

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enalapril Comp STADA 20 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 20 mg enalaprilmaleat och 12,5 mg hydroklortiazid

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 122,16 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita, runda, platta tabletter med fasade kanter och brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertoni som inte kan behandlas adekvat med enbart en ACE-hämmare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är 1 tablett dagligen.

Diuretikabehandlade patienter

Symtomatisk hypotension kan uppstå efter en initialdos av Enalapril Comp Stada. Detta är vanligare hos patienter som har volym- eller saltbrist som ett resultat av tidigare diuretisk terapi.

Diuretikabehandlingen bör avslutas 2–3 dagar före insättande av Enalapril Comp Stada (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Eftersom startdosen enalapril för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance >30 ml/min till <80 ml/min) är 5 – 10 mg, rekommenderas inte Enalapril Comp Stada som initialterapi för dessa patienter. (Se avsnitt 4.4). Enalapril Comp Stada är kontraindicerat för patienter som har ett kreatininclearance ≤30 ml/min.

Pediatrisk population

Enalapril Comp Stada rekommenderas inte till barn under 18 år eftersom data avseende säkerhet och effekt saknas.

Administreringsätt:

Oral användning

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min).
- Anuri.
- Anamnes på angioneurotiskt ödem associerat med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Överkänslighet mot sulfonamid-derivat.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Allvarlig leverinsufficiens.
- Samtidig användning av Enalapril Comp Stada och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan på grund av ökad risk för angioödem. Behandling med Enalapril Comp Stada får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan, en produkt som innehåller neprilysinhämmare (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Enalaprilmaleat-hydroklortiazid

Hypotension och elektrolytvätskerubbningar

Symtomatisk hypotension ses sällan hos patienter med okomplicerad hypertoni. Hos hypertensiva patienter som får enalaprilmaleat/hydroklortiazid 20 mg/12,5 mg, uppträder hypotension mer troligt om patienten har varit uttorkad t.ex. på grund av diuretikabehandling, saltrestriktion i dieten, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Regelbunden bestämning av serumelektrolyter bör göras vid lämpliga intervall hos dessa patienter. Särskild uppmärksamhet ska ges till patienter med ischemisk kardiovaskulär sjukdom hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan resultera i en hjärtinfarkt eller stroke. Hos hypertoni-patienter med hjärtsvikt, med eller utan associerad njurinsufficiens har symtomatisk hypotension observerats.

Om hypotension inträffar ska patienten placeras i liggande ställning och, om nödvändigt, ges intravenös infusion av koksaltlösning. Ett övergående blodtrycksfall är inte en kontraindikation till fortsatt behandling, vilka kan ges vanligen utan problem när blodtrycket har ökat efter volymexpansion.

Nedsatt njurfunktion

Enalaprilmaleat/hydroklortiazid 20 mg/12,5 mg ska inte ges till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min och > 30 ml/min) förrän justering av enalaprildosen har visat ett behov på dosen som finns i denna beredning (se avsnitt 4.2).

Vissa hypertoni-patienter utan känd tidigare njursjukdom har utvecklat förhöjt blodurea och kreatinin när enalapril har getts samtidigt med diuretika (se Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.4). Om detta uppträder ska behandlingen med enalaprilmaleat/hydroklortiazid 20 mg/12,5 mg avbrytas. Situationen bör medföra misstanke om underliggande njurartärstenos (se Enalaprilmaleat, Renovaskulär hypertoni i avsnitt 4.4).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Hyperkalemi

Kombinationen enalapril och en lågdos diuretika kan inte utesluta risken för att hyperkalemi ska uppstå (se Enalaprilmaleat, Hyperkalemi i avsnitt 4.4).

Litium

Kombinationen litium med enalapril och diuretika rekommenderas vanligtvis inte (se avsnitt 4.5)

Laktos

Enalapril Comp Stada tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. i huvudsak ”natriumfritt”.

