

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka 20 mg/12,5 mg töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 20 mg af enalapril maleati, sem jafngildir 15,29 mg af enalapriili og 12,5 mg af hydrochlorthiazidi.

#### Hjálparefni með þekkta verkun:

Laktósi: 116,05 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tafla.

Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka töflur eru kringlóttar, hvítar og flatar. Þær eru með deiliskoru á annarri hliðinni og skásniðnar brúnir.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Slagæðaháþrýstingur sem ekki næst stjórn á með einlyfjameðferð.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

##### *Háþrýstingur*

Venjulegur skammtur til meðferðar við háþrýstingi er 1 tafla á dag. Ef þörf krefur má auka skammtinn í 2 töflur einu sinni á dag.

##### *Í kjölfar meðferðar með þvagræsilyfjum*

Lágþrýstingur með einkennum getur komið fram eftir upphafsskammt af Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka, þetta er líklegra hjá sjúklingum með vökvaþurrð eða saltskort í kjölfar meðferðar með þvagræsilyfjum. Meðferð með þvagræsilyfjum skal hætt 2-3 dögum áður en meðferð með Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka er hafin.

##### *Skammtur við skerta nýrnastarfsemi*

Tíazíð eru minna virk þvagræsilyf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, og virka ekki hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun sem er 30 ml./mín. eða minni (miðlungi mikið eða verulega skert nýrnastarfsemi).

Hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun >30 og <80 ml/mín. skal aðeins nota Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka að lokinni skammtaaðlögun fyrir hvort virka efnið fyrir sig. Ráðlagður upphafsskammtur af enalapril maleati sem einlyfjameðferð þegar um er að ræða væga skerðingu á

nýrnastarfsemi er 5-10 mg.

#### *Aldraðir*

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að verkun og þol við samhliða notkun enalapril maleats og hydrochlorthiazids eru svipuð hjá öldruðum og hjá yngri sjúklingum með slagæðaháþrýsting.

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka hjá börnum yngri en 18 ára.

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun  $\leq 30$  ml/mín.)
- Þvagþurrð
- Saga um ofnæmisbjúg í tengslum við fyrri meðferð með ACE-hemli.
- Arfgengur ofnæmisbjúgur eða ofnæmisbjúgur af óþekktum orsökum.
- Ofnæmi fyrir lyfjum sem eru súlfónamíð afleiður.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4. og 4.6).
- Verulega skert lifrastarfsemi.
- Ekki má nota Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka 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).
- Samhliða notkun með sacubitrili/valsartani. Ekki má hefja meðferð með Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka fyrir en minnst 36 klst. eftir síðasta skammt af sacubitrili/valsartani (sjá einnig kafla 4.4 og 4.5).

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

#### **Enalapril og hydrochlorthiazid**

##### *Lágþrýstingur og truflun á blóðsalta-/vökvajafnvægi*

Lágur blóðþrýstingur sem veldur einkennum kemur mjög sjaldan fram hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla. Hjá sjúklingum með háþrýsting, sem fá Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka, kemur lágur blóðþrýstingur með einkennum líklega oftar fram ef sjúklinginn skortir vökva, t.d. vegna þvagræsimeðferðar, minnkaðs salts í fæði, niðurgangs eða uppkasta (sjá kafla 4.5 og 4.8). Hjá slíkum sjúklingum skal mæla sölt í sermi reglulega.

Sérstaklega skal fylgjast með sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða sjúkdóm í heilæðum, þar sem verulegt blóðþrýstingsfall getur valdið hjartadrepum eða heilablóðfalli.

Hjá sjúklingum með háþrýsting sem eru með hjartabilun, tengdri vanstarfsemi í nýrum eða ekki, hefur komið fram lágur blóðþrýstingur með einkennum.

Ef lágþrýstingur kemur fram skal leggja sjúklinginn útaf og, ef þörf krefur, gefa jafnþrýstna saltlausn með innrennsli í æð. Tímabundið blóðþrýstingsfall er ekki frábending fyrir frekari skammta. Þegar vökvarammál hefur aukist og blóðþrýstingur hækkað aftur, má hefja meðferð aftur með minni skammti eða nota má annað virka efnið eitt sér.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki skal gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun  $< 80$  ml/mín. og  $> 30$  ml/mín.) Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka fyrir en skammtaaðlögun með hvoru efni fyrir sig hefur sýnt þörf fyrir skammtana sem eru í þessari samsettu töflu.

Hjá sumum sjúklingum án þekkts undirliggjandi nýrnasjúkdóms, hefur komið fram aukning á þéttni þvagefnis og kreatínins í blóði þegar enalapril hefur verið gefið samhliða þvagræsilyfi (sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Enalapril maleat, Skert nýrnastarfsemi og Hydrochlorthiazid, Skert nýrnastarfsemi, kafla 4.4). Ef þetta kemur fyrir við meðferð skal hætta notkun Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka. Hugsanlega má hefja meðferð aftur með minni skammti eða nota annað virka efni lyfsins eitt sér.

Hjá sumum sjúklingum með nýrnaslagæðaprengsli báðum megin eða slagæðaprengsli í öðru nýra, hefur sést hækkun á gildum þvagefnis í blóði og kreatínins í sermi á meðan á meðferð með ACE-hemlum stóð (sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Enalapril maleat, Nýrnaæðaháþrýstingur í kafla 4.4). Þessar hækkunir ganga venjulega til baka þegar meðferð er hætt.

#### *Blóðkalíumhækkun*

Samsetning enalaprils og lítilla skammta af þvagræsilyfi útilokar ekki möguleikann á blóðkalíumhækkun (sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Enalapril maleat, Blóðkalíumhækkun í kafla 4.4).

#### *Lithium*

Notkun lithiums samhliða enalaprili og þvagræsilyfi er almennt ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

### **Enalapril maleat**

#### *Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (RAAS)*

Vísbendingar eru um að samhliða notkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á lágþrýstingi, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu við samhliða notkun ACE-hemla, angiótensín II blokka eða aliskirens er því ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð með tvöfaldri hömlun er talin bráðnauðsynleg skal hún aðeins fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

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

#### *Ósæðarþrengsli/ofvaxtarhjärtavöðvakvilli*

Eins og með öll æðavíkkandi lyf, skal gefa ACE-hemla með varúð hjá sjúklingum með þrengsli sem hafa áhrif á útflæði vinstri slegils og forðast skal notkun ef um hjartalost og marktæka tregðu á blóðflæði er að ræða.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Tilkynnt hefur verið um nýrnabilun í tengslum við enalapril, aðallega hjá sjúklingum með verulega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.m.t. þrengsli í nýrnaslagæð. Sé nýrnabilun í tengslum við meðferð með enalaprili greind fljótt og meðhöndluð á viðeigandi hátt gengur hún yfirleitt til baka (sjá kafla 4.2 og Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Enalapril og hydrochlorthiazid, Skert nýrnastarfsemi og Hydrochlorthiazid, Skert nýrnastarfsemi í kafla 4.4).

#### *Nýrnaæðaháþrýstingur*

Aukin hætta er á lágþrýstingi og skerðingu á nýrnastarfsemi þegar ACE-hemlar eru gefnir sjúklingum með þrengsli í báðum nýrnaslagæðum eða þrengsli í æð til staks starfhæfs nýra. Skerðing á nýrnastarfsemi getur átt sér stað þó eingöngu sjáist lítil breyting á sermisþéttni kreatínins. Hjá þessum sjúklingum skal hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis og fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi.

#### *Nýrnaígræðsla*

Engin reynsla er af gjöf enalaprils hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu. Meðferð með enalaprili er því ekki ráðlögð.

