

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Enalapril comp ratiopharm 20 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg enalaprilmaleat och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 122,16 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Tabletterna är runda, vita, platta, med delskåra på ena sidan och fasad kant. Diameter 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertoni.

Kombinationen med fasta doser i Enalapril comp ratiopharm är inte lämplig för att inleda behandling. Den är avsedd att ersätta kombinationen av 20 mg enalaprilmaleat och 12,5 mg hydroklortiazid hos patienter som har stabiliserats på de enskilda aktiva substanserna, givna i samma proportioner som separata läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen Enalapril comp ratiopharm bör i första hand baseras på responsen på enalaprilmaleat-komponenten i kombinationspreparatet.

Individuell dositering med båda aktiva substanser kan rekommenderas.

Kombinationen med fasta doser bör ersätta monoterapi med de individuella aktiva substanserna.

Essentiell hypertoni

Vanlig dos är 1 tablett per dag.

Tabletterna kan tas oavsett matintag.

Föregående diuretisk behandling

Behandling med diuretika bör avslutas 2–3 dagar innan Enalapril comp ratiopharm sätts in. Se avsnitt 4.4.

Dosering vid njurinsufficiens

Tiaziddiuretika kan vara olämplig diuretikabehandling för patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva vid kreatininclearance ≤ 30 ml/min (d.v.s. vid måttlig eller svår njurinsufficiens). Se avsnitt 4.3.

Enalaprildosen ska titreras hos patienter med nedsatt njurfunktion vars kreatininclearance ≥ 30 ml/min före övergång till Enalapril comp ratiopharm. Loopdiuretika är att föredra framför tiazider för denna patientgrupp. Dosen av enalaprilmaleat och hydroklortiazid ska hållas så låg som möjligt (se avsnitt 4.4). Vid användning av Enalapril comp ratiopharm krävs kontroll av njurfunktionen.

Pediatrisk population

Preparatets säkerhet och effekt vid behandling av barn har inte fastställts.

Användning till äldre patienter

Effekt och tolerabilitet av samtidig behandling med enalaprilmaleat och hydroklortiazid har i kliniska studier visat sig vara lika god för äldre som yngre patienter. Vid fysiologiskt nedsatt njurfunktion rekommenderas en initialdos på en halv tablett dagligen.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Enalapril comp ratiopharm ska inte användas i följande fall:

- 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 i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare
- ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- överkänslighet mot sulfonamid-derivat
- i graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- svår leverinsufficiens
- samtidig användning av Enalapril comp ratiopharm och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60$ ml/min/ $1,73m^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1)
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Enalaprilmaleat-Hydroklortiazid

Hypotension och elektrolytvätskerubbningar

Symtomatisk hypotoni ses sällan vid okomplicerad hypertoni. Hos hypertensiva patienter som får Enalapril comp ratiopharm 20 mg/12,5 mg tabletter, är symtomatisk hypotoni mer sannolik om patienten har varit uttorkad t.ex. till följd av diuretikabehandling, saltfattig diet, 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 hjärt- eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan leda till myokardinfarkt eller stroke. Hos hypertonipatienter med hjärtsvikt, med eller utan associerad njurinsufficiens har symtomatisk hypotension observerats.

Om hypotoni uppträder skall patienten placeras i ryggläge och, vid behov, ges fysiologisk saltlösning som intravenös infusion. Ett övergående hypotensivt terapisvar utgör inte någon kontraindikation för fortsatt behandling, vilken vanligtvis kan ges utan problem när blodtrycket har ökat efter volymexpansionen.

Nedsatt njurfunktion

Enalapril comp ratiopharm 20 mg/12,5 mg tabletter 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 tidigare känd njursjukdom har utvecklat förhöjt blodurea och kreatinin när enalapril har getts samtidigt med diuretika (se avsnitt 4.4). Om detta uppträder ska behandlingen med Enalapril comp ratiopharm 20 mg/12,5 mg tabletter avbrytas. I denna situation bör möjligheten av underliggande njurartärstenos övervägas (se avsnitt 4.4).