Enalaprilmaleat

Aortastenosis/hypertrofisk kardiomyopati

Som med alla vasodilaterare bör ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med obstruktion i utflödet från vänster kammare och undvikas i fall av kardiogen chock och hemodynamiskt signifikant obstruktion.

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har rapporterats i samband med enalaprilbehandling, huvudsakligen hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inkluderande njurartärstenos. Om njursvikten snabbt upptäcks och behandlas adekvat är njursvikt i samband med enalapril-behandling vanligtvis reversibel (se avsnitt 4.2 och Enalaprilmaleat-Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.4).

Renovaskulär hypertension

Det finns en ökad risk för hypotension och nedsatt njurfunktion när patienter med bilateral njurartärstenos eller artärstenos till endast en fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Förlust av njurfunktion kan uppkomma med endast små förändringar i serumkreatinin. Hos dessa patienter ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning och monitorering av njurfunktionen.

Njurtransplantation

Erfarenhet saknas angående administrering av enalapril till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Behandling med enalapril rekommenderas därför inte.

Hemodialyspatienter

Användning av enalapril är inte indicerat hos patienter som behöver dialys vid njursvikt. Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialysbehandlats med högpermeabla membran (t.ex. AN69®) och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör det övervägas att använda en annan typ av dialysmembran eller en annan klass av antihypertensivt läkemedel.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som startar med kolestatisk gulsot eller hepatit och utvecklas vidare till fulminant levernekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller kraftigt förhöjda leverenzymmer skall avsluta behandlingen med ACE-hämmare och erhålla lämplig medicinsk uppföljning (se Hydroklortiazid, Leversjukdom i avsnitt 4.4).

Neutropeni/Agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som fått ACE-hämmare. Risken för neutropeni är liten hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplikationer. Enalapril ska användas med extrem försiktighet till patienter med kollagen vaskulär sjukdom, immunsuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid eller som har en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om det redan finns en befintlig nedsatt njurfunktion. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i vissa fall inte har svarat på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril används till dessa patienter rekommenderas regelbundna mätningar av vita blodkroppar och patienten skall instrueras om att rapportera varje tecken på infektion.

Hyperkalemi

Förhöjningar av serumkalium har observerats hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion, ålder (>70 år), diabetes mellitus, samtida händelser – särskilt dehydrering, akut hjärtinsufficiens, metabol acidosis och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), heparin trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

Hyperkalemi kan ge allvarliga, ibland dödliga, arytmier.

Hypoglykemi

Diabetespatienter som behandlas med orala antidiabetika eller insulin och som påbörjar en behandling med ACE-hämmare ska instrueras att noggrant kontrollera för hypoglykemi, särskilt under den första månaden med kombinerad användning (se Hydroklortiazid, Metabola och endokrina effekter i avsnitt 4.4 och 4.5).

Överkänslighet/ angioödem

Angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare inklusive enalaprilmaleat. Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall skall enalaprilmaleat/hydroklortiazid 20 mg/12,5 mg genast sättas ut och lämplig behandling och övervakning inledas, för att säkerställa att symtomen har upphört helt innan patienten skrivs ut. Även i de fall där svullnaden endast är begränsad till tungan, utan andningspåverkan, kan patienten behöva förlängd observation då behandling med antihistaminer och kortikosteroider inte alltid är tillräckligt.

I väldigt sällsynta fall har dödsfall rapporterats på grund av angioödem i samband med strupödem eller tungödem. Patienter med påverkan på tunga, glottis eller struphuvud kommer troligtvis att uppleva luftvägsobstruktion, särskilt de med en anamnes med luftvägsskirurgi. Där det är påverkan av tunga, glottis eller struphuvud, som sannolikt ger luftvägsobstruktion, ska lämplig behandling, som kan innefatta subkutan adrenalininjektion 1:1000 (0,3 ml till 0,5 ml) och/eller insatser för att säkerställa fria luftvägar, sättas in omgående.