#### *Sjúklingar í blóðskilun*

Notkun enalaprils er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með nýrnabilun sem krefst blóðskilunar (sjá kafla 4.2). Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem voru í blóðskilun með

háflæðihimnum (AN69®) og meðhöndlaðir samhliða með ACE-hemli. Hjá þessum sjúklingum skal íhuga að nota aðra gerð af blóðskilunarhimnu eða blóðþrýstingslækkandi lyf í öðrum flokki.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa ACE-hemlar verið tengdir heilkenni sem byrjar með gulu vegna gallteppu eða lifrabólgu og þróast svo áfram yfir í alvarlegt lifrardrep og (stundum) dauða. Verkunarháttur þessa heilkennis er ekki þekktur. Sjúklingar sem fá ACE-hemla og fá gulu eða verulega hækkun á lifrarenímum skulu hætta meðferð með ACE-hemlinum og fá viðeigandi eftirfylgni (sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Hydrochlorthiazid, Lifrarsjúkdómar í kafla 4.4).

#### *Daufkyrningafæð/kyrningahrap*

Tilkynnt hefur verið um daufkyrningafæð/kyrningahrap, blóðflagnafæð og blóðleysi hjá sjúklingum sem fá ACE-hemla. 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 á meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, allopurinoli, procainamidi eða þegar um er að ræða fleiri en einn þessara þátta, einkum ef nýrnastarfsemi er skert. Sumir þessara sjúklinga fengu alvarlegar sýkingar, sem í einstaka tilviki svöruðu ekki öflugri sýklalyfjameðferð. Ef enalapril er notað hjá slíkum sjúklingum er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með hvítum blóðkornum og benda skal sjúklingum á að láta vita um minnstu teikn um sýkingu.

#### *Blóðkalíumhækkun*

ACE-hemlar geta valdið blóðkalíumhækkun þar sem þeir hamla losun aldósteróns. Verkunin hefur venjulega ekki þýðingu hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Áhættuþættir tengdir blóðkalíumhækkun eru nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi, aldraðir (>70 ára), sykursýki, undirliggjandi þættir, einkum ofþornun, hjartasjúkdómur sem versnar skyndilega, efnaskiptablóðsýring og samhliða notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja (t.d. spironolacton, eplerenon, triamteren eða amilorid), kalíumuppbótar eða saltalíkis sem inniheldur kalíum eða notkun annarra lyfja sem hækka kalíum í sermi (t.d. heparín, trimethoprim eða co-trimoxazol, einnig þekkt sem trimethoprim/sulfamethoxazol og sérstaklega aldósterón blokkar eða angíótensín viðtakablokkar). Notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja eða saltalíkis sem inniheldur kalíum getur leitt til verulegrar hækkunar á kalíum í sermi, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Blóðkalíumhækkun getur valdið alvarlegum, stundum banvænum, hjartsláttartruflunum. Gæta skal varúðar við notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja og angíótensín viðtakablokka hjá sjúklingum sem fá ACE-hemla og hafa eftirlit með kalíumi í sermi og nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

#### *Sjúklingar með sykursýki*

Sjúklingum með sykursýki sem meðhöndlaðir eru með sykursýkislyfjum til inntöku eða insúlíni og byrja að nota ACE-hemil, skal ráðlagt að fylgjast vel með blóðsykurslækkun, sérstaklega fyrsta mánuðinn sem þeir nota lyfin saman (sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Hydrochlorthiazid, Áhrif á efnaskipti og innkirtla í kafla 4.4 og 4.5).

#### *Ofnæmi/ofnæmisbjúgur*

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisbjúg í andliti, útlimum, vörum, tungu, raddböndum og/eða barkakýli hjá sjúklingum meðhöndluðum með ACE-hemlum, þ.m.t. enalapril maleati. Þetta getur komið fram hvenær sem er á meðan á meðferð stendur. Í slíkum tilvikum skal strax hætta meðferð með enalapril maleati og viðhafa náð eftirlit með sjúklingnum til að tryggja að einkenni séu alveg horfin áður en sjúklingurinn er útskrifaður. Í þeim tilvikum þar sem búgur hefur eingöngu verið í tungu og ekki er um öndunarerfiðleika að ræða, geta sjúklingarnir þarfnast langvarandi eftirlits, þar sem ekki er víst að meðferð með andhistamínnum og barksterum dugi.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um dauðsföll af völdum ofnæmisbjúgs í tengslum við búg í barkakýli eða í tungu. Hjá sjúklingum þar sem tunga, raddbönd eða barkakýli verða fyrir áhrifum er hætta á að öndunarvegur teppist, einkum hjá sjúklingum með sögu um aðgerð í öndunarvegi. Ef ofnæmisbjúgur nær til tungu, raddbanda eða barkakýlis og líklegt er að öndunarvegur geti lokast, skal strax veita viðeigandi meðferð, sem getur m.a. verið gjöf adrenalínlausnar 1:1.000 (0,3 ml til 0,5 ml) undir húð og/eða frekari varúðarrástafanir til að tryggja opinn öndunarveg.

Tilkynnt hefur verið um hærri tíðni ofnæmisbjúgs hjá blökkumönnum í meðferð með ACE-hemlum en hjá öðrum einstaklingum. Hætta á ofnæmisbjúg er almennt meiri hjá blökkumönnum.

Sjúklingar með sögu um ofnæmisbjúg án tengsla við notkun ACE-hemla geta verið í aukinni hættu á að fá ofnæmisbjúg við meðferð með ACE-hemli (sjá kafla 4.3).

Ekki má nota ACE-hemla samhliða sacubitrili/valsartani vegna aukinnar hættu á ofnæmisbjúg. Ekki má hefja meðferð með sacubitrili/valsartani fyrr en minnst 36 klst. eftir síðasta skammt af enalapríli. Ekki má hefja meðferð með enalapríli fyrr en minnst 36 klst. eftir síðasta skammt af sacubitrili/valsartani (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Samhliða notkun ACE-hemla og racecadotríls, mTOR-hemla (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptíns getur leitt til aukinnar hættu á ofnæmisbjúg (t.d. bólgur í öndunarvegi eða tungu, með eða án skertrar öndunarstarfsemi) (sjá kafla 4.5). Gæta skal varúðar þegar notkun racecadotríls, mTOR-hemla (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptíns er hafin hjá sjúklingum sem þegar nota ACE-hemil.

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

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar í meðferð með ACE-hemlum, sem farið hafa í afnæmingu gegn eitri æðvængja, fengið lífshættuleg bráðaofnæmisviðbrögð. Komist var hjá þessum viðbrögðum með því að gera hlé á meðferð með ACE-hemlinum í hvert sinn sem afnæming átti sér stað.

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

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar sem fengið hafa ACE-hemla samtímis LDL blóðhreinsun með dextransúlfati fengið lífshættuleg bráðaofnæmisviðbrögð. Komist var hjá slíkum viðbrögðum með því að gera tímabundið hlé á meðferð með ACE-hemlinum fyrir hverja blóðhreinsun.

#### *Hósti*

Tilkynnt hefur verið um hósta við notkun ACE-hemla. Einkennandi er að hóstinn er án uppgangs, viðvarandi og hverfur þegar meðferð er hætt. Við greiningu 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 enalapríl myndun angiotensíns II af völdum reníns sem losnar til að bæta upp lágþrýstinginn. Ef lágþrýstingur kemur fram vegna þessa má hækka þrýstinginn með vökvagjöf (sjá kafla 4.5).

#### *Meðganga og brjóstagjöf*

Ekki skal hefja meðferð með ACE-hemlum á meðgöngu. Þegar þungun er fyrirhuguð 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 hefur verið staðfest skal strax hætta meðferð með ACE-hemli og hefja meðferð með öðru blóðþrýstingslækkandi lyfi ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Notkun enalapríls er ekki ráðlögð samhliða brjóstagjöf.

