

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley 20 mg/12,5 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne(n) med känd effekt: 130 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Ljusgula, runda, bikonvexa och odragerade tabletter (cirka 8,5 mm) med brytskåra på den ena sidan och släta på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley är avsett för behandling av hypertoni då monoterapi med ACE-hämmare eller tiaziddiuretika inte gett tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos är 1 tablett dagligen.

Tidigare diuretikabehandling: Symtomatisk hypotoni kan uppträda efter den första dosen av enalaprilmaleat/hydroklortiazid, företrädesvis hos patienter med salt- och/eller vätskebrist till följd av tidigare diuretikabehandling. Ett uppehåll i diuretikabehandlingen ska göras 2–3 dagar innan behandling med Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley inleds (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion:

Eftersom den initiala doseringen av enalapril till patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mer än 30 ml / min till mindre än 80 ml / min) är 5 - 10 mg, rekommenderas inte enalaprilmaleat / hydrochlorthiazid som initial terapi hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Enalaprilmaleat / hydrochlorthiazid är kontraindicerat hos patienter som har en kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml / min.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn har inte fastställts.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (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.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley 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 sakubitril / valsartan-behandling. Enalapril får inte initieras tidigare än 36 timmar efter den sista dosen sakubitril / valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Enalaprilmaleat / hydroklortiazid

Hypotoni och rubbningar i elektrolyt- och vätskebalansen

Symtomatisk hypotoni ses sällan hos patienter med okomplicerad hypertoni. Hos hypertensiva patienter som får Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley är det mer troligt att symtomatisk 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). Regelbunden kontroll av serumelektrolyter ska göras vid lämpliga intervall hos sådana patienter.

Särskild uppmärksamhet ska ges till patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse. Hos hypertonipatienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion, har symtomatisk hypotoni observerats. Denna uppstår mest sannolikt hos patienter med mer svåra former av hjärtsvikt, som visar sig i användning av höga doser av loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter ska behandlingen inledas under medicinsk övervakning, och patienten ska följas noggrant närhelst dosen av Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley och/eller diuretika ändras. Liknande försiktighetsmått kan vara befogade för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse. Om hypotoni uppkommer ska patienten 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, utan denna kan ges vanligen utan problem när blodtrycket stigit efter volymökning.

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om den upptäcks snabbt och behandlas på lämpligt sätt är njursvikt i samband med enalaprilbehandling vanligtvis reversibel.

Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley ska inte ges till patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 80 ml/min och > 30 ml/min) innan en titrering med enalapril har visat behov av att ge den mängd som ingår i den här formuleringen (se avsnitt 4.2).

Vissa hypertensiva patienter utan märkbar tidigare njursjukdom, har utvecklat ökning av blodurea och serumkreatinin när enalapril har getts samtidigt med ett diuretikum (se Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.4). Om detta uppträder ska behandling med Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley sättas ut. Eventuell förekomst av underliggande njurartärstenos ska beaktas (se Enalaprilmaleat, Renovaskulär hypertoni i avsnitt 4.4).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

Hyperkalemi

När enalapril och ett lågdosdiuretikum kombineras kan risken för hyperkalemi inte uteslutas (se Enalaprilmaleat, Serumkalium i avsnitt 4.4).

Litium

En kombination av litium, enalapril och diuretika rekommenderas generellt inte (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn har inte fastställts.

Enalaprilmaleat

Aortastenosis/hypertrof kardiomyopati

Liksom med alla vasodilatorer, ska ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med obstruktion av vänsterkammerutflödet samt undvikas vid 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 bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om den upptäcks snabbt och behandlas på lämpligt sätt är njursvikt i samband med enalaprilbehandling vanligtvis reversibel (se avsnitt 4.2 och Enalaprilmaleat och hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.4).

Renovaskulär hypertoni

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

Njurtransplantation

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

Hemodialys

Användning av enalapril är inte indicerat hos patienter som behöver dialys vid njursvikt. Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högerpermeabla membran (t.ex. AN69®) och samtidigt behandlades med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter ska man överväga att använda ett annat dialysmembran eller ett antihypertensivt medel från en annan läkemedelsklass.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot eller hepatit och utvecklas till fulminant hepatisk nekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller kraftigt

förhöjda leverenzymerna ska avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få lämplig medicinsk uppföljning (se Hydroklortiazid, Leversjukdom i avsnitt 4.4).