Kontroll av njurfunktion bör göras vid användning av Enalapril comp ratiopharm 20 mg/12,5 mg tabletter.

Hyperkalemi

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

Litium

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

Pediatrisk population

Det finns begränsad erfarenhet avseende effekt och säkerhet hos hypertensiva barn, särskilt för kombinationen av enalapril och hydroklortiazid.

Enalaprilmaleat

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.

Aortastenos/Hypertrofisk kardiomyopati

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

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om den upptäcks snabbt och behandlas adekvat är njursvikt i samband med behandling med enalapril oftast reversibel (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Renovaskulär hypertension

Patienter med dubbelsidig njurartärstenos eller artärstenos med endast en fungerande njure löper ökad risk för hypotoni och njurinsufficiens vid behandling med ACE-hämmare. Förlust av njurfunktion kan ske med endast små förändringar i serumkreatinin. Hos dessa patienter ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk kontroll och övervakning 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.

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialysbehandlats med högpermeabla

membran (till exempel AN 69®) och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga 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 hepatitis 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 leverenzymen bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få adekvat medicinsk kontroll (se avsnitt 4.4).

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplikationer. Enalapril ska användas med extrem försiktighet till patienter med kollagen vaskulär sjukdom, patienter som behandlas med immunsuppressiva medel, allopurinol eller prokainamid eller som har en kombination av dessa komplicerande faktorer. Detta gäller särskilt för patienter med redan existerande nedsatt njurfunktion. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i ett fåtal 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/serumkalium

Höjda nivåer av serumkalium har observerats hos patienter som har behandlats 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. Riskfaktorer för utveckling av hyperkalemi innefattar njursvikt, försämring av njurfunktionen, ålder (>70 år), diabetes mellitus, samtida händelser särskilt dehydrering, akut hjärtinsufficiens, metabol acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut, eller de patienter som tar andra läkemedel förknippade med ökning i serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller trimetoprim/sulfametoxazol och aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare).

Användning av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltsubstitut, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, kan leda till en signifikant ökning i serumkalium. Hyperkalemi kan ge allvarliga, ibland dödliga, arytmier. Om samtidig användning av enalapril och någon av ovan nämnda substanser bedöms vara nödvändig, ska de användas med försiktighet och med frekvent övervakning av serumkalium och njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Primär hyperaldosteronism

Användningen av Enalapril comp ratiopharm 20 mg/12.5 mg tabletter rekommenderas inte, eftersom patienter med primär hyperaldosteronism inte svarar på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av RAS-systemet.

Diabetespatienter

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 månadens behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 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 enalapril. Detta kan uppstå när som helst under behandlingen. I sådana fall skall Enalapril comp ratiopharm 20 mg/12.5 mg tabletter genast sättas ut och lämplig 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 luftvägsskurgi. 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 än vita patienter. Det verkar dock som om mörkhyade patienter generellt har en förhöjd risk för angioödem.

Patienter med anamnes på angioödem utan samband med ACE-hämmare, kan löpa större risk för angioödem under behandling med 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 under hyposensibilisering

Patienter som fått ACE-hämmare under pågående hyposensibilisering med insektgift har i sällsynta fall uppvisat livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att tillfälligt sätta ut behandlingen med ACE-hämmare före varje hyposensibilisering.

Anafylaktiska reaktioner i samband med LDL-afäres

Sällsynta fall av livshotande anafylaktiska reaktioner har utvecklats hos patienter som genomgår low density lipoprotein (LDL)-afäres med dextransulfat och använder ACE-hämmare. Dessa reaktioner undveks genom att tillfälligt sätta ut behandlingen med ACE-hämmare innan varje afäres.

