

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enalapril Teva 2,5 mg tabletter

Enalapril Teva 5 mg tabletter

Enalapril Teva 10 mg tabletter

Enalapril Teva 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,5 mg enalaprilmaleat.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 64 mg laktosmonohydrat.

En tablett innehåller 5 mg enalaprilmaleat.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 129 mg laktosmonohydrat.

En tablett innehåller 10 mg enalaprilmaleat.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 124 mg laktosmonohydrat.

En tablett innehåller 20 mg enalaprilmaleat.

Hjälpämne med känd effekt: varje tablett innehåller 117 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enalapril Teva 2,5 mg, tabletter

Vita, runda, bikonvexa tabletter med fasad kant.

Diameter ca 5,5 mm

Enalapril Teva 5 mg, tabletter

Vita, runda, bikonvexa tabletter, med fasad kant och brytskåra på ena sidan.

Diameter ca 7 mm

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Enalapril Teva 10 mg, tabletter

Rödbrun med enstaka fläckar, runda, bikonvexa tabletter, med fasad kant och brytskåra på ena sidan.

Diameter ca 7 mm

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Enalapril Teva 20 mg, tabletter

Ljust orange med enstaka fläckar, runda, bikonvexa tabletter, med fasad kant och brytskåra på ena sidan.

Diameter ca 7 mm

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av hypertoni
- Behandling av symptomatisk hjärtsvikt

- Prevention av symptomatisk hjärtsvikt hos patienter med asymptomatisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion $\leq 35\%$)

(Se avsnitt 5.1)

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Absorptionen av Enalapril Teva tabletter påverkas inte av föda.

Dosen bör anpassas individuellt enligt patientprofilen (se avsnitt 4.4) och blodtryckssvar.

Pediatrik population

Erfarenheten från kliniska prövningar av användning av enalapril hos hypertensiva barn är begränsad (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Hypertoni

Den initiala dosen är 5 till maximalt 20 mg, beroende på graden av hypertoni och patientens tillstånd (se nedan). Enalapril Teva ges en gång dagligen. Vid mild hypertoni, är den rekommenderade startdosen 5 till 10 mg. Patienter med ett starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (t.ex. renovaskulär hypertoni, saltfattiga och/eller uttorkade, hjärtinkompensation eller allvarlig hypertoni) kan få ett starkt blodtrycksfall efter den initiala dosen. En startdos om 5 mg eller lägre rekommenderas till sådana patienter och inledning av behandlingen bör ske under medicinsk övervakning.

Tidigare behandling med höga doser av diuretika kan resultera i uttorkning och risk för hypotension när behandling med enalapril inleds. En initial dos om 5 mg eller lägre rekommenderas till sådana patienter. Om möjligt bör behandling med diuretika avbrytas 2-3 dagar före behandlingsstart med Enalapril Teva. Njurfunktion och serumkalium bör monitoreras.

Den vanliga underhållsdosen är 20 mg dagligen. Den maximala underhållsdosen är 40 mg dagligen.

Hjärtsvikt/icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion

Vid behandling av symptomgivande hjärtsvikt används Enalapril Teva tillsammans med diuretika och då det är lämpligt, digitalis eller beta-blockerare. Startdosen för Enalapril Teva hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt eller icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion är 2,5 mg och bör ges under noggrann medicinsk övervakning för att utvärdera den initiala effekten på blodtrycket. Vid avsaknad av eller efter effektiv behandling av symptomatisk hypotoni efter inledande behandling med Enalapril Teva vid hjärtsvikt, bör dosen gradvis ökas till den vanliga underhållsdosen 20 mg, given som en enkel dos eller två uppdelade doser beroende på patientens tolerans. Denna dositering rekommenderas att utföras under en period om 2 till 4 veckor. Den maximala dosen är 40 mg dagligen givet i två uppdelade doser.