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplicerande faktorer uppkommer sällan neutropeni. Enalapril ska användas med mycket stor försiktighet hos patienter med kollagen kärlsjukdom, immunosuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om njurfunktionen redan är nedsatt. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril används till sådana patienter, bör halten av vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

Serumkalium

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

Hypoglykemi

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som inleder behandling med en ACE-hämmare, ska uppmanas att noggrant kontrollera för hypoglykemi, speciellt under den första månaden med kombinerad behandling (se Hydroklortiazid, Metabola och endokrina effekter i avsnitt 4.4, samt avsnitt 4.5).

Överkänslighet/angioneurotiskt ödem

Samtidig användning av ACE-hämmare och sacubitril / valsartan är kontraindicerat på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sacubitril / valsartan får inte initieras tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av enalapril. Om behandling med sacubitril / valsartan avbryts, får enalaprilbehandling inte påbörjas förrän 36 timmar efter den sista dosen sacubitril / valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av ACE-hämmare med racecadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan andningsnedsättning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör vidtas vid start av racecadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin hos en patient som redan tar en ACE-hämmare.

Angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive enalaprilmaleat. Detta kan uppkomma när som helst under behandlingen.

I sådana fall ska Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att fullständig tillbakagång av symtomen ska kunna säkerställas innan patienten skrivs ut. Även för patienter där svullnaden är begränsad till tungan och inte leder till andnöd, kan förlängd observationsperiod behövas eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall på grund av angioödem som involverar struphuvudet eller tungan rapporterats. Det är troligt att patienter hos vilka tungan, stämbanden eller struphuvudet involveras får luftvägsobstruktion, speciellt om de tidigare genomgått luftvägsskirurgi. När tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade och sannolikt orsakar luftvägshinder, ska lämplig terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning 1:1 000 (0,3 till 0,5 ml), ges och/eller åtgärder för att säkerställa öppna luftvägar hos patienten genast vidtas.

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med kaukasier. Emellertid verkar det som om svarta individer i allmänhet har en ökad risk för angioödem.

Patienter med anamnes på angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare, kan löpa en högre risk för att utveckla angioödem vid användning av en ACE-hämmare (se även avsnitt 4.3).

Patienter som samtidigt behandlas med ACE-hämmare och hämmare av mTOR (mammalian target of rapamycin), t.ex. temsirolimus, sirolimus, everolimus, kan löpa ökad risk för angioödem.

Anafylaktoida reaktioner vid hyposensibilisering med geting- eller bigift

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

Anafylaktoida reaktioner vid LDL-aferes

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

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter det att terapin avbrutits. Hosta orsakad av ACE-hämmare ska beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

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

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare ska inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig ska patienter som planerar graviditet övergå till en annan blodtryckssänkande behandling vars säkerhetsprofil är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, ska en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare verkar enalapril inte sänka blodtrycket lika effektivt hos svarta personer som hos övriga, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renintillstånd hos den svarta hypertensiva populationen.

Hydroklortiazid

Nedsatt njurfunktion

Hydroklortiazid är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance ≤ 30 ml / min.

Leversjukdom

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

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan leda till försämrad glukostolerans. Dosjustering av antidiabetika, inkluderande insulin, kan behövas (se Enalaprilmaleat, Hypoglykemi i avsnitt 4.4). Tiazider kan minska halten av natrium, magnesium och kalium i serum.

Förhöjning av kolesterol- och triglyceridnivåer kan vara associerade med behandling med tiaziddiuretika. Vid dosen 12,5 mg hydroklortiazid har emellertid minimala eller inga effekter rapporterats. Vidare rapporterades inga kliniskt signifikanta effekter på glukos, kolesterol, triglycerider, natrium, magnesium eller kalium i kliniska studier med 6 mg hydroklortiazid.

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 ska sättas ut innan paratyreoideafunktionen kontrolleras.