Hosta

Hosta har rapporterats i samband med användning av ACE-hämmare. Den är till sin karaktär icke-produktiv, ihållande och försvinner vid utsättande av behandlingen. Hosta inducerad av ACE-hämmare bör betraktas som en del av differentialdiagnostiken vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar angiotensin II-bildning och försämrar därför förmågan hos patienter som undergår större kirurgiska ingrepp eller ges 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

ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande 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 angiotensinomvandlande enzymhämmare förefaller enalapril sänka blodtrycket mindre effektivt hos färgade personer än hos icke-färgade, möjligen beroende på en högre prevalens av låg reninstatus 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, 4.3 och 4.4 Enalaprilmaleat-hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion).

Hos patienter med njursjukdomar kan tiazider påskynda azotemi. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan kumulativa effekter av läkemedlet förekomma. Om en progressiv njurdysfunktion, som karakteriseras av en ökning i icke proteinbundet kväve utvecklas, bör nödvändigheten av behandlingen nogga omprövas och avbrytande av den diuretiska behandlingen övervägas (se avsnitt 4.3).

Leversjukdom

Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom små förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika inklusive insulin kan vara nödvändigt (se avsnitt 4.4 Enalapril, Diabetespatienter). Latent diabetes mellitus kan bli manifest vid tiazidbehandling (se avsnitt 4.5).

Ökning av kolesterol och triglyceridnivåer kan vara associerade 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 inte någon kliniskt signifikant effekt på glukos, kolesterol, triglycerid, natrium, magnesium eller kalium.

Tiazidbehandling kan framkalla 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.

Liksom vid all behandling med diuretika bör regelbunden bestämning av serumelektrolyter utföras med lämpliga intervall.

Tiazider (inklusive hydroklortiazid) kan orsaka rubbningar i vätske- och elektrolytbalansen (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningssignaler för vätske- och elektrolytrubbningar är xerostomi, törst, svaghet, letargi, somnolens, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, muskelsvaghet, hypotoni, oliguri, takykardi och gastrointestinal störning såsom illamående och kräkning.

Även om hypokalemi kan utvecklas under användning av tiaziddiuretika, kan samtidig terapi med enalapril minska diuretikaframkallad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, patienter med snabb diures, patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och hos patienter som får en samtidig terapi med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 4.5).

Vid varm väderlek kan hyponatremi uppträda hos patienter med ödem. Kloridförlusten är vanligtvis mild och kräver oftast ingen behandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och leda till en tillfällig och lätt ökning av kalcium i serum vid frånvaro av kända störningar i kalciummetabolismen. Uttalad hyperkalcemi kan vara ett tecken på en latent hyperparatyreooidism. Tiazider bör sättas ut innan paratyreoideafunktionen kontrolleras.

Tiazider har visats ge ökad urinutsöndring av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Icke-melanom hudcancer

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

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. 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 hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Läkemedel som innehåller sulfonamid eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i koroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen omfattar akut debut av försämrad synskärpa eller ögonsmärta som vanligen inträffar inom timmar till veckor efter att läkemedlet har satts in. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Primär behandling är utsättning av hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas, om det intraokulära trycket inte kan kontrolleras. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom är tidigare allergi mot sulfonamider eller penicillin.

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 ratiopharm sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner kan uppträda hos patienter som får tiazidbehandling, oavsett om anamnes på allergi eller bronkialastma föreligger. Förvärrande eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiazider.

Hjälpämnen: laktos och natrium

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

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

Enalapril-Hydroklortiazid

Andra antihypertensiva läkemedel

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

Litium

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

Användning av Enalapril comp ratiopharm 20 mg/12,5 mg tabletter tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen bedöms nödvändig ska noggrann monitorering av serumlitiumnivåerna utföras (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs)

Kronisk administrering av NSAID kan minska den antihypertensiva effekten av en ACE-hämmare eller minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av diuretika.

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 de på diuretikabehandling). Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att övervaka njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Joderat kontrastmedel

Joderat kontrastmedel ökade risken av akut njurinsufficiens särskilt vid höga doser av joderade kontrastmedel.

Enalapril

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

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, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium.