Färgade patienter som tar ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke mörkhyade patienter. Det verkar dock som om mörkhyade patienter generellt har en förhöjd risk för angioödem

Patienter med angioödem i anamnesen, icke relaterad till ACE-hämmare kan löpa en ökad risk för angioödem under behandling med ACE-hämmare (se också avsnitt 4.3).

Patienter som samtidigt får behandling med ACE-hämmare och neprilysinhämmare (t.ex. sakubitril, racekadotril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.5). Kombinationen av enalapril med sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem (se avsnitt 4.3). Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av enalapril. Om behandlingen med sakubitril/valsartan avbryts, får behandlingen med enalapril inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktoida reaktioner, under hyposensibilisering

Patienter som får ACE-hämmare under pågående hyposensibilisering med insektsgift (t.ex. bi- eller getinggift) har i sällsynta fall utvecklat livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att tillfälligt sätta ut behandlingen med ACE-hämmare före varje hyposensibilisering.

Anafylaktoida reaktioner under LDL-afäres

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare under lågdensitetslipoprotein (LDL)-afäres med dextransulfat fått livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att tillfälligt sätta ut behandlingen med ACE-hämmare innan varje afäres.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt är hostan vanligen icke-produktiv, ihållande och försvinner när behandlingen avbryts.

Hosta orsakad av ACE-hämmare bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/Anestesi

Enalapril blockerar angiotensin II-bildning och försämrar förmågan hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller anestesi med substanser som ger hypotension, att kompensera via renin-angiotensinsystemet. Hypotension som uppkommer på grund av denna mekanism kan korrigeras med volymexpansion (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare förefaller enalapril sänka blodtrycket mindre effektivt hos färgade patienter än hos andra etniska grupper, möjligen beroende på en högre prevalens av låg reninaktivitet i den mörkhyade, hypertensiva populationen.

Hydroklortiazid

Nedsatt njurfunktion

Tiazider är möjligen inte lämpliga diuretika hos patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva vid kreatininclearance på 30 ml/min eller lägre (dvs. måttlig eller svår njursvikt) (se avsnitt 4.2 och Enalaprilmaleat-hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.4).

Leversjukdom

Tiazider skall användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan framkalla leverkoma (se Enalaprilmaleat, Leversvikt i avsnitt 4.4).

Metaboliska och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika inklusive insulin kan vara nödvändig (se Enalaprilmaleat, Hypoglykemi i avsnitt 4.4).

Ökningar av kolesterol- och triglyceridnivåer kan vara förknippade med behandling med tiaziddiuretika, men vid dos om 12,5 mg hydroklortiazid rapporterades minimal eller ingen effekt. I kliniska studier med 6 mg hydroklortiazid rapporterades heller ingen kliniskt signifikant effekt på glukos, kolesterol, triglycerid, natrium, magnesium eller kalium.

Tiazidbehandling har satts i samband med hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Denna effekt på hyperurikemi verkar vara dosrelaterad och är inte kliniskt signifikant vid en dos om 6 mg hydroklortiazid. Enalapril kan också öka urinsyran i urinen och därmed försvaga den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

Som för alla patienter som får diuretikabehandling ska regelbunden bestämning av serumelektrolyterna göras vid lämpliga intervall.

Tiaziderna (inklusive hydroklortiazid) kan orsaka vätske- eller elektrolytobalans (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningssignaler på vätske- eller elektrolytobalans är muntorrhet, törst, svaghet, letargi, somnolens, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, tackykardi och gastrointestinala rubbningar såsom illamående och kräkningar.

Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med enalapril minska diuretika-inducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, hos patienter som har snabb diures, hos patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 4.5).

Hyponatremi kan uppstå hos ödematösa patienter vid varm väderlek. Kloridbrist är vanligtvis mild och kräver vanligtvis inte behandling.

Tiazider kan minska urinkalciumutsöndringen och orsaka en intermittent och lätt förhöjning av serumkalcium i frånvaron av kända störningar i kalciummetabolismen. Uttalad hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparathyroidism. Tiazider ska sättas ut innan paratyroidfunktionen testas.