#### *Munur eftir þjóðerni*

Eins og við á um aðra ACE-hemla, er enalapríl ekki jafn virkt við að lækka blóðþrýsting hjá blökkumönnum eins og hjá öðrum einstaklingum, sennilega vegna þess að lág reníngildi eru algengari hjá blökkumönnum með háþrýsting en öðrum.

### **Hydrochlorthiazid**

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Tíazíð eru hugsanlega ekki ákjósanlegasta þvagræsilyfið hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og þau hafa enga verkun ef kreatínín úthreinsun er 30 ml/mín. eða minni (þ.e. miðlungi mikil eða veruleg skerðing á nýrnastarfsemi) (sjá kafla 4.2 og Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Enalapríl og hydrochlorthiazid, Skert nýrnastarfsemi; Enalapríl maleat, Skert nýrnastarfsemi í

kafla 4.4).

#### *Liffrarsjúkdómar*

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða framsækinn liffrarsjúkdóm, þar sem smávægilegar breytingar í vökva- og blóðsaltajafnvægi geta valdið lifrardái (sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Enalapril maleat, Lifrabilun í kafla 4.4).

#### *Áhrif á efnaskipti og innkirtla*

Meðferð með tíazíðum getur skert sykurþol. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt sykursýkislyfja, t.d. insúlíns (sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Enalapril maleat, Sjúklingar með sykursýki í kafla 4.4).

Aukning á kólesteróli og þríglýseríðum getur komið fram í tengslum við þvagræsandi meðferð með tíazíðum, þó hefur ekki verið tilkynnt um slík áhrif eftir 12,5 mg skammt af hydrochlorthiazídi eða áhrifin hafa verið hverfandi. Auk þess var ekki tilkynnt um veruleg áhrif á glúkósa, kólesteról, þríglýseríða, natríum, magnesíum eða kalíum í klínískrum rannsóknum með 6 mg af hydrochlorthiazídi.

Meðferð með tíazíðum getur valdið aukningu á þvagsýru í blóði eða þvagsýrugigt hjá ákveðnum sjúklingum. Þessi hækkun þvagsýru í blóði virðist vera skammtaháð og er ekki klínískt marktæk við 6 mg skammt af hydrochlorthiazídi. Auk þess getur enalapril aukið útskilnað þvagsýru og þannig dregið úr áhrifum hydrochlorthiazíds til hækkunar þvagsýru í blóði.

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

Tíazíð (þ.m.t. hydrochlorthiazid) geta valdið truflun á vökva- eða blóðsaltajafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun og blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar).

Viðvörunarteikn um truflun á vökva- og blóðsaltajafnvægi eru munnþurrkur, þorsti, máttleysi, syfja, eirðarleysi, vöðvaverkir eða krampar, þreyta í vöðvum, lágþrýstingur, þvagþurrð, hraðtaktur og meltingartruflanir, s.s. ógleði og uppköst.

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

Hjá sjúklingum með bjúg getur blóðnatríumlækkun komið fram ef heitt er í veðri. Klóríðskortur er venjulega vægur og krefst yfirleitt ekki meðferðar.

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið skammvinnri hækkun á kalsíum í sermi, einnig þó ekki sé til staðar þekkt truflun á efnaskiptum kalsíums. Greinanleg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi kalkkirtla. Hætta skal notkun tíazíða áður en próf eru gerð til að kanna starfsemi kalkkirtla.

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

#### *Lyfjapróf*

Hydrochlorthiazid innihald þessa lyfs getur valdið jákvæðri niðurstöðu á lyfjaprófi.

#### *Ofnæmi*

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram hjá sjúklingum, með eða án sögu um ofnæmi eða astma, sem fá tíazíð. Hætta á versnun eða virkjun rauðra úlfa (systemic lupus erythematosus) hefur komið fram við notkun tíazíða.

## Börn

Öryggi og verkun hefur ekki verið staðfest hjá börnum.

## Aldraðir

Í klínískum rannsóknum var öryggi og þolanleiki enalapril maleats og hydrochlorthiazids svipað hjá öldruðum og hjá yngri sjúklingum með háþrýsting.

## Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

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

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hydrochlorthiazid 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 hydrochlorthiazids getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

## Bráð öndunarfæraeitrun (acute respiratory toxicity)

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um verulega, bráða öndunarfæraeitrun, þ.m.t. brátt andnaðarheilkenni (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 andnaðarheilkenni á að hætta notkun Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hydrochlorothiazid ef þeir hafa áður fengið brátt andnaðarheilkenni eftir töku hydrochlorothiazids.

## Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og síðkomin þrönghornsgláka (secondary angle-closure glaucoma)

Súlfónamíð eða súlfónamíð afleiður geta valdið sérkennilegum viðbrögðum (idiosyncratic reaction) sem leiða til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, skammvinnri nærsýni og bráðri þrönghornsgláku. Einkennin eru m.a. bráð skerðing á sjónskerpu eða verkur í auga og koma þau yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða nokkurra vikna frá því meðferð með lyfinu er hafin. Ómeðhöndluð, bráð þrönghornsgláka getur leitt til varanlegrar sjónskerðingar. Aðal meðferðin er að stöðva notkun lyfsins eins fljótt og hægt er. Nauðsynlegt getur verið að grípa fljótt inn í með lyfjameðferð eða skurðaðgerð ef ekki næst stjórn á augnþrýstingnum. Áhættuþættir bráðrar þrönghornsgláku geta m.a. verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíði eða penicillíni.

Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er sem næst natríumlaust.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Enalapril maleat - hydrochlorthiazid

#### *Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf*

Viðbótaráhrif geta komið fram þegar Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka er notað ásamt annarri blóðþrýstingslækkandi meðferð. Samhliða notkun með nitroglycerini og öðrum nítrötum eða öðrum æðavíkkandi lyfjum getur lækkað blóðþrýsting enn frekar.

### *Lithium*

Tilkynnt hefur verið um afturkræfa hækkun á þéttni lithíums í sermi og eiturverkun við samhliða gjöf lithíums og ACE-hemla. Samhliða notkun tíazíð þvagræsilyfja getur aukið þéttni lithíums enn frekar og aukið hættu á eiturverkun lithíums af völdum ACE-hemla.

Notkun lithíums er ekki ráðlögð, en ef samsetningin reynist nauðsynleg skal hafa náið eftirlit með þéttni lithíums í sermi (sjá kafla 4.4).

### *Bólgueyðandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID)*

Langvarandi gjöf bólgueyðandi gigtarlyfja getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi verkun ACE-hemla eða getur minnkað þvagræsandi, natríumræsandi og blóðþrýstingslækkandi verkun þvagræsilyfja. Bólgueyðandi gigtarlyf (þ.m.t. COX-2 hemlar) og ACE-hemlar geta haft viðbótarverkun á aukningu 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 (s.s. hjá öldruðum eða sjúklingum með vökvaskort, þ.m.t. þeim sem eru í meðferð með þvagræsilyfjum).

### **Enalapril maleat**

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum á samhliða notkun ACE-hemla, angíótensín II blokka eða aliskirens, hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu tengist hærri tíðni aukaverkana eins og lágþrýstingi, blóðkalíumhækkun og skertri nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráð nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hefur áhrif á renín-angíótensín-aldósterón kerfið (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

### *Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppbót eða saltlíki sem innihalda kalíum*

Þó kalíum í sermi haldist venjulega innan eðlilegra marka getur blóðkalíumhækkun komið fram hjá sumum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með enalapríli. Kalíumsparandi þvagræsilyf (t.d. spironolacton, triamteren eða amilorid), kalíumuppbót eða saltlíki sem innihalda kalíum geta valdið marktækri hækkun á kalíumi í sermi. Gæta skal varúðar þegar enalapril er gefið samtímis öðrum lyfjum sem auka kalíum í sermi, eins og trimethoprim eða co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), þar sem þekkt er að trimethoprim verkar sem kalíumsparandi þvagræsilyf eins og amilorid. Því er ekki ráðlagt að nota enalapril ásamt framangreindum lyfjum. Ef þörf er talin á að gefa slík lyf/sölt samhliða vegna blóðkalíumlækkunar skal gera það með varúð og gera tíðar mælingar á sermisþéttni kalíums (sjá kafla 4.4).