ACE-hämmare försämrar diuretikainducerad kaliumförlust. 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), kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan ge signifikanta ökningar i 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 ska de användas med försiktighet och med frekvent övervakning av serumkalium (se avsnitt 4.4).

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 anestetiska medel, tricykliska antidepressiva och antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan resultera i ytterligare blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier tyder på att samtidig behandling med ACE-hämmare och antidiabetika (insuliner, orala hypoglykemiska medel) kan orsaka en ökad blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta tycks uppträda mer frekvent under de första veckorna av kombinationsbehandlingen och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

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.

Alkohol

Alkohol ökar den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika och betablockerare

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

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).

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.

Hydroklortiazid

Icke-depolariserande muskelrelaxantia

Tiazider kan öka svaret på tubokurarin.

Alkohol, barbiturater och opioidanalgetika

Potentiering av ortostatisk hypotoni kan förekomma.

Antidiabetika (oral och insulin)

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

Kolestyramin och kolestipol

Absorption av hydroklortiazid är försämrad i närvaro av anjonbytesresiner. Enstaka doser av kolestyramin och kolestipol binder hydroklortiazid och minskar dess absorption från mag-tarmkanalen med upp till 85% respektive 43%.

Sulfonamiddiuretika skall tas åtminstone 1 timme före eller 4-6 timmar efter dessa läkemedel.

Läkemedel som förlänger QT-intervallet (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Ökad risk för torsade de pointes.

Kalciumsalter och vitamin D

Förhöjda serumnivåer av kalcium på grund av minskad utsöndring kan förekomma vid samtidig administrering med tiaziddiuretika.

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 epinefrin)
Effekten av pressoraminer kan minska.

Cytostatika (t.ex. cyklofosfamid, fluorouracil, metotrexat)
Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytostatika och förstärka deras myelosuppressiva effekt.

Prostaglandinsyntetashämmare
Hos vissa patienter kan administrering av en prostaglandinsyntetashämmare reducera den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av diuretika.

Immunosuppressiva, systemiska kortikoider, prokainamid
Minskning av antal vita blodkroppar, leukopeni.

Läkemedel mot gikt (t.ex. allopurinol, benzbromaron)
Höjd dosering av läkemedel mot gikt kan behövas, eftersom hydroklortiazid tenderar att öka nivån av urinsyra.

Klinisk kemi
Hydroklortiazid kan orsaka diagnostisk störning i bentiromidtest. Tiazider kan minska serum-PBI (proteinbundet jod) utan tecken på tyreoidestörning.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare

ACE-hämmare rekommenderas inte 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 studier har inte entydigt kunnat visa på risk för teratogenicitet till följd av exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester; en något ökad risk kan dock inte uteslutas. Såvida inte fortsatt behandling med ACE-hämmare är absolut nödvändig, skall patienter som planerar graviditet byta till alternativt blodtrycksläkemedel med känd säkerhetsprofil under graviditet. När graviditet konstaterats skall behandling med ACE-hämmare avbrytas genast och, om relevant, alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under den andra och tredje trimestern inducerar toxicitet i människofoster (minskad njurfunktion, oligohydramnios, retarderad skullförbening) samt hos nyfödda (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se även 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 skett från den andra trimestern, rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn, vars mödrar har tagit ACE-hämmare, skall observeras noga med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid

Erfarenheten av användning av hydroklortiazid under graviditeten, särskilt under den första trimestern, är begränsad. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism finns risk för att användning under andra och

tredje trimestern ger fetoplacental perfusion och kan orsaka fetala och neonatala skador såsom ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller pre-eklampsi på grund av risken för minskad plasmavolym och placentahypoperfusion, utan en fördelaktig effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor förutom i undantagsfall när ingen annan behandling kan användas.