Tiazider har visats öka urinutsöndringen av magnesium, vilket kan orsaka hypomagnesemi.

Ögonsjukdomar

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtom omfattar akut insättande försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom timmar till veckor efter påbörjad behandling. Obehandlat trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Primär behandling består av utsättande av läkemedlet så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir

okontrollerat. Riskfaktorer för akut trångvinkelglaukom kan vara tidigare behandling med sulfonamider eller penicillinallergi.

Överkänslighet

Hos patienter som får tiazider kan överkänslighetsreaktioner förekomma med eller utan en anamnes på allergi eller bronkialastma. Försämring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiazider.

Ikke-melanom hudcancer

En ökad risk för ikke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av hydroklorotiazid kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar hydroklorotiazid ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesionser. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesionser ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av hydroklorotiazid kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Enalapril Comp Stada sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enalaprilmaleat-Hydroklortiazid

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Andra antihypertensiva läkemedel

Samtidig användning av dessa läkemedel kan förstärka den hypotensiva effekten av enalapril och hydroklortiazid. Samtidig behandling med nitroglycerin och andra nitrater, eller andra vasodilaterare kan ytterligare sänka blodtrycket.

Litium

Reversibla förhöjningar i serum-litiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning med ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan ytterligare öka litiumnivåerna och öka risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare.

Användning av Enalapril Comp Stada tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen bedöms nödvändig ska noggrann monitorering av serumlitiumnivåerna utföras (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare)

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare) kan minska effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande medel. Därför kan den blodtryckssänkande effekten av angiotensin II-receptorantagonister, ACE-hämmare eller diuretika minskas av NSAID-läkemedel såsom COX-2-hämmare.

Samtidig administrering av NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och angiotensin II-antagonister eller ACE-hämmare utövar en additiv effekt på ökningen i serumkalium och kan ge en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. I sällsynta fall kan akut njursvikt uppkomma, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre eller patienter som är dehydrerade, inklusive dem på diuretikabehandling). Kombinationen bör därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Enalaprilmaleat

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium.

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med enalapril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolaktin, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iaktas när enalapril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av enalapril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Föregående behandling med höga doser diuretika kan resultera i vätskebrist och risk för hypotension när enalaprilbehandling inleds (se avsnitt 4.2 och 4.4). Den blodtryckssänkande effekten kan minskas antingen genom att diuretikabehandlingen avbryts eller genom ökat volym- eller saltintag.

Tricykliska antidepressiva/Antipsykotika/Anestetika

Samtidig behandling med vissa anestetika, tricykliska antidepressiva och antipsykotika och ACE-hämmare kan resultera i ytterligare minskning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Antidiabetika

Epidemiologiska studier tyder på att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, orala hypoglykemika) kan orsaka ökad blodglukossänkning med risk för hypoglykemi. Detta är vanligast under de första veckorna med kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Alkohol

Alkohol ökar den hypotensiva effekten av ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Acetylsalicylsyra, trombolytika och betablockerare

Enalapril kan utan risk ges samtidigt med acetylsalicylsyra (vid kardiologiska doser), trombolytika och betablockerare.

Guld

Nitritoida reaktioner (symtom innefattar ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotension) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som får injicerbart guld (natriumaurotiomelat) och samtidig behandling med ACE-hämmare inklusive enalapril.

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Neprilysin-hämmare

Patienter som samtidigt får behandling med ACE-hämmare och neprilysinhämmare (t.ex. sakubitril, racekadotril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av enalapril och sakubitril/valsartan är kontraindicerad, eftersom den samtidiga hämningen av neprilysin och ACE kan öka risken för angioödem. enalapril. Behandling med enalapril får inte inledas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid

Icke-depolariserande muskelrelaxantia

Tiazider kan öka svaret på tubokurarin.

Alkohol, barbiturater eller opioidanalgetika

Förstärkning av ortostatisk hypotension kan förekomma (se avsnitt 4.5).