### *Þvagræsilyf (tíazíð eða mikilvirk þvagræsilyf (loop diuretics))*

Fyrri meðferð með stórum skömmtum af þvagræsilyfjum getur valdið vökvaskorti og hættu á lágþrýstingi þegar meðferð með enalapríli er hafin (sjá kafla 4.2 og 4.4). Hægt er að minnka blóðþrýstingslækkandi áhrif með því að hætta notkun þvagræsilyfsins eða með því að auka vatns- og saltainntöku.

### *Þríhringlaga þunglyndislyf/geðrofslyf/svæfingarlyf*

Samhliða notkun ákveðinna svæfingarlyfja, þríhringlaga þunglyndislyfja og geðrofslyfja ásamt ACE-hemlum getur valdið frekari lækkun á blóðþrýstingi (sjá kafla 4.4).

### *Adrenvirk lyf*

Adrenvirk lyf geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi verkun ACE-hemla.

### *Sykursýkislyf*

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

### *Áfengi*

Áfengi eykur blóðþrýstingslækkandi verkun ACE-hemla.

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

Samhliða gjöf enalaprils með acetylsalicylsýru (í blóðþynnandi skömmtum), segavarnarlyfjum og beta-blokkum er örugg.

### *Gull*

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um nítríðviðbrögð (einkenni eru m.a. roði í andliti, ógleði, uppköst og lágþrýstingur) hjá sjúklingum í meðferð með gulli til inndælingar (natríum aurothiomalats) og sem fá samhliða meðferð með ACE-hemli, þ.m.t. enalaprili.

### Lyf sem auka hættu á ofnæmisbjúgi

#### *Sacubitril/valsartan*

Ekki má nota ACE-hemla ásamt sacubitrili/valsartani vegna aukinnar hættu á ofnæmisbjúg (sjá kafla 4.3 og 4.4).

#### *Racecadotril, mTOR-hemlar (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin*

Samhliða notkun ACE-hemla ásamt racecadotrili, mTOR-hemlum (t.d. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptini getur leitt til aukinnar hættu á ofnæmisbjúgi (sjá kafla 4.4).

#### *Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)*

Sjúklingar sem nota co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) samhliða gætu verið í aukinni hættu á að fá blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.4).

#### *Ciclosporin*

Blóðkalíumhækkun getur komið fram við samhliða notkun ACE-hemla og ciclosporins. Ráðlagt er að viðhafa eftirlit með þéttni kalíums í sermi.

#### *Heparin*

Blóðkalíumhækkun getur komið fram við samhliða notkun ACE-hemla og heparins. Ráðlagt er að viðhafa eftirlit með þéttni kalíums í sermi.

### **Hydrochlorthiazid**

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

Tíazíð geta aukið svörun við tubocurarini.

#### *Áfengi, barbitúröt og ópíóíð verkjalyf*

Geta aukið réttstöðulágþrýsting.

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

Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt sykursýkislyfsins (sjá kafla 4.4).

#### *Cholestyramin og colestipol resin*

Frásog hydrochlorthiazids minnkar þegar anjónaskiptaresín eru til staðar.

Stakir skammtar af cholestyramini eða colestipol resinu binda hydrochlorthiazidið og minnka frásog úr meltingarvegi um annars vegar allt að 85% og hins vegar 43%.

#### *Lyf sem valda lengingu á QT-bili (t.d. quinidin, procainamid, amiodaron, sotalol)*

Aukin hætta er á torsades de pointes.

#### *Digitalisglýkósíðar*

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

#### *Barksterar, corticotropin (ACTH)*

Hydrochlorthiazid getur aukið truflun á blóðsaltajafnvægi, einkum blóðkalíumlækkun.

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

Hydrochlorthiazid getur aukið kalíum- og/eða magnesíumtap.

*Æðapregjandi amín (t.d. noradrenalin, adrenalin)*

Áhrif æðapregjandi amína geta verið minnkuð.

*Frumuhemjandi lyf (t.d. cyclophosphamid, fluorouracil, methotrexat)*

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði frumudrepandi lyfja um nýru og aukið beinmergsbælandi áhrif þeirra.

#### 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 síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættu á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki verið afdráttarlaus, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna hættu. Ef áframhaldandi meðferð með ACE-hemlum er ekki talin nauðsynleg hjá konum sem ráðgera að verða þungaðar á að skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð sem hefur staðfest öryggi á meðgöngu. Þegar þungun er staðfest á strax að stöðva meðferð með ACE-hemlum og, ef við á, hefja aðra meðferð. Þekkt er að notkun ACE-hemla á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu getur aukið hættu á fóstureitrun (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsbrestur (oligohydrannios), vansköpun á höfuðkúpu) og nýburaeitrun (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3). Komið hafa fram tilvik af legvatnsþurrð hjá móður, líklega vegna skerðingar á nýrnastarfsemi hjá fóstri, sem getur valdið styttingu á útlimum, aflögun höfuðkúpu og andlitsbeina og vanþroska í lungum.

Hafi ACE-hemill verið notaður frá öðrum þriðjungi meðgöngu, er ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu ráðlögð. Fylgjast skal náið með ungbörnum mæðra sem tekið hafa ACE-hemla, m.t.t. lágþrýstings (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid

Takmörkuð reynsla er af notkun hydrochlorthiazids á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi.

Hydrochlorthiazid fer yfir fylgju. Byggt á lyfjafræðilegum verkunarhætti hydrochlorthiazids getur notkun þess á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu haft áhrif á flæði milli fósturs og fylgju og getur m.a. valdið gulu, truflun á blóðsaltajafnvægi og blóðflagnafæð hjá fóstri eða nýbura.

Vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og blóðþurrð í gegnum fylgju (placental hypoperfusion) skal ekki nota hydrochlorthiazid við bjúg á meðgöngu, háþrýstingi á meðgöngu eða yfirvofandi fæðingarkrampa án þess að það hafi jákvæð áhrif á framgang sjúkdómsins.

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

*Brjóstgjöf*

Enalapril

Takmörkuð gögn um lyfjahvörf sýna fram á mjög lága þéttni í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Þó þessi þéttni virðist ekki hafa klíniska þýðingu, er notkun Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka ekki ráðlögð samhliða brjóstgjöf fyrirbura og á fyrstu vikum eftir fæðingu, vegna fræðilegrar hættu á áhrifum á hjarta, æðar og nýru og vegna skorts á klínískri reynslu.

Ef um eldra ungbarn er að ræða má íhuga notkun Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka hjá konu með barn á brjósti ef meðferðin er nauðsynleg fyrir móðurina og fylgst er með aukaverkunum hjá barninu.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Tíazíð í stórum skömmtum valda mjög aukinni þvagmyndun og geta hamlað mjólkurmyndun. Notkun Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka á meðan á

brjóstagjöf stendur er ekki ráðlögð. Ef Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka er notað á meðan á brjóstagjöf stendur á skammtur að vera eins lítill 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 fyrir (sjá kafla 4.8).