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 ratiopharm vid amning av prematura 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 ratiopharm hos en ammande moder övervägas om behandlingen är nödvändig för modern och barnet följs upp med avseende på biverkningar.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Tiazider i höga doser som orsakar intensiv diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Enalapril comp ratiopharm under amning rekommenderas inte. Om Enalapril comp ratiopharm används under amning, bör dosen hållas så låg som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid bilkörning och användning av maskiner bör det beaktas att tillfällig yrsel och trötthet kan uppträda (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna var yrsel och trötthet. Dessa var vanligtvis milda och ledde sällan till att behandlingen avbröts.

Biverkningar som rapporterats för Enalapril comp ratiopharm, enbart enalapril eller enbart hydroklortiazid antingen vid kliniska studier eller efter det att läkemedlet introducerades på marknaden listas i tabellen nedan.

Biverkningarna är listade enligt MedDRA organsystem och frekvens kategori. Frekvens definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Mycket sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
<i>Infektioner och infestationer</i>						Sialoadenit
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)</i>						Icke-melanom hudcancer (basalcells-cancer och skivepitel-cancer)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			anemi (inklusive	neutropeni, minskning av hemoglobin,		

	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Mycket sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
			aplastisk och hemolytisk)	minskning av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, myelosuppression, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
<i>Immunsystemet</i>						anafylaktiska reaktioner
<i>Endokrina systemet</i>						syndrom på inadekvat antidiuretisk hormonsekretion (SIADH)
<i>Metabolism och nutrition</i>		hypokalemi, förhöjt kolesterol, förhöjda triglycerider, hyperurikemi	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4), hypomagnesemi, gikt	förhöjt blodglukos	Hyperkalcemi (se avsnitt 4.4)	glykosuri
<i>Centrala och perifera nervsystemet och psykiska störningar</i>		huvudvärk, depression, synkope, smakrubbningar	förvirring, somnolens, insomnia, nervositet, parestesi, yrsel, nedsatt libido	onormala drömmar, sömnstörningar, pares (på grund av hypokalemi)		rastlöshet, svindel
<i>Ögon</i>	dimsyn					Xantopsi, akut myopi, akut trångvinkelglaukom, koroidal effusion
<i>Öron och balansorgan</i>			tinnitus			
<i>Hjärtat och blodkärl</i>	yrsel	hypotension, ortostatisk hypotension, rytmrubbningar, angina pectoris, takykardi	Värmevallningar, palpitationer, hjärtinfarkt eller stroke, möjligen sekundärt till uttalad hypotension hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)	Raynauds syndrom		Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)

	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Mycket sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	hosta	dyspné	rinorré, halsont och heshet, bronko-spasm/astma	pulmonella infiltrat, andnöd (inklusive pneumonit och pulmonellt ödem), rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni	akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)	
<i>Magtarmkanalen</i>	illamående	diarré, buksmärtor, dysgeusi	ileus, pankreatit, kräkningar, dyspepsi, förstoppning anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår, flatulens	stomatit/aftösa sår, glossit	intestinalt angioödem	
<i>Lever och gallvägar</i>				leversvikt, hepatisk nekros (kan vara dödlig), hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, gulsot, kolecystit (särskilt hos patienter med befintlig kolelitiatis)		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		utslag (exantem), överkänslighet/angio-neurotiskt ödem: angio-neurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4).	diafores, pruritus, urtikaria, alopeci	erytema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erythematosus, erythrodermi, pemfigus Ett symtomkomplex har rapporterats som kan innefatta visst eller allt av följande: feber, serosit, vaskulit,		

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				myalgi/myosit, artralgi/artrit, ett positivt ANA, förhöjt ESR, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet eller andra dermatologiska symtom kan förekomma		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelkramper	artralgi			
Njurar och urinvägar			renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	oliguri, interstitiell nefrit		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			impotens	gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni	fatigue	Sjukdomskänsla, feber			
Undersökningar		hyperkalemi, förhöjt serumkreatinin	förhöjt blodurea, hyponatremi	förhöjda lever- enzymer, förhöjt serum- bilirubin		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Specifik information med avseende på behandling av överdosering med Enalapril comp ratiopharm saknas.