Antidiabetika (orala och insulin)

Dosjustering av antidiabetika kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Kolestyramin och kolestipolresiner

Absorption av hydroklortiazid är försämrad i närvaro av anjonbytesresiner. Singeldoser av antingen kolestyramin eller kolestipolresiner binder hydroklortiaziden och reducerar dess absorption från magtarmkanalen med upp till 85 respektive 43 %.

Förlängning av QT-intervallet (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Ökad risk för att utveckla torsades de pointes.

Digitalisglykosider

Hypokalemi kan öka eller överdriva hjärtats svar på den toxiska effekten av digitalis (t.ex. ökad ventrikulär irritabilitet).

Kortikosteroider, ACTH

Intensifierad elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Kaliumdiuretika (t.ex. furosemid), karbenoxolon eller laxativmissbruk

Hydroklortiazid kan öka förlusten av kalium och/eller magnesium.

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin)

Effekten av pressoraminer kan minska (se avsnitt 4.5).

Cytostatika (t.ex. cyklofosfamid, metotrexat)

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytostatika och förstärka deras myelosuppressiva effekt.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE hämmare

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas.

Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet.

Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Oligohydramnios hos modern, som troligtvis tyder på nedsatt njurfunktion hos fostret, har förekommit och kan resultera i kontrakturer av extremiteter, kranofaciala deformationer och hypoplastisk utveckling av lungorna.

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentär perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt. Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Enalapril:

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i modersmjölk (se avsnitt 5.2). Trots att dessa koncentrationer förefaller vara kliniskt irrelevanta, rekommenderas inte användning av Enalapril Comp Stada vid amning av premature barn eller under de närmsta veckorna efter förlossningen, på grund av möjlig risk för kardiovaskulära och renala effekter samt bristande klinisk erfarenhet.

I fall med äldre spädbarn kan användning av Enalapril Comp Stada hos en ammande moder övervägas om behandlingen är nödvändig för modern och barnet följs upp med avseende på biverkningar.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Tiazider som ges i höga doser och som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Enalapril Comp Stada under amning rekommenderas inte. Om Enalapril Comp Stada används under amningsperioden ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

När man kör bil eller använder maskiner ska det tas i beaktan att tillfällig yrsel eller trötthet kan förekomma (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Enalaprilmaleat/hydroklortiazid tolereras i allmänhet väl. I kliniska studier var biverkningarna vanligtvis milda och övergående och i de flesta fall krävdes inte att behandlingen avbröts.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under kliniska studier med enalaprilmaleat/hydroklortiazid var huvudvärk och hosta.

Följande biverkningar har rapporterats för enalaprilmaleat/hydroklortiazid, enbart enalapril eller enbart hydroklortiazid antingen vid kliniska studier eller efter det att läkemedlet introducerades på marknaden innefattar:

Tabell 1. Biverkningar av enalaprilmaleat/hydroklortiazid

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)						Icke-melanom hudcancer (basalcells-cancer och skivepitel-cancer)
Blodet och lymfsystemet			Anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	Neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgs-depression, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
Endokrina systemet						Inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition		Hypokalemi, ökning av kolesterol, ökning av triglycerider, hyperurikemi	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4), hypomagnesemi, gikt**	Förhöjt blodsocker	Hyperkalcemi (se avsnitt 4.4)	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, depression, synkope, smakförändringar	Förvirring, somnolens, insomni, nervositet, parestesi, yrsel, nedsatt libido**	Onormala drömmar, sömnstörningar, pares (på grund av hypokalemi)		
Ögon	Dimsyn					Chorodial effusion, akut närsynthet (myopi), akut trångvinkelglaukom
Öron och balansorgan			Tinnitus			
Hjärtat och blodkärl	Yrsel	hypotension, ortostatisk hypotension, rytmrubbningar, angina pectoris, takykardi	värmevallningar, palpitationer, hjärtinfarkt eller stroke*, möjligen sekundärt till uttalad hypotension hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Raynauds fenomen		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	hosta	Dyspné	Rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma	Lunginfiltrat, respiratorisk distress (bl.a. pneumoni och lungödem), rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni		
Magtarmkanalen	Illamående	Diarré, buksmärta	Ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår, flatulens**	Stomatit/ aftösa sår, glossit	Intestinalt angioödem	
Lever och				Leversvikt,		

