntöku verður ekki fyrir áhrifum af samhliða fæðu í meltingarveginum.

Dreifing

Enalaprílmaleat er forlyf og er umbrotið í lifur í lyfjafræðilega virka efnið enalaprílat, öflugan hemil á angíótensín breytiensím. 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 ensímumbrots) fer ekki yfir 60%. Í rannsóknum á þátttakendum með eðlilega nýrnastarfsemi næst jafnvægisþéttni enalaprílats á 4. degi eftir að meðferð er hafin.

Á þeim styrkleikasviðum sem skipta læknisfræðilega máli, fer binding enalpríls við plasmaprótein úr mönnun ekki yfir 60%.

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.

Umbrot

Fyrir utan umbreytingu í enalprílat eru engar vísbendingar um marktæk umbrot enalpríls.

Brotthvarf

Útskilnaður enalprílats er fyrst og fremst um nýru. Helstu efnisþættir í þvagi eru enalaprílat, sem er um 40% af skammtinum og óbreytt enalapríl (um 20%).

Skert nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir enalapríli og enalaprílat er aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerta nýrnastarfsemi (kreatínin úthreinsun 40-60 ml/mín) var AUC enalaprílats við jafnvægi um það bil tvöfalt hærra en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eftir gjöf 5 mg einu sinni á sólarhring. Við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínúthreinsun ≤ 30 ml/mín) jókst AUC um það bil 8-falt. Virkur helmingunartími enalaprílats eftir endurtekna skammta af enalaprílmaleati lengist við þetta stig nýrnabilunar og tími til jafnvægis seinkar (sjá kafla 4.2, Skammtar við skerta nýrnastarfsemi).

Enalaprílat má fjarlægja úr blóðrásinni með blóðskilun. Skilunarúthreinsun er 62 ml/mín.

Hýdróklórtíazið

Frásog

Frásog hýdróklórtíazið um munn er tiltöllega hratt.

Aðgengi hýdróklórtíaziðs er um 60-80%. Tími þar til hámarksþéttni næst í plasma (T_{max}) er á bilinu 1,5 til 5 tímar, að meðaltali um 4 klst.

Dreifing

Próteinbinding er um það bil 40%.

Tilkynnt hefur verið að helmingunartími í plasma hjá fastandi einstaklingum sé 5 til 15 klst.

Brotthvarf

Hýdróklórtíazíð umbrotnar ekki og skilst hratt óbreytt út um nýru (> 95%). Yfir 61% af skammtinum er skilinn út óbreyttur á 24 klst.

Við skerta nýrna- og hjartastarfsemi, eins og hjá öldruðum, minnkar nýrnaúthreinsun hýdróklórtíazíðs og helmingunartími brotthvarf eykst. Aldraðir einstaklingar sýna einning aukna hámarksþéttni í plasma.

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 fíjósemi og æxlunarhæfni hjá rottum, auk þess sem efnið sé ekki vansköpunarvaldandi. Í rannsókn þar sem kvenkyns rottum var gefinn skammtur fyrir þörun og í gegnum meðgöngu, varð aukin tíðni rottungadauða við mjólkurgjöf.

Sýnt hefur verið fram á að efnasambandið fari yfir fylgju og berist út í mjólk.

Sýnt hefur verið fram á að aníótensín-umbreytandi ensímhemlar (ACE-hemlar) hafi eiturverkandi áhrif á fóstur (valdi fósturinu meiðslum og/eða dauða) þegar þeir eru gefnir á öðrum eða þriðja þriðjungi meðgöngu.

Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju en ekki blóðheilapröskuldinn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaehýdrat
Maíssterkja
Forhleypt maíssterkja
Natríumhýdrógenkarbónat
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýamíð (OPA)/ál/PVC filma/álþynnur
14, 20, 28, 28 (4x7), 30, 49, 49 (49x1), 50, 56, 60, 90, 98, 98 (14x7) and 100 töflur.
Sjúkrahúspakkningar með 50 og 300 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum ónotuðum lyfjum eða úrgangi í samæmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/23/130/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. febrúar 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

25. nóvember 2024.