Behandlingen är symtomatisk och understödande. Behandling med Enalapril comp ratiopharm 20 mg/12,5 mg tabletter 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, elektrolytrubbning och hypotension med etablerade behandlingar.

Enalaprilmaleat

Det mest framträdande symtomet på överdosering som hittills har rapporterats är allvarlig hypotoni, med början ca 6 timmar efter intag av tabletter, samtidigt med blockad av renin-angiotensin-systemet och stupor.

Symtom som uppträder vid överdosering av ACE-hämmare kan inkludera cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumenalaprilatnivåer 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 objektiva och subjektiva symtomen orsakas av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) så väl som dehydrering beroende på kraftig diures. Om digitalis dessutom ges, kan hypokalemin accentuera arytmier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, kombinationer.
ATC kod: C09BA02

Enalapril comp ratiopharm är en kombination av en angiotensinomvandlande enzymhämmare (enalapril) och ett diuretikum (hydroklortiazid).

Verkningsmekanism

Angiotensin converting enzyme (ACE) är ett peptidyldipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Som resultat av ACE-hämningen minskar plasmanivåerna av angiotensin II, vilket i sin tur leder till en ökning av plasmareninaktiviteten (genom hämning av den negativa återkopplingen av reninfrisättning) och till en minskning av aldosteronutsöndringen.

ACE är identisk med kininas II. Därför kan enalapril också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodepressorpeptid. Vilken betydelse detta har för den terapeutiska effekten av enalapril återstår emellertid att klargöra. Även om man anser att den primära mekanismen för enaprilts blodtryckssänkande effekt är hämning av renin/angiotensin/aldosteron-systemet, vilket spelar en viktig roll i att reglera blodtrycket, så sänker enalapril blodtrycket också hos hypertensiva patienter som har låga reninhalter.

Hydroklortiazid är ett vätskedrivande och blodtryckssänkande medel som ökar plasmareninaktiviteten. De två aktiva substansernas blodtryckssänkande effekt är additiv och pågår vanligen under 24 timmar. Andelen av hypertensiva patienter som får tillfredsställande resultat med Enalapril comp ratiopharm är större än den andel som får tillfredsställande resultat med någon av de två aktiva substanserna separat.

Enalaprilkomponenten i Enalapril comp ratiopharm minskar vanligen den kaliumförlust som förknippas med hydroklortiazid.

Klinisk effekt och säkerhet

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 HCTZ 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 HCTZ ($\geq 50\,000$ 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-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 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 uppgifter

Enalapril

Absorption

Enalaprilmaleat absorberas snabbt när det intas peroralt och maximala serumhalter av enalapril uppnås inom en timme. Att döma av de mängder som uppmäts i urin är absorptionen 60–70 % av oralt intaget enalapril. Absorptionen av enalapril från mag-tarmkanalen påverkas inte av föda.

Efter absorption hydrolyseras enalapril snabbt och till största delen till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximala serumkoncentrationer av enalaprilat uppnås inom tre till fyra timmar efter en oral dos enalapril. Omfattningen av absorption och hydrolys av enalapril är densamma för varierande doser inom det rekommenderade terapeutiska dosintervallet.

Eliminering

Enalapril utsöndras primärt via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urinen är enalaprilat – ca 40 % av dosen – och intakt enalapril. Det finns inga indikationer på några större metaboliska omvandlingar av enalapril annat än till enalaprilat. Serumkoncentrationsprofilen för enalaprilat visar en förlängd slutfas vilken verkar vara förknippad med bindningen till ACE. Hos individer med normal njurfunktion uppnåddes steady state-serumkoncentrationer av enalaprilat på fjärde dagen efter

administrering en gång per dag med enalapril. Efter upprepad dosering med enalapril är den effektiva halveringstiden (efter ackumulering) 11 timmar.