Tabell 1: Föreslagen dositering av Enalapril Teva hos patienter med hjärtsvikt/icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion

Vecka	Dos (mg/dag)
Vecka 1	Dag 1 till 3: 2,5 mg/dag* i en enkeldos Dag 4 till 7: 5 mg/dag i två uppdelade doser
Vecka 2	10 mg/dag i en enkeldos eller två uppdelade doser
Vecka 3 och 4	20 mg/dag i en enkeldos eller två uppdelade doser

*Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med nedsatt njurfunktion eller som samtidigt behandlas med diuretika (se avsnitt 4.4).

Blodtryck och njurfunktion bör monitoreras noggrant före och efter att behandling med Enalapril Teva inleds (se avsnitt 4.4) eftersom hypotoni och (mer sällan) efterföljande njursvikt har rapporterats. Hos patienter som behandlas med diuretika, bör dosen om möjligt minskas innan behandling med Enalapril Teva inleds. Uppkomsten av hypotoni efter den initiala dosen av Enalapril Teva betyder inte att hypotoni återkommer vid kronisk terapi med Enalapril Teva och utesluter inte fortsatt användning av läkemedlet. Serumkalium och njurfunktion bör också monitoreras.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Generellt sett bör intervallen mellan doserna av enalapril förlängas och/eller dosen minskas.

Tabell 2: Dosering vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (KrCL) ml/min	Startdos mg/dag
30 < KrCL < 80 ml/min	5 - 10 mg
10 < KrCL ≤ 30 ml/min.	2,5 mg
KrCL ≤ 10 ml/min.	2,5 mg på dialysdagar*

*Se avsnitt 4.4. Enalaprilat är dialyserbart. Dosering på dagar utan dialys bör anpassas beroende på blodtryckssvaret.

Användning hos äldre

Dosen bör anpassas till njurfunktionen hos den äldre patienten (se avsnitt 4.4).

Användning hos barn

Till patienter som kan svälja tabletter bör dosen anpassas individuellt enligt patientprofilen och blodtryckssvar. Den rekommenderade initiala dosen är 2,5 mg hos patienter 20 till <50 kg och 5 mg till patienter ≥50 kg. Enalapril Teva ges en gång dagligen. Dosen bör anpassas enligt patientens behov till maximalt 20 mg dagligen till patienter 20 till <50 kg och 40 mg till patienter ≥50 kg (se avsnitt 4.4).

Enalapril Teva rekommenderas inte till neonater och barn med glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m², eftersom inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon annan ACE-hämmare.
- Anamnes på angioödem vid tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Enalapril Teva och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig behandling med sakubitil/valsartan. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitil/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Symptomatisk hypotoni

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får enalapril, är det mer troligt att symptomatisk hypotoni uppkommer om patienten har blivit

uttorkad, t ex av diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan koppling till nedsatt njurfunktion, har symptomatisk hypotoni observerats. Detta uppstår troligast hos patienter med mer allvarliga former av hjärtsvikt, som visar sig i användningen av höga doser av loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandling inledas under medicinsk övervakning och patienten bör följas noggrant när dosen av enalapril och/eller diuretika ändras. Liknande överväganden kan gälla patienter med ischemisk hjärt- eller cerebrovaskulär sjukdom hos vilka ett stort blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

Om hypotoni uppkommer, bör patienter placeras i liggande ställning och om nödvändigt, få en intravenös infusion av vanlig saltlösning. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för fortsatt dosering, som vanligtvis kan ges utan problem när blodtrycket har höjts efter volymökning.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt som har normalt eller lågt blodtryck, kan ytterligare sänkning av systemiskt blodtryck ske med enalapril. Denna effekt är förutsedd och är vanligtvis inte skäl till att upphöra med behandling. Om hypotonin blir symptomatisk, kan en dosreduktion och/eller utsättning av diuretika och/eller enalapril vara nödvändig.