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>gallvägar</i>				levernekros (kan vara fatal), hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, gulsot, kolecystit (främst patienter med tidigare kolelitiasis)		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Utslag (exantem), överkänslighet/ angioödem: angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)	Diafores, pruritus, urtikaria, alopeci,	Erythema multiforme, Stevens Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erytematosus, erythrodermi, pemfigus		Ett symptom-komplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symtom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, ett positivt ANA, förhöjt ESR, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet eller andra dermatologiska symtom kan förekomma
<i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>		Muskel-kramper***	Ledvärk**			
<i>Njurar och urinvägar</i>			Renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	Oliguri, Interstitiell nefrit		
<i>Reproduktions-organ och bröstkörtel</i>			Impotens	Gynekomasti		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-</i>	Asteni	Bröstsmärta, trötthet	Sjukdomskänsla, feber			

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>stället</i>						
Undersökningar		Hyperkalemi, ökning av serumkreatinin	Ökningar av blodurea, hyponatremi	Förhöjda leverenzym, förhöjt serumbilirubin		

- * Incidenstalen var jämförbara med de för placebo och aktiva kontrollgrupper i de kliniska prövningarna.
- ** Har endast setts med doser på 12,5 mg och 25 mg hydroklortiazid.
- *** Frekvensen av muskelkramper som vanlig gäller för doser av hydroklortiazid om 12,5 mg och 25 mg, medan frekvensen av händelsen är mindre vanlig för doser om 6 mg av hydroklortiazid.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik information tillgänglig om behandling vid överdosering av Enalapril Comp Stada. Behandlingen är symtomatisk och understödande. Behandling med Enalapril Comp Stada ska avbrytas och patienten övervakas noggrant. Föreslagna åtgärder innefattar framkallning av kräkning, administrering av aktivt kol och administrering av ett laxativ om intaget är nyligen gjort och korrigering av dehydrering, elektrolyttrubbning och hypotension med etablerade behandlingar.

Enalaprilmaleat

Det mest framträdande symtomet på överdosering med enalaprilmaleat är allvarlig hypotension som uppträder i samband med blockad av renin-angiotensinsystemet cirka 6 timmar efter intag av tabletterna, samt stupor.

Symtom som uppträder vid överdosering av ACE-hämmare är bland andra cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumenaprilatnivåer 100- och 200-faldigt högre än normalt efter terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalaprilmaleat.

Rekommenderad behandling vid överdos är intravenös infusion av vanlig koksaltlösning. Om hypotension uppkommer ska patienten placeras i chock-position. Om möjligt ska behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer övervägas. Om intaget skett nyligen vidtag åtgärder inriktade på att eliminera enalaprilmaleat (t.ex. kräkning, magsköljning, administrering av absorbenter och natriumsulfat). Enalaprilat kan elimineras från cirkulationen genom hemodialys (se

avsnitt 4.4). Pacemaker-behandling är indicerat för terapi-resistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer ska övervakas noggrant.

Hydroklortiazid

De vanligaste tecknen och symtomen som ses orsakas av saltbrist (hypokalemi, hypokloremi och hyponatremi) såväl som uttorkning på grund av överdriven diures. Om även digitalis intagits kan kaliumbristen förstärka hjärtarytmier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, kombinationer, enalapril och diuretika
ATC-kod: C09BA02

Enalaprilmaleat/hydroklortiazid 20 mg/12,5 mg är en formulering som består av en ACE-hämmare (enalaprilmaleat) och ett diuretikum (hydroklortiazid) och är effektivt vid behandling av hypertoni.