Tiazidbehandling kan framkalla hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Denna hyperurikemiska effekt förefaller vara dosrelaterad. Enalapril kan även öka urinutsöndringen av urinsyra och därigenom minska den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

Regelbunden bestämning av serumelektrolyter ska göras med lämpliga mellanrum, på samma sätt som görs för alla patienter som behandlas med diuretika.

Tiazider (även hydroklortiazid) kan orsaka vätske- eller elektrolytobalanser (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken som tyder på vätske- eller elektrolytobalanser är xerostomi, törst, svaghet, letargi, somnolens, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramp, muskeltrötthet, hypotoni, oliguri, takykardi och gastrointestinala besvär som illamående och kräkningar.

Även om hypokalemi kan utvecklas under tiaziddiuretikabehandling så kan samtidig behandling med enalapril minska den diuretikainducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, patienter som får kraftig diures, patienter med för litet peroralt elektrolytintag och patienter som samtidigt får behandling med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 4.5).

Hyponatremi kan uppträda vid varmt väder hos patienter med ödem. Kloridbrist är vanligtvis lätt och kräver i de flesta fall ingen behandling.

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

Överkänslighet

Hos patienter som får tiazider kan överkänslighetsreaktioner uppträda oavsett om allergi eller bronkialastma finns i anamnesen eller inte. Det finns rapporter om att SLE förvärrats eller aktiverats vid användning av tiazider.

Icke-melanom hudcancer

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

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter ska 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 hydroklortiazid kan också behöva övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion, som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen inkluderar akut försämring av synskärpa eller ögonsmärta och uppträder normalt inom timmar till veckor efter insättning av läkemedlet. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Primär behandling är utsättning av hydroklortiazid så snart som möjligt. Omedelbara medicinska eller kirurgiska behandlingar kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera tidigare allergi mot sulfonamid 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/Hydrochlorothiazide Medical Valley sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid

Hjälpämnen

Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enalaprilmaleat /hydroklortiazid

Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare och sacubitril / valsartan är kontraindicerat eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

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

Data från kliniska studier 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 vid användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Andra blodtryckssänkande medel

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

Litium

Reversibla ökningar av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan ytterligare öka nivåerna av litium och öka risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare.

Användning av Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig ska kontroll av serumlitiumnivåer göras (se avsnitt 4.4).

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

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inkluderande selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare), kan minska effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedel. Därför är det möjligt att effekten av angiotensin II-receptorblockerare, ACE-hämmare eller diuretika kan dämpas av NSAID-preparat, inklusive selektiva COX-2 hämmare.

Samtidig administrering av NSAID (inklusive COX-2 hämmare) och angiotensin II blockerare eller ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut njursvikt kan förekomma i sällsynta fall, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre patienter eller patienter med minskad vätskevolym, inklusive patienter med diuretikabehandling). Kombinationen ska därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man ska överväga att övervaka njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Enalapril

Kaliumsparande diuretika eller kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningar

Även om serumkalium vanligtvis förblir inom normala gränser, kan hyperkalemi uppstå hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningar kan leda till betydande ökningar av serumkalium. Man bör också vara försiktig när enalapril ges tillsammans med andra medel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och cotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretika som amilorid. Därför rekommenderas inte kombinationen av enalapril i ovan nämnda läkemedel. Om samtidig användning indikeras ska de användas med försiktighet och med tät övervakning av serumkalium (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin

Hyperkalemi kan uppstå vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Kontroll av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan uppstå vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Kontroll av serumkalium rekommenderas.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist och leda till en risk för hypotoni vid behandlingsstart med enalapril (se avsnitt 4.2 och 4.4). Den blodtryckssänkande effekten kan minskas antingen genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller ökat saltintag.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

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

Sympatomimetika

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

Antidiabetika

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

Alkohol

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

Acetylsalicylsyra, trombolytika och β -blockerare

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

Guld

Nitritoida reaktioner (symtom innefattar ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med guld i injektionsform (natriumaurotiomalat) samtidigt med en ACE-hämmare, inklusive enalapril.

Hämmare av mTOR (mammalian target of rapamycin)

Patienter som samtidigt tar mTOR-hämmare (t.ex. temsirolimus, sirolimus, everolimus) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Hydroklortiazid

Icke-polariserande muskelrelaxantia

Tiazider kan öka svaret på tubokurarin.