#### 4.8 Aukaverkanir

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Mjög sjaldgæfar ( $(1/10.000$  til  $< 1/1.000)$ )

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

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

- Tíðni ekki þekkt: Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)<sup>1</sup>

*Blóð og eitlar*

- Sjaldgæfar: blóðleysi (þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi og blóðlýsublóðleysi)
- MJög sjaldgæfar: daufryrningafæð, minnkun blóðrauða, minnkuð blóðkornaskil, blóðflagnafæð, kyrningaleyfi, beinmergsbæling, hvítfrumnafæð, blóðfrumnafæð, eitlakvilli, sjálfsmæmissjúkdómar

*Innkirtlar*

- Tíðni ekki þekkt: heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemmaþvaka (SIADH)

*Efnaskipti og næring*

- Algengar: blóðkalíumlækkun, aukning á kólesteróli, aukning á þríglýseríðum, aukning á þvagsýru í blóði
- Sjaldgæfar: blóðsykurslækkun (sjá kafla 4.4), blóðmagnesiumlækkun, þvagsýrugigt
- MJög sjaldgæfar: aukning á blóðsykri
- Koma örsjaldan fyrir: blóðkalsíumhækkun (sjá kafla 4.4)

*Taugakerfi og geðræn vandamál*

- Algengar: höfuðverkur, þunglyndi, yfirlíð, breyting á bragðskyni
- Sjaldgæfar: ringlun, svefnhöfði, svefnleysi, taugaóstyrkur, náladofi, svimi, minnkuð kynhvöt\*
- MJög sjaldgæfar: óeðlilegir draumar, svefntruflanir, lömum (vegna blóðkalíumlækkunar)

*Augu*

- MJög algengar: þokusýn
- Tíðni ekki þekkt: vökvæðing í æðu

*Eyru og vöndarhús*

- Sjaldgæfar: eyrnasúð

*Hjarta og æðakerfi*

- MJög algengar: sundl
- Algengar: lágþrýstingur, réttstöðulágþrýstingur, takttruflanir, hjartaöng, hraðtaktur
- Sjaldgæfar: andlitsroði, hjartsláttarónot, hjartadrep eða heilablóðfall, hugsanlega í framhaldi af alvarlegum lágþrýstingi hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4)
- MJög sjaldgæfar: Raynauds heilkenni

*Öndunarferi, brjósthol og miðmæti*

- Mjög algengar: hósti
- Algengar: mæði
- Sjaldgæfar: nefrennsli, særindi í hálsi og hæsi, berkjukrampi/astmi
- Mjög sjaldgæfar: íferð í lungum, öndunarörðugleikar (þ.m.t. lungnabólga og lungnabjúgur), nefslímubólga, ofnæmslungnablöðrubólga/rauðkyrningasækin lungnabólga
- Koma örsjaldan fyrir: brátt andnauðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4)

#### *Meltingarfæri*

- Mjög algengar: ógleði
- Algengar: niðurgangur, kviðverkur
- Sjaldgæfar: garnastífla, brisbólga, uppköst, meltingartruflanir, hægðatregða, lystarleysi, meltingaróþægindi, munnþurrkur, magasár, vindgangur\*
- Mjög sjaldgæfar: munnbólga/munnangur, tungubólga
- Koma örsjaldan fyrir: ofnæmisbjúgur í þörmum

#### *Lifur og gall*

- Mjög sjaldgæfar: lifrabilun, lifrardrep (getur verið banvæn), lifrabólga – annað hvort í lifrarfrumum eða vegna gallteppu, gula, gallblöðrubólga (einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi gallsteinaveiki)

#### *Húð og undirhúð*

- Algengar: útbrot (exanthema), ofnæmi/ofnæmisbjúgur: tilkynnt hefur verið um ofnæmisbjúg í andliti, útlimum, vörum, tungu, raddböndum og/eða barkakýli (sjá kafla 4.4)
- Sjaldgæfar: svitamyndun, kláði, ofsakláði, hárlos
- Mjög sjaldgæfar: regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni, skinnflagningshúðbólga, eitrunardreplos húðþekju, purpuri, helluroði í húð, roðahúð, blöðrusótt

Greint hefur verið frá samsafni einkenna sem geta falið í sér sum eða öll eftirfarandi einkenni: hita, hálhjúpsbólgu (serositis), æðabólgu, vöðvaverki/vöðvabólgu, liðverki/liðbólgu, jákvætt ANA, hækkað sök, fjölgun rauðkyrninga og fjölgun hvíttra blóðkorna. Útbrot, ljósnæmi eða önnur einkenni frá húð geta komið fyrir.

#### *Stoðkerfi og bandvefur*

- Algengar: vöðvakrampar†
- Sjaldgæfar: liðverkir\*

#### *Nýru og þvagfæri*

- Sjaldgæfar: truflun á nýrnastarfsemi, nýrnabilun, prótínmiga
- Mjög sjaldgæfar: þvagþurrð, millivefsnýrnabólga

#### *Æxlunarfæri og brjóst*

- Sjaldgæfar: getuleysi
- Mjög sjaldgæfar: brjóstastækkun hjá karlmönnum

#### *Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*

- Mjög algengar: þróttleysi
- Algengar: brjóstverkur, þreyta
- Sjaldgæfar: lasleiki, hiti

#### *Rannsóknaniðurstöður*

- Algengar: blóðkalíumhækkun, aukning á kreatíníni í sermi
- Sjaldgæfar: aukið magn þvagefnis í blóði, blóðnatríumlækkun
- Mjög sjaldgæfar: hækkun lifrarensíma, hækkun á bilirúbíni í sermi

\*Þessar aukaverkanir eiga einungis við 12,5 mg og 25 mg skammta af hydrochlorthiazídi.

†Tíðni vöðvakrampa, sem algengir, á við þegar skammtur hydrochlorthiazíds er 12,5 mg og 25 mg,

aftur á móti er tíðni aukaverkunarinnar sjaldgæf þegar skammtur hydrochlorthiazids er 6 mg.

<sup>1</sup> Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorthiazids 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 Ofskömmtnun**

### **Enalapril maleat + hydrochlorthiazid**

Engar sértækar upplýsingar eru fyrirliggjandi um meðferð vegna ofskömmtnunar Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka.

#### Einkenni

Meðferð er einkennabundin stuðningsmeðferð. Hætta skal meðferð með Enalapril-Hydrochlorthiazid Krka og hafa náð eftirlit með sjúklingnum. Ráðlaðar ráðstafanir fela í sér að framkalla uppköst ef stutt er síðan lyfið var tekið inn og leiðréttá vökvaskort, blóðsaltajafnvægi og lágþrýsting skal meðhöndla með viðeigandi hætti.

### **Enalapril maleat**

#### Einkenni

Algengustu teikn sem tilkynnt hefur verið um við ofskömmtnun til þessa eru lágþrýstingur, sem kemur fram um 6 klst. eftir inntöku taflnanna, samhliða blokkun renín-angiótensínkerfisins og móki. Einkenni sem tengjast ofskömmtnun ACE-hemla eru m.a. lost, truflun á blóðsaltajafnvægi, nýrnabilun, oföndun, hraðtaktur, hjartsláttarónot, hægs láttur, sundl, kvíði og hósti. Eftir inntöku 300 mg og 440 mg af enaprilil hefur verið tilkynnt um þéttni enaprilis í sermi sem var annars vegar 100 sinnum og hins vegar 200 sinnum meiri en þéttni við notkun ráðlagðra skammta, talið í sömu röð.