Aorta- eller mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati

Som med alla kärlvidgande läkemedel, bör ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med hinder i klaffarna och utflödestrakten från vänsterkammaren, samt undvikas vid kardiogen chock och hemodynamiskt avsevärda hinder.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bör den initiala dosen av enalapril anpassas till patientens kreatininclearance (se avsnitt 4.2) och sedan som en funktion av patientens svar på behandling. Rutinmässig kontroll av kalium och kreatinin är en del av den normala medicinska behandlingen av dessa patienter.

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om det upptäcks snabbt och behandlas korrekt är njursvikt i samband med enalaprilbehandling vanligtvis reversibelt.

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom, har utvecklat ökning av blodurea och serumkreatinin när enalapril har getts samtidigt med ett diuretikum. Dosminskning av enalapril och/eller utsättning av diuretikumet kan vara nödvändig. Denna situation bör visa en möjlig bakomliggande njurartärstenos (se avsnitt 4.4 Renovaskulär hypertoni).

Renovaskulär hypertoni

En ökad risk för hypotoni och njurinsufficiens förekommer när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enskilt fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Förlust av njurfunktion kan ske med endast små förändringar av serumkreatinin. Hos dessa patienter, bör behandling inledas under noggrann medicinsk övervakning med låga doser, försiktig titrering och övervakning av njurfunktion.

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av enalapril hos nyligen njurtransplanterade patienter. Behandling med enalapril rekommenderas därför inte.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot och vidare till fulminant hepatisk nekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller starkt förhöjda leverenzymmer bör avsluta behandling med ACE-hämmare och få lämplig medicinsk uppföljning.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer uppkommer sällan neutropeni. Enalapril bör användas med extrem försiktighet hos patienter med kollagen vaskulär sjukdom, immunsuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om tidigare nedsatt njurfunktion föreligger. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril används till sådana patienter, bör periodisk kontroll av vita blodkroppar ske och patienter uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansiktet, extremiteter, läppar, tunga, stämbanden och/eller struphuvudet har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Detta kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall, bör enalapril genast sättas ut och lämplig övervakning bör inledas för att försäkra sig om fullständig tillbakagång av symptom innan patienten skrivs ut. Även i de fall då svullnaden begränsas till enbart tungan, och ingen andnöd förekommer, kan patienten kräva långvarig övervakning, eftersom en behandling med antihistaminer och kortikosteroider inte alltid är tillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall p.g.a. angioödem i kombination med ödem i struphuvudet eller tungan rapporterats. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas, är det även sannolikt att patienten utvecklar förträngning av luftrören. Detta gäller speciellt patienter som tidigare genomgått operation av luftvägarna. När tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade, vilket kan orsaka luftvägshinder, bör lämplig terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning 1:1000 (0,3 till 0,5 ml) och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten, genast administreras.

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke svarta.

Patienter med angioödem i anamnesen ej relaterat till ACE-hämmarterapi kan ha en högre risk för angioödem vid användning av en ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av enalapril. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av 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.

Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering med geting- eller bigift

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid hyposensibilisering med geting- eller bigift upplevt livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare innan varje hyposensibilisering.

Anafylaktiska reaktioner vid LDL-aferes

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid low density lipoprotein(LDL)-aferes med dextransulfat upplevt livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare innan varje aferes.

Hemodialyspatienter

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyseras med högpermeabla dialysmembran och samtidigt behandlades med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller ett antihypertensivt medel från en annan grupp.

Hypoglykemi

Hos diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin, bör glukoskontrollen noggrant monitoreras under den första behandlingsmånaden med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter utsatt terapi. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som del av differentialdiagnosen vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större kirurgi eller vid anestesi med medel som ger hypotoni, blockerar enalapril angiotensin II-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism kan den korrigeras genom volymexpansion.

Hyperkalemi/serumkalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är vanligtvis inte betydande hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller co-trimoxazol, även känd som trimetoprim/sulfametoxazol och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare kan orsaka hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som får ACE-hämmare och serumkalium och njurfunktion bör kontrolleras (se avsnitt 4.5).