Alkohol, barbiturater eller opioidanalgetika

Förstärkning av ortostatisk hypotoni kan uppträda (se avsnitt 4.5).

Antidiabetika (perorala medel och insulin)

Dosanpassning av det antidiabetiska medlet kan krävas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Kolestyramin och kolestipolhartser

Absorptionen av hydroklortiazid minskas i närvaro av hartser för anjonbyte. Engångsdoser av antingen kolestyramin eller kolestipolhartser binder hydroklortiazid och minskar absorptionen i magtarmkanalen med upp till 85 % resp. 43 %.

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

Ökad risk för torsade de pointes.

Digitalisglykosider

Hypokalemi kan göra hjärtat känsligare eller ge kraftigare påverkan på hjärtfrekvensen som svar på digitalis toxiska effekter (t.ex. ökad kammarirritabilitet).

Kortikosteroider, ACTH

Förstärker elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Loopdiuretika (t.ex. furosemid), karbenoxolon eller laxermedelsmissbruk

Hydroklortiazid kan öka förlusten av kalium och/eller magnesium.

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin)

Effekten av pressoraminer kan minska (se avsnitt 4.5).

Cytostatika (t.ex. cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel och förstärka deras myelosuppressiva effekter.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare

Användning av 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. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig ska patienter som planerar graviditet övergå till en annan blodtryckssänkande behandling vars säkerhetsprofil är väl dokumenterad för användning under graviditet.

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

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

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

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

Hydroklortiazid

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad, framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användning under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentära perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolytrubbningar 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 förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Enalaprilmaleat

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i bröstmjölks (se avsnitt 5.2). Även om dessa koncentrationer förefaller sakna klinisk betydelse rekommenderas inte Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley vid amning av för tidigt födda barn och under de första

veckorna efter förlossningen. Detta på grund av den hypotetiska risken för kardiovaskulära och renala effekter och eftersom den kliniska erfarenheten är otillräcklig. Då det gäller ett något äldre spädbarn kan användning av Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley övervägas till en ammande kvinna om behandlingen är nödvändig för henne och om barnet följs upp med avseende på eventuella biverkningar.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Tiazider som ges i höga doser och som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley under amning rekommenderas inte. Om Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley används under amningsperioden ska dosen vara lägsta möjliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid framförande av fordon eller handhavande av maskiner ska man beakta att yrsel eller trötthet kan förekomma (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley tolereras i allmänhet väl. I kliniska studier var biverkningarna vanligtvis milda och övergående och i de flesta fall krävdes inte att behandlingen avbröts.

De vanligaste rapporterade biverkningarna för Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley var huvudvärk och hosta.

Biverkningar som rapporterats för Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley, enalapril enbart eller hydroklortiazid enbart antingen i kliniska studier eller efter marknadsföring inkluderar: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $<1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$); mycket sällsynta ($<1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar av Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley

Organsystem	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>Neoplasier; benigna, maligna och ospecifiserade (inklusivecystor och polyper)</i>						Icke-melanom hudcancer (basalcells-cancer och skivepitel-cancer)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	Neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgs-depression, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		

<i>Endokrina systemet</i>						Syndrom med abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)
<i>Metabolism och nutrition</i>		Hypokalemi, kolesterol-ökning, triglycerid-ökning, hyperurikemi	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4), hypomagnesemi, gikt**	Blodsocker-ökning	Hyperkalcemi (se avsnitt 4.4)	
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>		Depression	insomnia, nervositet, minskad libido**, förvirring	Dröms störningar		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk, synkope, smakförändring	, somnolens, parestesi, svindel,	pares (på grund av hypokalemi)		
<i>Ögon</i>	Dimsyn					Choroidal effusion.
<i>Öron och balansorgan</i>			Tinnitus, vertigo			
<i>Hjärtat</i>	Yrsel	Rytmstörningar, angina pectoris, takykardi	palpitationer, hjärtinfarkt möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)			
<i>Blodkärl</i>		Hypotoni, ortostatisk hypotoni,	Rodnad, cerebrovaskulär händelse* möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Raynauds fenomen		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Hosta	Dyspné	Rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma	Lunginfiltrat, respiratorisk distress (inkluderande pneumoni och lungödem), rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni	ARDS (Akut andnödssyndrom) (se avsnitt 4.4)	
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Diarré, buksmärta	Ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår, flatulens**	Stomatit /aftösa sår, glossit	Intestinalt angioödem	
<i>Lever och gallvägar</i>				Leversvikt, levernekros (kan vara fatal), hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, gulsot, kolecystit (främst patienter med befintlig kolelitiasis)		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Utslag (exantem), överkänslighet	Diafores, pruritus, urtikaria, alopeci	Erythema multiforme, Stevens–		Ett symtomkomplex har rapporterats