Särskilda populationer

Hydrolysen av enalapril till dess aktiva metabolit kan fördröjas hos cirrhotiska patienter. Exponeringen för enalapril och enalaprilat är förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kreatininclearance på 40–60 ml/min var steady-state AUC av enalaprilat efter administrering av 5 mg en gång dagligen ungefär dubbelt så stor som hos patienter med normal njurfunktion. Vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min), ökade AUC åttafaldigt och den effektiva halveringstiden för enalaprilat efter upprepad dosering var förlängd. Enalaprilat kan elimineras från cirkulationen via hemodialys.

Amning

Efter en oral singeldos på 20 mg hos fem kvinnor i postpartumperioden var medelvärdet av de högsta halterna av enalapril i mjölk 1,7 µg/L (i intervallet 0,54 till 5,9 µg/L) 4 till 6 timmar efter dosen. Medelvärdet av de högsta halterna av enalaprilat var 1,7 µg/L (i intervallet mellan 1,2 till 2,3 µg/L); de högsta halterna påträffades vid olika tidpunkter över en 24-timmars period. Data utifrån de högsta halterna i mjölk ger ett uppskattat värde för högsta intag för ett barn som uteslutande ammar på cirka 0,16% av moderns viktanpassade dos. En kvinna som hade tagit 10 mg enalapril peroralt dagligen i 11 månader hade de högsta halterna av enalapril på 2 µg/L i mjölken, 4 timmar efter en dos och de högsta halterna av enalaprilat på 0,75 µg/L omkring 9 timmar efter dosen. Den totala mängden enalapril och enalaprilat mätt i mjölk under en 24-timmars period var 1,44 µg/L respektive 0,63 µg/L. Efter en singeldos på 5 mg hos en moder och 10 mg hos 2 mödrar fanns inga påvisbara halter av enalaprilat ($<0,2$ µg/L) efter 4 timmar; halterna av enalapril bestämdes ej.

Hydroklortiazid

Absorption

Biotillgängligheten för hydroklortiazid är 60–80 %. Samtidigt födointag ökar absorptionen något (ca 15 %).

Distribution

Hydroklortiazid passerar placentabarriären men inte blod-hjärnbarriären.

Metabolism/eliminering

Halveringstiden i plasma varierar mellan 5,6 och 14,8 timmar. Hydroklortiazid metaboliseras inte men utsöndras snabbt via njurarna. Minst 61 % av den orala dosen elimineras oförändrad inom 24 timmar.

Särskilda populationer

Halveringstiden är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Enalapril/hydroklortiazid

Absorption

Samtidig administrering av enalaprilmaleat och hydroklortiazid i olika doser har liten eller ingen effekt på biotillgängligheten för dessa två substanser. Kombinationstabletten är biologiskt likvärdig med samtidig administrering av de två separata substanserna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogen potential visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxikologiska studier pekar inte på att enalapril har några effekter på fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor och är inte teratogent. I en studie där honråttor fick doser före parning och under dräktighetsperioden, dog ett ökat antal råttungar under diperioden. Substansen har visats passera placenta och utsöndras i bröstmjölk. ACE-hämmare som läkemedelsklass har visat sig framkalla biverkningar som påverkar den sena fosterutvecklingen, vilket resulterar i fosterdöd och kongenitala effekter, speciellt påverkas skallen. Fostertoxicitet,

intrauterin tillväxthämning och öppen ductus arteriosus har även rapporterats. Dessa utvecklingsstörningar tros delvis bero på en direkt verkan av ACE-hämmare på fostrets renin-angiotensinsystem och delvis på grund av ischemi som orsakats av hypotoni hos modern och ett minskat blodflöde mellan foster och placenta samt minskad syre-/näringstillförsel till fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
majsstärkelse
pregelatiniserad stärkelse
natriumvätekarbonat
talk
magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

blisterförpackningar av Al/OPA/Al/PVC-folie.
14, 20, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 60, 98, 98x1, 100, 100x1 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Acro-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17139

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7 september 2001
Datum för den senaste förnyelsen: 27 november 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-25