Litium

Kombinationen av litium och enalapril rekommenderas generellt inte (se avsnitt 4.5).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (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.

Pediatrisk population

Erfarenheten av effekt och säkerhet hos hypertensiva barn >6 år gamla är begränsad, men ingen erfarenhet finns för övriga indikationer. För barn över 2 månader gamla finns begränsat med farmakokinetiska data (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2). Enalapril rekommenderas inte till barn för andra indikationer än hypertoni.

Enalapril rekommenderas inte till nyfödda och till barn med en glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m², eftersom data inte finns tillgängligt (se avsnitt 4.2).

Graviditet

En behandling med ACE-hämmare får inte påbörjas under pågående graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ antihypertensiv behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Då graviditet konstateras, måste eventuell behandling med ACE-hämmare genast avbrytas och alternativ behandling sätts in vid behov (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etniska skillnader

Såsom andra ACE-hämmare är enalapril tydligen inte lika effektivt för att sänka blodtrycket hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renintillstånd hos den svarta hypertensiva populationen.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (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).

Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättning som innehåller kalium

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med enalapril. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan leda till avsevärda höjningar 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 regelbunden kontroll 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)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan medföra hypovolemi och risk för hypotension vid inledning av behandling med enalapril (se avsnitt 4.4). De hypotensiva effekterna kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller saltintag eller genom att inleda behandlingen med en låg dos av enalapril.

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Samtidig användning av dessa läkemedel kan förstärka de hypotensiva effekterna av enalapril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra kärlvidgande läkemedel kan ytterligare sänka blodtrycket.

Litium

Reversibla ökningar av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan ytterligare öka nivåerna av litium och öka risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare. Användning av enalapril med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras (se avsnitt 4.4).

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Samtidig användning av vissa anestetiska läkemedel, tricykliska antidepressiva och antipsykotika med ACE-hämmare kan ge ytterligare minskning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

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

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

Samtidig administrering av NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Sällsynta fall kan akut njursvikt uppträda, framförallt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre eller patienter som är dehydrerade, inklusive patienter som står på diuretika). Därför bör kombinationen ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Guld

Nitritoida reaktioner (med symtom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med guld i injektionsform (natriumaurotiomalat) och någon ACE-hämmare (inklusive enalapril).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier antyder att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetiska läkemedel (insulin, perorala hypoglykemiska medel) kan ge en ökad blodglukossänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta fenomen tycktes vara mer troligt förekommande under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika och β -blockerare

Enalapril kan administreras säkert samtidigt med acetylsalicylsyra (vid kardiologiska doser), trombolytika och β -blockerare.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bruk av ACE-hämmare rekommenderas ej under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Bruk av ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimestrar (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologisk evidens beträffande risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester har inte varit entydig; men en liten ökning av risken kan emellertid inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara nödvändig, bör patienter som planerar att bli gravida gå över till alternativa blodtryckssänkande behandlingar med fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. Då en graviditet konstateras, bör eventuell behandling med ACE-hämmare omedelbart avbrytas och en alternativ behandling inledas om så behövs.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under andra och tredje trimestern inducerar human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, nedsatt skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Oligohydramnios hos modern, förmodligen som tecken på försämrad njurfunktion hos fostret, har förekommit och kan resultera i extremitetskontrakturer, kranofaciala deformationer och hypoplastisk lungutveckling.

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

Spädbarn vars mödrar har tagit ACE-hämmare bör observeras noggrant avseende hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i bröstmjolk (se avsnitt 5.2). Även om dessa koncentrationer förefaller sakna klinisk betydelse, rekommenderas inte användning av enalapril i samband med amning av för tidigt födda spädbarn eller under de första veckorna efter en förlossning eftersom det finns en möjlig risk för kardiovaskulära och renala effekter, samt att den kliniska erfarenheten är otillräcklig.