#### Meðhöndlun

Ráðlögð meðferð við ofskömmtnun er gjöf ísótónískrar natríumklóríð lausnar með innrennsli í bláæð. Ef blóðþrýstingsfall verður skal leggja sjúkling í læsta hliðarlegu. Gjöf angiótensín II og/eða katekolamína með innrennsli í bláæð getur verið hjálpleg, ef hún er fyrir hendi. Ef skammur tími er liðinn frá inntöku skal leitast við að fjarlægja enalapril maleat (t.d. framkalla uppköst, magaskolun, gjöf lyfjakola og natríum súlfats). Hægt er að fjarlægja enaprilat úr blóðrás með blóðskilun (sjá kafla 4.4). Gangráður getur verið nauðsynlegur ef um er að ræða hægtakt sem ekki svarar meðferð. Hafa skal samfelld eftirlit með lífsmörkum og þéttni salta og kreatínins í sermi.

### **Hydrochlorthiazid**

#### Einkenni

Algengustu teikn og einkenni ofskömmtnunar sem sést hafa eru þau sem koma fram vegna útskilnaðar blóðsalta (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðlækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna öflugrar þvagræsingar. Ef digitalis hefur einnig verið gefið, getur blóðkalíumlækkun aukið hjartsláttartruflanir.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: ACE-hemlar og þvagræsilyf, ATC-flokkur: C09B A02

## Enalapril maleat

### Lyfhrif

Enalapril, sem gefið er sjúklingum með háþrýsting, lækkar bæði blóðþrýsting í útafliggjandi og standandi stöðu en eykur hjartslátt ekki marktækt.

Réttstöðuþrýstingsfall með einkennum kemur sjaldan fyrir. Sumir sjúklingar þurfa meðferð í nokkrar vikur áður en réttum blóðþrýstingi er náð. Snöggleg stöðvun meðferðar með enalapriili hefur ekki verið tengd hraðri blóðþrýstingshækkun.

Virk hömlun á ACE næst venjulega 2 - 4 klst. eftir inntöku á stökum skammti af enalapriili. Blóðþrýstingslækkandi áhrif sáust yfirleitt eftir 1 klst. og mesta lækkun blóðþrýstings kom fram 4 - 6 klst. eftir inntöku. Lengd verkunar fer eftir skammtastærð en sýnt hefur verið að við ráðlagða skammta vara blóðþrýstingslækkandi áhrif og áhrif á blóðflæði í a.m.k. 24 klst.

### Klínísk verkun og öryggi

Í rannsóknum á blóðflæði hjá sjúklingum með háþrýsting (essential hypertension) fylgdi lækkun á blóðþrýstingi minnkað viðnám í útslagæðum með auknum afköstum hjarta en litlum eða engum breytingum á hjartslætti. Eftir gjöf enalapriils jókst blóðflæði um nýru en gauklasiunarhraði var óbreyttur. Ekki kom fram minnkaður útskilnaður natríums eða vatns. Hjá sjúklingum með lítinn gauklasiunarhraða fyrir meðferð kom hins vegar venjulega fram aukinn hraði.

Meðferð með enalapriili hefur verið tengd jákvæðum áhrifum á lípópróteinbrot í plasma og gagnlegum eða hlutlausum áhrifum á kólesterólgildi.

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 rannsökuð samtímis notkun ACE-hemils og angíótensín blokka. ONTARGET var rannsókn gerð á sjúklingum með sögu um hjarta- eða heilaeðasjúkdóm eða sykursýki af tegund 2 með líffæraskemmdum.

VA NEPHRON-D var rannsókn á sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engin marktæk jákvæð áhrif á útkomu á nýru og/eða hjarta- eða æðakerfi né dánartíðni en tíðni blóðkalíumhækkunar, bráðs nýrnaskaða og/eða lágþrýstings var aukin í samanburði við meðferð með einu lyfi. Þessar niðurstöður eiga einnig við um aðra ACE-hemla og angíótensín blokka, þar sem þeir hafa svipuð lyfhrif.

ACE-hemla og angíótensín blokka á því ekki að nota samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var rannsókn hönnuð til að kanna ávinning þess að bæta aliskireni við venjulega meðferð með ACE-hemli eða angíótensín blokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða bæði. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Tíðni dauðsfalla vegna hjarta- og æðasjúkdóma og slags var hærri í aliskiren hópnum en í lyfleysu hópnum og það var oftast tilkynnt um aukaverkanir og alvarlegar aukaverkanir sem fylgst var sérstaklega með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og truflun á nýrnastarfsemi) heldur en í lyfleysu hópnum.

### Hydrochlorthiazid

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorthiazids 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 hydrochlorthiazids ( $\geq 50.000$  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 hydrochlorthiazidi: 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).

## **Enalapril maleat + hydrochlorthiazid**

### Klínísk verkun og öryggi

Í klínískum rannsóknum sást að umfang blóðþrýstingslækkunarinnar var meira þegar enalapril maleat og hydrochlorthiazid voru gefin saman en þegar lyfin voru gefin ein sér. Til viðbótar varði blóðþrýstingslækkunin í a.m.k. 24 klst.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### **Enalapril maleat**

#### Frásog

Eftir inntöku frásogast enalapril maleat hratt og hámarksþéttni enalaprils í sermi næst innan 1 klst. Byggt á endurheimt í þvagi, er magn þess enalaprils sem frásogast eftir inntöku enalapril maleats, u.þ.b 60%.

Frásog enalaprils eftir inntöku er hratt og að miklu leyti vatnsrofið í enalaprilat, sem er öflugur ACE-hemill. Hámarksþéttni enalaprilats í sermi næst u.þ.b. 3-4 klst. eftir inntöku enalapril maleats. Fæða í meltingarvegi hefur ekki áhrif á frásog enalapril maleats. Umfang frásogs og vatnsrofs enalaprils er svipað fyrir mismunandi skammta innan ráðlags skammtabils.

#### Umbrot

Engin teikn eru um önnur mikilvæg umbrot enalaprils en vatnsrof þess í enalaprilat.

#### Brotthvarf

Enalapril er aðallega skilið út um nýru. Meginþættirnir í þvagi eru enalaprilat, sem er u.þ.b. 40% af skammtinum, og óbreytt enalapril. Engin teikn eru um önnur mikilvæg umbrot enalaprils en vatnsrof þess í enalaprilat. Eftir endurtekna skammta er virkur helmingunartími enalaprils (eftir uppsöfnun) 11 klst.

#### Brjóstgjöf

Eftir að fimm konur fengu stakan 20 mg skammt til inntöku eftir barnsburð, var hámarksgildi enalaprils í mjólk að meðaltali 1,7 µg/l (á bilinu 0,54 til 5,9 µg/l) 4-6 klst. eftir inntöku. Hámarksþéttni enalaprilats var að meðaltali 7 µg/l (á bilinu 1,2 til 2,3 µg/l), hámarkið kom fram á breytilegum tíma yfir sólarhringinn. Með því að nota upplýsingar um hámarksgildi í mjólk er áætlað að brjóstmylkingur, sem eingöngu nærir á móðurmjólk, fái að hámarki u.þ.b. 0,16% af skammti móður, leiðrétt fyrir líkamsþyngd. Hjá konu sem tekið hafði inn 10 mg af enapril daglega í 11 mánuði, var hámarksgildi enalaprils í mjólk 2 µg/l 4 klst. eftir inntöku og hámarksgildi enalaprilats 0,75 µg/l um 9 klst. eftir inntöku. Heildarmagn enalaprils og enalaprilats sem mældist í mjólk á sólarhring var annars vegar 1,44 µg/l og hins vegar 0,63 µg/l. Enalaprilat var ekki mælanlegt (<0,2 µg/l) í brjóstamjólk 4 klst. eftir stakan 5 mg skammt af enapril hjá einni móður og 10 mg skammt hjá tveimur mæðrum, gildi enalaprils var ekki ákvarðað.

## **Hydrochlorthiazid**

#### Umbrot

Hydrochlorthiazid er ekki umbrotið en er skilið hratt út um nýru.