Angiotensin converting enzyme (ACE) är ett peptidyl-dipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Hämning av ACE ger minskat angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad reninaktivitet i plasma (genom borttagning av negativ återkoppling av reninfrisättning) och minskad aldosteronutsöndring.

Hydroklortiazid är ett diuretikum och blodtryckssänkande medel som ökar reninaktiviteten i plasma. Mekanismen för den blodtryckssänkande effekten av tiazider är inte känd. Hydroklortiazid påverkar vanligen inte normalt blodtryck.

Enalaprilmaleat/ hydroklortiazid ger upphov till blodtryckssänkande och diuretisk aktivitet. Enalaprilmaleat och hydroklortiazid har använts ensamt och i kombination för behandling av hypertoni. Trots att 6 mg hydroklortiazid ensamt inte ger en kliniskt signifikant blodtryckssänkande effekt jämfört med placebo när 6 mg hydroklortiazid kombineras med enalapril uppnås en kliniskt synergistisk effekt på blodtrycket. Effekten på blodtryckssänkning är signifikant större än den som sågs med enalapril ensamt. Dessutom upprätthölls den blodtryckssänkande effekten av enalaprilmaleat/hydroklortiazid i minst 24 timmar.

ACE är identisk med kininas II. Därmed kan enalapril också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasopressorpeptid. Betydelsen för den terapeutiska effekten av detta återstår emellertid att klarlägga.

Verkningsmekanism

Även om det är troligt att enapril blodtryckssänkande mekanism är främst suppression av reninangiotensin-aldosteronsystemet, sänker enalapril blodtrycket även hos patienter med lågreninhypertoni.

Farmakodynamiska effekter

Tillförsel av enalapril till patienter med hypertoni ger en sänkning både av liggande och stående blodtryck utan någon signifikant ökning i hjärtfrekvensen.

Symtomatisk postural hypotoni är ovanlig. Hos vissa patienter kan optimal blodtryckssänkning kräva flera veckors behandling. Abrupt utsättande av enalapril har inte associerats med snabb blodtrycksökning.

Effektiv hämning av ACE-aktivitet inträffar oftast 2–4 timmar efter peroral tillförsel av en enstaka dos enalapril. Påslag av antihypertensiv aktivitet sågs vanligen efter en timme och maximal

blodtryckssänkning uppnåddes 4–6 timmar efter tillförsel. Varaktigheten av effekten är dosrelaterad. Vid rekommenderade doser har blodtryckssänkande och hemodynamiska effekter emellertid visat sig kvarstå under minst 24 timmar.

I hemodynamiska studier med patienter med essentiell hypertoni åtföljdes blodtrycksminskningen av en minskning i perifert arteriellt motstånd med en ökning i hjärtoutput och liten eller ingen förändring i hjärtfrekvens. Efter tillförsel av enalapril inträffade en ökning i njurblodflöde; glomerulär filtrationshastighet var oförändrad. Det fanns inga bevis på natrium- eller vattenretention. Patienter med låg glomerulär filtrationshastighet före behandlingen hade dock vanligen ökade hastigheter.

Blodtryckssänkande behandling med enalapril leder till en signifikant tillbakagång av vänsterkammerhypertrofi med bevarad systolisk vänsterkammerfunktion.

Effekten av en fast doskombination av enalapril och hydroklortiazid på morbiditeten och mortaliteten har inte studerats.

Dubbelblockad

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av hydroklortiazid ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Peroralt enalaprilmaleat absorberas snabbt och maximala plasmanivåer inträffar inom en timme. Baserat på fynd i urin är omfattningen av absorptionen av enalapril från peroralt enalaprilmaleat 60%. Absorptionen av peroralt enalapril påverkas inte av närvaro av föda i magtarmkanalen.