Användning av enalapril kan övervägas hos ammande mödrar till äldre spädbarn i fall där behandlingen anses vara nödvändig för modern, och under förutsättning att barnet observeras noggrant med avseende på eventuella biverkningar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

När fordon framförs eller maskiner används bör det tas i beaktande att yrsel och trötthet ibland kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats för enalapril i kliniska studier och efter marknadsföring.

Tabell 3: Biverkningar av enalapril

Klassificering av organ-system	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet			Anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	Neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av		

Klassificering av organ-system	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgs-depression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
Endokrina systemet						Tillstånd med inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
Metabolism och nutrition			Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)			
Psykiska störningar		Depression	Förvirring, nervositet, insomni	Drömsstörningar, sömnstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Huvudvärk, synkope, smak-förändring	Somnolens, parestesi, vertigo			
Ögon	Dimsyn					
Öron och balansorgan			Tinnitus			
Hjärtat		Bröstsmärtor, rytm-rubbningar, angina pectoris, takykardi	Palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebro-vaskulär händelse* möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högrisk-patienter (se avsnitt 4.4)			
Blodkär		Hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni)	Flush, ortostatisk hypotoni	Raynauds fenomen		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Dyspné	Rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/ astma	Lunginfiltrat, rinit, allergisk alveolit/ eosinofil pneumoni		
Mag-tarmkanalen	Illamående	Diarré, magsmärtor,	Ileus, pankreatit, kräkning,	Stomatit/aftösa sår, glossit	Intestinalt angioödem	

Klassificering av organ-system	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår			
Lever och gallvägar				Leversvikt, hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, hepatit inklusive nekros, kolestas (inklusive gulsot) (se avsnitt 4.4)		
Hud och subkutan vävnad		Utslag, överkänslighet/ angioödem: angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)	Diafores, pruritus, urtikaria, alopeci	Erythema multiforme, Steven-Johnson syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, pemfigus, erythrodermi		Ett symptom-komplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symptom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/ myosit, artralgi/artrit, förhöjda ANA-titrar, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet och andra dermatologiska yttringar kan förekomma
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Muskelkramper			
Njurar och urinvägar			Renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	Oliguri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Impotens	Gynekomasti		

Klassificering av organ-system	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Svaghet	Trötthet	Sjukdoms-känsla, feber			
Undersökningar		Hyperkalemi, ökning av serum-kreatinin	Ökningar av blodurea, hyponatremi	Förhöjda leverenzym, förhöjt serumbilirubin		

*Incidensen var jämförbar med de i placebo- och aktiva kontrollgrupper i kliniska prövningar.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Begränsade data är tillgängliga avseende överdosering hos människa. De mest framträdande effekterna vid överdosering som hittills rapporterats är uttalad hypotoni, som uppkommer cirka sex timmar efter intag av tabletter, samtidigt med blockad av reninangiotensinsystemet och stupor. Symptom som associeras med överdosering av ACE-hämmare inkluderar cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumenalaprilatnivåer 100 och 200 gånger högre än normalt efter terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg av enalapril.

Rekommenderad behandling för överdosering är intravenös infusion av vanlig saltlösning. Om hypotoni uppkommer bör patienten placeras i chockposition. Om tillgängligt kan behandling med infusion av angiotensin II och/eller intravenösa katekolaminer också tas i beaktande. Om intaget skett nyligen, vidta åtgärder för att avlägsna enalaprilmaleat (t.ex. kräkning, magpumpning, administrering av absorbenter och natriumsulfat). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys (se avsnitt 4.4). Behandling med pacemaker är indicerat vid terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare. ATC-kod: C09AA02.

Enalaprilmaleat är maleatsaltet av enalapril, ett derivat av två aminosyror, L-alanin och L-prolin. Angiotensin converting enzyme (ACE) är ett peptidyl-dipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till den kärlkontraherande substansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Hämning av ACE leder till minskad mängd angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad reninaktivitet i plasma (på grund av avlägsnad negativ återkoppling på reninfrisättningen) och minskad aldosteronutsöndring.