#### Dreifing

Hydrochlorthiazid fer yfir fylgju en ekki yfir blóð-heila þröskuld.

### Brotthvarf

Þegar fylgst er með plasmagildi í a.m.k. 24 klst. er helmingunartíminn í plasma breytilegur á bilinu 5,6 til 14,8 klst. Eftir inntöku er a.m.k. 61% af skammtinum skilinn út óbreyttur á 24 klst. Hydrochlorthiazid fer yfir fylgju en ekki yfir blóð-heila þröskuld.

### Enalapril maleat + hydrochlorthiazid

Endurteknir skammtar af enalapril maleati og hydrochlorthiazidi, sem teknir eru á sama tíma, hafa aðeins óveruleg áhrif á aðgengi efnanna tveggja. Samsetta taflan er líffræðilega jafngild samtímis gjöf innihaldsefnanna tveggja.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Enalapril maleat

Öryggi enalaprils hefur verið prófað ítarlega í rannsóknum á músum, rottum, hundum og öpum. Efnið hefur litla bráða eiturverkun. 50% drápssskammtur (LD<sub>50</sub>) eftir inntöku hjá músum og rottum er u.þ.b. 2.000 mg/kg. Bráðarannsóknir með músum sem voru ýmist ekki fastandi eða fastandi, hafa sýnt sömu einkenni um verkun efnisins að þeirri staðreynd undanskilinni að mýsnaðir sem ekki voru fastandi drápu almenn síðar. Hundar drápu 3 eða 4 dögum eftir stakan 200 mg skammt til inntöku, á meðan ekki sáust skýr áhrif eftir staka skammta sem voru 100 mg/kg á meðan á 2 vikna athugunartímabili stóð.

Rottur fengu 10, 30 og 90 mg/kg/dag í allt að 1 ár. Lítillega minnkuð þyngdaraukning varð hjá öllum skammtahópum. Í þessum rannsóknum jókst þvagefni í sermi hjá rottum í hópnum sem fengu skammta sem voru 30 og 90 mg/kg/dag. Hins vegar sáust enga vefjabreytingar í nýrum. Í hópnum sem fékk stærsta skammtinn sáust svolitlar breytingar á söltum eins og aukning á kalíumi í sermi, og lítileg minnkun á natríumi í sermi og klóríði í sermi kom fram við skammta sem voru allt niður í 10 mg/kg. Minniháttar aukning á meðalþyngd nýra og minnkuð meðalþyngd hjarta kom fram í öllum skammtahópum í 3 mánaða rannsókn, en þessar breytingar fundust ekki í 1 árs rannsókninni.

Engar lyfjatengdar breytingar sáust í vefjum hjá rottum. Mismunur á þyngd líffæra er talinn tengjast breytingu á starfsemi þeirra. Hjá rottum sem fengu 90 mg/kg/dag og fengu lífeðlisfræðilega saltlausn í stað kranavatns í 1 mánuð, sást hvorki minnkuð þyngdaraukning né aukning á gildum þvagefnis í sermi, sem sást í dýrum sem fengu 90 mg/kg/dag og kranavatn.

Mikil aukning á eiturverkun sást hjá rottum sem fengu saltsnautt fóður (90 mg/kg/dag). Þetta sást á dauða, þyngdartapi, verulegri hækkun á gildi þvagefnis í sermi, aukningu á kreatíníni og natríumi og rýrnun á nýrnapiplum og minniháttar minnkun á klóríði í sermi.

Mikilvæg teikn um eiturverkun hjá hundum sem fengu skammta sem voru 30 mg/kg/dag eða stærri, tengdust breytingum á nýrnastarfsemi og leiddu til dauða. Þessar breytingar fólu í sér rýrnun á nýrnapiplum, hækkun á gildi þvagefnis í sermi og á glúkósagildi og minnkun á klóríði í sermi. Við skammt sem var 90 mg/kg, sem er mjög eitruður skammtur hjá hundum, sást aukning á virkni SGOT og SGPT og/eða alkalískum fosfatasa. Mjög litlar breytingar á lifrarfitum og örlítið til smávægilegt drep í lifrarfrumum. Engar lyfjatengdar breytingar sáust hjá hundum sem fengu 15 mg/kg/dag í 1 ár.

Lífeðlisfræðileg saltlausn sem gefin var með slöngu (25 mg/kg tvisvar á dag) hjá hundum sem fengu skammt sem var 60 mg/kg/dag til inntöku, leiddi til marktækrar aukningar á eiturverkun samanborið við hjá hundum sem ekki fengu lífeðlisfræðilega saltlausn.

Engar lyfjatengdar breytingar sáust í öpum sem fengu 30 mg/kg/dag í 1 mánuð.

Byggt á framangreindum rannsóknum virðist eiturverkun enalaprils aðallega tengjast lyfjafræðilegri verkun. Nákvæmur verkunarháttur eiturverkunarinnar, rýrnun á nýrnapiplum, er ekki þekktur. Hins vegar er gert ráð fyrir að þetta sé vegna langvarandi lágþrýstings. Sýnt hefur verið fram á að saltvatnsuppbót geri eiturverkun enalaprils verri og auki háþrýstingslækkandi verkun. Þetta styður kenninguna um að þetta sé vegna lágþrýstingsvaldandi verkunar og sé ekki bein eiturverkun af völdum enalaprilats á frumum í nýrnapiplum. Mögulegt hlutverk lágþrýstings sem ástæða eiturverkunarinnar er

einnig stutt af þeirri staðreynd að aukin háþrýstingslækkandi verkun sést þegar samsetning enalaprils og hydrochlorthiazids er notuð samhliða sem leiðir til aukinnar eiturverkunar. Nýrnaskemmdir komu ekki fram í rottum sem fengu 90 mg/kg/dag í 2 ár. Í hundum, sem eru næmari tegund, sáust engar lyfjatengdar breytingar þegar 15 mg/kg/dag voru gefin í 1 ár. Þetta sýnir fram á fullnægjandi öryggismörk.

Rannsóknir til að meta vansköpunarvaldandi eiginleika var gerð í rottum og kanínum og áhrif á æxlun og þroska eftir got hefur verið rannsökuð í rottum.

Gjöf enalaprils hjá ungafullum rottum í skömmtum allt að 1.200 mg/kg/dag (2.000 sinnum hámarksskammtur hjá mönnum) frá 6. degi meðgöngutímans til og með degi 17, leiddi ekki í ljós nein sannindamerki um fósturdauða eða vansköpunarvaldandi áhrif. Minnkun á meðalþyngd fóstura sást við 1.200 mg/kg/dag en kom ekki fyrir við þennan skammt ef móðurdýrið fékk lífeðlisfræðilega saltlausn í stað kranavatns á meðan á skammtímabilinu stóð. Engin áhrif sáust á meðalþyngd fóstura með skömmtum allt að 120 mg/kg/dag þegar saltvatnsuppbót var ekki gefin. Minnkuð þyngdaraukning hjá móðurdýri á skömmunartímabilinu kom fram við skammta allt niður í 12 mg/kg/dag. Þetta kom ekki fram í rottum sem fengu saltvatnsuppbót og skammta allt að 1.200 mg/kg/dag. Saltvatnsuppbót sem gefin var rottum í hópnum sem fékk 1.200 mg/kg/dag kom einnig í veg fyrir aukningu á gildi þvagefnis í sermi, sem kom fram við skammta allt niður í 100 mg/kg/dag (hópur sem fékk minnstan skammt) hjá rottum sem ekki fengu uppbót. Saltvatnsuppbót hamlaði aukningu á kalíumi í sermi einungis að hluta. Í rottum sem fengu saltvatnsuppbót, var kalíum í sermi aukið í hópnum sem fékk skammt sem var 200 mg/kg/dag, en ekki í hópnum sem fékk skammt sem var 100 mg/kg/dag.