Efter absorption hydrolyseras peroralt enalapril snabbt och i omfattande grad till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal plasmakonzentration av enalaprilat uppnås inom 3 till 4 timmar efter en oral dos enalaprilmaleat. De viktigaste komponenterna i urin är enalaprilat, vilket svarar för cirka 40 % av dosen, och intakt enalapril. Det finns inga indikationer på någon större metabolism av enalapril förutom omvandlingen till enalaprilat. Serumkoncentrationsprofilen för enalaprilat uppvisar en förlängd terminal fas som tydligt associeras med bindning till ACE. Hos patienter med normal njurfunktion uppnåddes steady state-serumkoncentrationer av enalaprilat efter 4 dagars behandling. Omfattningen av absorption och hydrolys av enalapril är densamma för varierande doser inom det rekommenderade terapeutiska dosintervallet.

Distribution

Inom det koncentrationsområde som är terapeutiskt relevant överstiger enalaprilbindningen till humana plasmaproteiner inte 60 %.

Metabolism

Förutom omvandling till enalaprilat finns det inga bevis på signifikant metabolism av enalapril. Hydroklortiazid metaboliseras inte men utsöndras snabbt via njurarna.

Eliminering

Utsöndring av enalapril sker primärt via njurarna. De viktigaste komponenterna i urin är enalaprilat, vilket svarar för cirka 40 % av dosen, och intakt enalapril (cirka 20 %). Hydroklortiazid metaboliseras inte men utsöndras snabbt via njurarna. Minst 61 % av en peroral dos elimineras i oförändrad form inom 24 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 40–60 ml/min) var steady state AUC för enalaprilat ungefär dubbelt så stor som hos patienter med normal njurfunktion, efter administrering av 5 mg en gång dagligen. Vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) ökade AUC cirka åttafaldigt. Den effektiva halveringstiden av enalaprilat efter upprepad dosering är förlängd vid denna grad av njurfunktionsnedsättning och tiden till steady state fördröjs (se avsnitt 4.2). Enalaprilat kan elimineras från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

Amning

Efter en enkeldos på 20 mg peroralt hos 5 kvinnor postpartum, var den genomsnittliga maximala enalaprilatnivån 1,7 µg/l (mellan 0,54 och 5,9 µg/l) 4–6 timmar efter dosen. Den genomsnittliga toppnivån för enalapril var 1,7 µg/l (mellan 1,2 och 2,3 µg/l); de maximala värdena inträffade vid olika tidpunkter under 24-timmarsperioden. Med data för maximala mjölkknivåer skulle det uppskattade maximala intaget hos ett spädbarn som endast dricker bröstmjolk bli cirka 0,16 % av moderns viktanpassade dosering. En kvinna som hade tagit peroralt enalapril 10 mg dagligen under 11 månader hade maximala enalaprilmjölkknivåer på 2 µg/l 4 timmar efter en dos och maximala enalaprilatnivåer på 0,75 µg/l ungefär 9 timmar efter dosen. Den totala mängden av enalapril och enalaprilat mätt i mjölk under 24 timmarsperioden var 1,44 µg/l respektive 0,63 µg/l. Enalaprilatmjölkknivåer var inte detekterbara ($<0,2$ µg/l) 4 timmar efter en enkeldos av enalapril 5 mg hos 1 mor och 10 mg hos 2 mödrar; enalaprilnivåer bestämdes inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visar inga särskilda risker för människa. Reproduktionsstudier indikerar att enalapril inte har någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor, samt inte är teratogent. I en studie där honråttor fick doser före parning och under dräktighetsperioden, sågs en ökad dödlighet hos ungarna under diperioden. Enalapril har visats passera placenta och utsöndras i bröstmjolk. Angiotensinkonverterande enzymhämmare, som läkemedelsklass, har visat sig vara fetotoxiska (orsaka skada och/eller död hos foster vid tillförsel under andra och tredje trimestern av graviditet).

Hydroklortiazid passerar placentabarriären men inte blod-hjärnbarriären.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Stärkelse, pregelatiniserad
Talk
Natriumvätekarbonat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumlaminerad OPA/PVC tryckförpackning
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 200 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18611

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2002-11-29

Datum för den senaste förnyelsen: 2006-11-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-15