ACE är identiskt med kininas II. Därför kan enalapril också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent kärlkontraherande peptid, men betydelsen av detta för de terapeutiska effekterna av enalapril återstår att klargöra.

Verkningsmekanism

Trots att mekanismen genom vilken enalapril sänker blodtrycket antas primärt vara hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet är enalapril antihypertensivt även hos patienter med lågreninhypertoni.

Farmakodynamisk effekt

Administrering av enalapril till patienter med hypertoni resulterar i en sänkning av både liggande och stående blodtryck utan en signifikant ökning av hjärtfrekvensen.

Symptomatisk postural hypotoni är ovanlig. Hos vissa patienter kan optimal blodtryckssänkning kräva flera veckors terapi. Abrupt utsättning av enalapril har inte förknippats med en snabb ökning av blodtrycket.

Effektiv hämning av ACE-aktivitet uppkommer vanligtvis 2 till 4 timmar efter oral administrering av enalapril. Antihypertensiv aktivitet sågs vanligtvis vid en timme och den största minskningen av blodtrycket uppnåddes 4 till 6 timmar efter administrering. Effektens varaktighet är dosberoende, men vid rekommenderade doser har antihypertensiva och hemodynamiska effekter visats bestå under minst 24 timmar.

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni, följdes blodtryckssänkningen av minskat perifert arteriellt motstånd med en ökning i hjärtminutvolym och en liten eller ingen förändring av hjärtfrekvensen. Efter administrering av enalapril ökade blodflödet i njurarna, men glomerulär filtrationshastighet var oförändrad. Det fanns inga tecken på natrium- eller vattenretention. Hos patienter med låga glomerulära filtrationshastigheter före behandlingen ökade dock vanligtvis hastigheterna.

I korttidsstudier på patienter med och utan diabetes med njursjukdom, sågs minskningar av albuminuri, utsöndring av IgG i urinen och total proteinmängd i urinen efter administreringen av enalapril.

När enalapril gavs tillsammans med diuretika av tiazidtyp var den blodtryckssänkande effekten av enalapril åtminstone additiv. Enalapril kan minska eller förhindra uppkomsten av tiazidinducerad hypokalemi.

Hos patienter med hjärtsvikt som behandlades med digitalis och diuretika förknippades behandling med oralt eller injicerat enalapril med minskningar av perifert motstånd och blodtryck. Hjärtminutvolymen ökade medan hjärtfrekvensen (vanligtvis förhöjd hos patienter med hjärtsvikt) minskade. Kapillärtryck i lungorna minskade också. Ansträngningstoleransen och graden av hjärtsvikt, såsom uppmätt enligt New York Heart Association-kriterier, förbättrades. Dessa effekter kvarstod vid kronisk behandling.

Hos patienter med mild till måttlig hjärtsvikt försenade enalapril progressen av hjärtförstoring och hjärtsvikt, visat genom minskade slutdiastoliska och systoliska volymer i vänsterkammaren och förbättrad ejektionsfraktion.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

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.

Klinisk effekt och säkerhet

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenter-studie (SOLVD Prevention Trial) studerades en population med icke-symptomatisk vänsterkammardysfunktion (VKEF<35 %). 4228 patienter randomiserades till antingen placebo (n=2117) eller enalapril (n=2111). I placebogruppen hade 818 patienter hjärtsvikt eller dog (38,6 %) jämfört med 630 i enalaprilgruppen (29,8 %) (riskreduktion: 29 %; 95 % konfidensintervall; 21 – 36 %; p<0,001). 518 patienter i placebogruppen (24,5 %) och 434 i enalaprilgruppen (20,6 %) dog eller blev inlagda på sjukhus pga. nyttillkommen eller förvärrad hjärtsvikt (riskreduktion 20 %; 95 % konfidensintervall; 9 – 30 %; p<0,001).