Enalapril gefið í skömmtum allt að 30 mg/kg/dag (50 sinnum hámarksskammtur hjá mönnum) frá 6. degi meðgöngutímans til dags 18, var ekki vansköpunarvaldandi hjá rottum sem fengu saltvatnsuppbót. Við þennan skammt sást eiturverkun á bæði móðurdýr og fóstur. Ekki sást eiturverkun á móðurdýr eða fóstur við skammta sem voru 3 og 10 mg/kg/dag hjá rottum sem fengu saltvatnsuppbót.

Engin skaðleg áhrif á æxlun sáust hjá karl- og kvenrottum sem meðhöndlaðar voru með 10 til 90 mg/kg/dag.

*In vitro* Coombs próf með enalaprili og virka umbrotsefni þess (enalaprilat) sýndi ekki jákvæða Coombs svörun í þeim styrkleikum sem prófaðir voru (sem olli ekki beinu niðurbroti rauðkorna).

Hvorki enalapril, enalaprilat né enalapril í samsetningu með hydrochlorthiazidi sýndi eiturverkun á erfðaeefni á Ames prófi, með eða án virkjunar efnaskipta.

Auk þess sýndi enalapril ekki eiturverkun á erfðaeefni í eftirfarandi rannsóknum: Rec-próf (Rec-Assay), gagnstætt stökkbreytingapróf með *E.coli* (Reverse Mutation Assay with *E.coli*), víxlrannsóknir á systurlitningum með spendýrafrumu, smákjarnapróf í mús, litningarannsókn á beinmerg músa.

Engin sannindamerki voru um krabbameinsvaldandi áhrif þegar enalapril var gefið rottum í 106 vikur í skömmtum allt að 90 mg/kg/dag (150-faldur hámarks dagskammtur hjá mönnum).

Engin krabbameinsvaldandi áhrif sáust þegar enalapril var gefið karl- og kvenmúsum í skömmtum allt að 90 og 180 mg/kg/dag, talið í sömu röð (150- og 300-faldur hámarks dagskammtur hjá mönnum, talið í sömu röð) í 94 vikur.

### **Hydrochlorthiazid**

Í rannsóknum á bráðri og langvarandi eiturverkun reyndist hydrochlorthiazid hafa tiltölulega litla eiturverkun. Í dýraránnsóknum á bráðri eiturverkun í músum var 50% drápsskammtur (LD<sub>50</sub>) stærri en 10.000 mg/kg eftir gjöf um munn og 884 mg/kg við gjöf í bláæð. Hjá rottum var bráður 50% drápsskammtur (LD<sub>50</sub>) stærri en 10.000 mg/kg eftir gjöf um munn og 3.130 mg/kg við gjöf í kviðarhol. Hjá kanínum var bráður 50% drápsskammtur (LD<sub>50</sub>) 461 mg/kg og u.þ.b. 1.000 mg/kg hjá hundum. Hundar þoldu a.m.k. 2.000 mg/kg gefin með inntöku án teikna um eiturverkun.

Rannsóknir á hægbráðri eiturverkun eftir inntöku hjá rottum með skömmtum 500, 1.000 og 2.000 mg/kg/dag, gefið 5 daga í viku í 3 vikur sýndu engin teikn um aukaverkanir. Engin teikn voru um aukaverkanir hjá öðrum dýrum. Hundar sem fengu skammta sem voru 250, 500 og 1.000 mg/kg, 7 daga í viku í 8 vikur sýndu engin augsa teikn um aukaverkanir að undanskildri truflun á blóðsöltum.

Rannsóknir á langvarandi eiturverkun eftir inntöku hjá rottum með skömmtum sem voru allt að 2.000 mg/kg/dag, 5 daga í viku í 26 vikur sýndu engin teikn um aukaverkanir og engar lyfjatengdar breytingar sást við krufningu. Hjá hundum voru gefnir skammtar til inntöku sem voru 0, 125, 250 mg/kg/dag, 5 daga í viku í 26 vikur, 500 mg/kg/dag í 7 vikur, 11 vikur án meðferðar og síðan 500 mg/kg/dag 7 daga í viku í 8 vikur. Smávægileg minnkun á kalíumi í plasma og lítið magn af gulu kristölluðu útfalli í blöðru hjá 2 af 12 hundum fundust við augsa skoðun. Engar lyfjatengdar breytingar sást í vefjafræðilegum rannsóknum.

Hydrochlorthiazid hefur verið gefið rottum í rannsókn á tveimur gotum (two-litter), músum í rannsókn á tveimur kynslóðum (two-generation) og kanínum í rannsókn á meðgöngu. Engin sannindamerki um vansköpunarvaldandi áhrif hydrochlorthiazids sást í neinni þessara rannsókna. Eftir afvenslun og fullan þroska sýndu afkvæmi engin sannindamerki um aukaverkanir í tengslum við meðferð.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif, framköllun stökkbreytinga, skerðing á frjósemi

Tveggja ára rannsóknir með fæðun hjá músum og rottum leiddi ekki ljós nein sannindamerki um krabbameinsvaldandi áhrif hydrochlorthiazids hjá kvenmúsam (í skömmun allt að 600 mg/kg/dag) eða hjá karl- og kvenrottum (í skömmtum allt að 100 mg/kg/dag). Í rannsókninni fundust þó tvíærð sannindamerki um krabbameinsvaldandi áhrif í lifrarfrumum hjá karlmúsam.

Hydrochlorthiazid sýndi ekki eiturverkun á erfðaeftir *in vitro* í Ames stökkbreytingarprófi í *salmonella typhimurium* stofnum TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, og TA 1538 og í prófum á litningabreytingum í eggjastokkafrumum úr kínverskum hómstrum (Chinese Hamster Ovary (CHO) test), eða *in vivo* í prófum sem notuðu litninga úr kímfrumum músa, litninga úr beinmerg kínveskra hamstra, og víkjandi kyntengda, banvæna drosophilagenið. Jákvæðar rannsóknarniðurstöður fengust aðeins í *in vitro* víxlun á systurlitningum í CHO frumum (litningaskemmandi) og í prófum á eitlaæxlisfrumum úr músam (stökkbreytingavaldandi), með hydrochlorthiazidi í þéttni frá 43 til 1.300 µ/ml, og í *Aspergillus nidulans* prófum án aðskilnaðar (non-disjunction) í ótilgreindri þéttni.

Hydrochlorthiazid hafði engin skaðleg áhrif á frjósemi hjá músum og rottum af báðum kynjum, í rannsóknum þar sem þessar tegundir voru útsettar fyrir skömmtum allt að 100 og 4 mg/kg í fæðri, talið í sömu röð, fyrir getnað og á meðan á meðgöngutímabili stóð.

#### Enalapril maleat + hydrochlorthiazid

Þegar enalapril var gefið músam með inntöku 1 klst. á undan hydrochlorthiazidi, minnkaði bráður 50% dráppsskammtur (LD<sub>50</sub>) hydrochlorthiazids þegar það var gefið í kviðarhol. Hins vegar var þessi breyting lítil og hafði enga klíniska þýðingu fyrir skammta. Engin áhrif vegna bráðrar eiturverkunar enalaprils sást í músam sem á undan höfðu fengið hydrochlorthiazid um munn.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumvetniskarbónat  
Laktósa einhýdrat  
Maíssterkja  
Forthleypt sterkja  
Talkúm  
Magnesíum sterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnupakkningar í öskju.

Pakkningastærðir: 28, 30, 98, 100, 110 og 120 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slóvenía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/19/035/01

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. apríl 2019.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

17. desember 2025.