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenter-studie (SOLVD Treatment Trial) studerades en population med symptomatisk kronisk hjärtsvikt pga. systolisk dysfunktion (VKEF<35 %). 2569 patienter som fick standardbehandling för hjärtsvikt randomiserades till antingen placebo (n=1284) eller enalapril (n=1285). I placebogruppen dog 510 patienter (39,7 %) jämfört med 452 i enalaprilgruppen (35,2 %) (riskreduktion: 16 %; 95 % konfidensintervall; 5 – 26 %; p<0,0036). I placebogruppen inträffade 461 kardiovaskulära dödsfall jämfört med 399 i enalaprilgruppen (riskreduktion: 18 %; 95 % konfidensintervall; 6 – 28 %; p<0,002), huvudsakligen beroende på en minskning av antalet dödsfall relaterade till avancerad hjärtsvikt (251 i placebogruppen mot 209 i enalaprilgruppen, riskreduktion 22 %, 95 % konfidensintervall 6 – 35 %). Färre patienter dog eller blev inlagda på sjukhus pga. förvärrad hjärtsvikt (736 i placebogruppen och 613 i enalaprilgruppen; riskreduktion 26 %; 95 % konfidensintervall 18 – 34 %; p<0,0001). Överlag i SOLVD-studien minskade Renitec risken för hjärtinfarkt med 23 % (95 % konfidensintervall 11 – 34 %; p<0,001) och risken för sjukhusinläggning pga. instabil angina pectoris med 20 % (95 % konfidensintervall 9 – 29 %; p<0,001) hos patienter med vänsterkammardysfunktion.

Pediatrisk population

Erfarenheten av användning hos hypertensiva barn >6 år är begränsad. I en klinisk studie med 110 hypertensiva barn 6 till 16 år gamla med en kroppsvikt ≥20 kg och en glomerulär filtrationshastighet >30 ml/min/1,73 m², fick patienter som vägde <50 kg antingen 0,625, 2,5 eller 20 mg enalapril dagligen och patienter som vägde ≥50 kg fick antingen 1,25, 5 eller 40 mg enalapril dagligen. Behandling med enalapril en gång dagligen sänkte dalvärdesblodtrycket på ett dosberoende sätt. Den dosberoende antihypertensiva effekten av enalapril var genomgående i alla subgrupper (ålder, Tannerstadium, kön, etnisk härkomst). De lägsta doserna som studerades, 0,625 mg och 1,25 mg, vilket motsvarar i genomsnitt 0,02 mg/kg en gång dagligen, verkade dock inte ge stabil antihypertensiv effekt. Den maximala dosen som studerades var 0,58 mg/kg (upp till 40 mg) en gång dagligen. Biverkningsprofilen för barnpatienter var inte annorlunda från den som setts hos vuxna patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt enalapril absorberas snabbt, med högsta serumkoncentration av enalapril inom en timme. Baserat på återvunnen mängd i urin är absorptionsgraden av enalapril från orala enalapril tabletter cirka 60 %. Absorptionen av peroralt enalapril påverkas inte av förekomsten av mat i mag-tarmkanalen.

Efter absorption hydrolyseras peroralt enalapril snabbt och i stor omfattning till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Högsta serumkoncentrationer av enalaprilat ses cirka 4 timmar efter en oral dos av enalapril tablett. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat efter multipla doser av oralt enalapril är 11 timmar. Hos försökspersoner med normal njurfunktion uppnåddes steady-statekoncentrationer av enalaprilat efter 4 dagars behandling.

Distribution

Över koncentrationsområdet som är terapeutiskt relevant överstiger inte bindningsgraden av enalaprilat till humana plasmaproteiner 60 %.

Metabolism

Förutom omvandlingen till enalaprilat finns inga belägg för en signifikant metabolism av enalapril.

Eliminering

Enalaprilat utsöndras primärt renalt. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat, som svarar cirka 40 % av dosen och intakt enalapril (cirka 20 %).

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med mild till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 40-60 ml/min) var AUC för enalaprilat vid steady state cirka två gånger högre än hos patienter med normal njurfunktion efter administrering av 5 mg en gång dagligen. Vid allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) ökade AUC cirka åtta gånger. Den effektiva halveringstiden efter multipla doser av enalaprilmaleat förlängs vid denna nivå av njurinsufficiens och tiden till steady state försenas (se avsnitt 4.2). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

Barn och ungdomar

En farmakokinetisk studie med multipla doser utfördes på 40 hypertensiva manliga och kvinnliga barn i åldrarna 2 månader till ≤ 16 år efter daglig peroral administrering av 0,07 till 0,14 mg/kg enalaprilmaleat. Det fanns inga större skillnader i farmakokinetiken för enalaprilat hos barn jämfört med historiska data för vuxna. Data antyder en ökning av AUC (normaliserad till dos per kroppsvikt) med ökande ålder, men en ökning av AUC ses dock inte när data normaliseras enligt kroppsyta. Vid steady state var den genomsnittliga effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat 14 timmar.

Amning

Efter en oral enkeldos på 20 mg till fem kvinnor postpartum uppnåddes en genomsnittlig toppkoncentration av enalapril i mjölk på 1,7 mikrog/l (intervall: 0,54 - 5,9 mikrog/l) 4 till 6 timmar efter dosen. Den genomsnittliga toppkoncentrationen av enalaprilat var 1,7 mikrog/l (intervall: 1,2 - 2,3 mikrog/l); toppkoncentrationerna konstaterades vid olika tidpunkter under 24-timmarsperioden. Baserat på data för toppkoncentrationen i mjölk, är det beräknade maximala intaget hos ett spädbarn som uteslutande ammas ca 0,16% av dosen till modern efter justering för kroppsvikt. En kvinna som hade tagit peroralt enalapril 10 mg om dagen i 11 månader uppvisade en toppkoncentration av enalapril om 2 mikrog/l fyra timmar efter en dos, samt en toppkoncentration av enalaprilat om 0,75 mikrog/l ca 9 timmar efter dosen. Den totala mängd enalapril och enalaprilat som uppmättes i mjölk under 24-timmarsperioden var 1,44 mikrog/l respektive 0,63 mikrog/l. Fyra timmar efter en enkeldos på 5 mg enalapril till en kvinna och efter enkeldoser på 10 mg till två kvinnor var koncentrationen av enalaprilat i mjölk inte påvisbar ($< 0,2$ mikrog/l); koncentrationen av enalapril bestämdes inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar ingen speciell risk för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade doser, genotoxicitet och karcinogenicitet. Reproduktiva toxicitetsstudier antyder att enalapril inte har någon effekt på fertilitet och reproduktiv kapacitet hos råttor och är inte teratogent. I en studie där honrättor doserades innan parning och under havandeskapet förekom en ökad incidens av dödsfall hos rättvalpar under amning. Substansen har visats passera placenta och utsöndras i mjölk. ACE-hämmare, som en klass, har visats vara fosterskadande (orsakar skada och/eller död hos fostret) när de ges under den andra eller tredje trimestern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Hydroxipropylcellulosa
Talk
Magnesiumstearat
Röd järnoxid (E172) – endast 10 mg och 20 mg tabletter
Gul järnoxid (E172) – endast 20 mg tabletter

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/Al blisterförpackningar

Enalapril Teva 2,5 mg, tabletter
20, 28, 30, 50, 56, 100 och 250 tabletter
Enalapril Teva 5 mg, tabletter
20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100, 250 och 500 tabletter
Enalapril Teva 10 mg, tabletter
20, 28, 30, 50, 50 x 1, 100 och 250 tabletter
Enalapril Teva 20 mg, tabletter
14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 100 och 250 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
25110 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 47852
5 mg: 47853
10 mg: 47854
20 mg: 47855

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-11-21/2018-06-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-01-31