		/angio-neurotiskt ödem: angio-neurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4).		Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erythematosus, erythrodermi, pemfigus		vilket kan inkludera några eller alla av följande symtom: 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†	Ledvärk**			
Njurar och urinvägar			Renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	Oliguri, interstitiell nefrit		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Impotens	Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Asteni	Bröstmärta, trötthet	Sjukdomskänsla, feber			
Undersökningar		Hyperkalemi, ökning av serumkreatinin	Ökningar av blodurea, hyponatremi	Förhöjda leverenzym, förhöjt serumbilirubin		

* Incidenstalen var jämförbara med de för placebo- och aktiv kontrollgrupp i de kliniska studierna.

** Har endast setts med hydroklortiazid 12,5 mg och 25 mg.

† Frekvensen vanlig för muskelkramper hänför sig till hydroklortiaziddoserna 12,5 mg och 25 mg medan frekvensen för denna biverkning är mindre vanlig när det gäller dosen 6 mg hydroklortiazid.
ANA: antinucleär antikroppstest; ESR: erytrocytsedimentationsfrekvens

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Specifik information med avseende på behandling av överdosering med Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley saknas. Behandlingen är symtomatisk och understödande. Behandling med Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley ska avbrytas och patienten ska observeras noggrant. Föreslagna åtgärder är framkallande av kräkning, administrering av aktivt kol och administrering av laxermedel om läkemedelsintaget skett nyligen samt korrigerande av vätskebalans, elektrolyttrubbning och hypotoni enligt vedertagna rutiner.

Enalaprilmaleat

De mest framträdande effekterna som hittills rapporterats vid överdosering är uttalad hypotoni, som uppträder cirka sex timmar efter tablettintaget, med samtidig blockering av renin-angiotensin-systemet och stupor. Symtom som associeras med överdosering av ACE-hämmare inkluderar cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumnivåer för enalaprilat som är 100 och 200 gånger högre än de som vanligtvis ses efter terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalaprilmaleat.

Rekommenderad behandling vid överdosering är intravenös infusion av vanlig saltlösning. Om hypotoni uppträder ska patienten placeras i framstupa sidoläge. Om tillgängligt kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Om intaget skett nyligen vidtas åtgärder för att avlägsna enalaprilmaleat (t.ex. kräkning, magsköljning, administrering av absorberande medel och natriumsulfat). Enalaprilat kan avlägsnas från blodet via hemodialys (se avsnitt 4.4). Behandling med pacemaker är indicerat vid terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer ska kontrolleras kontinuerligt.

Hydroklortiazid

De vanligaste tecknen och symtomen som ses är sådana som har orsakats av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering till följd av alltför kraftig diures. Om digitalis också har administrerats kan hypokalemi accentuera hjärtarytmier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Enalapril och diuretika, ATC-kod: C09BA02

Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley är en kombination av en hämmare av angiotensinkonverterande enzym (enalaprilmaleat) och ett diuretikum (hydroklortiazid) och är effektivt vid behandling av hypertoni.

Angiotensinkonverterande enzym (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 verkan på reninfrisättningen) och till en minskning av aldosteronutsöndringen.

Hydroklortiazid är ett vätskedrivande och blodtryckssänkande medel som ökar plasmareninaktiviteten. Hydroklortiazid inhiberar upptaget av elektrolyter i de distala tubuli i njurarna och ökar utsöndringen av natrium, klor, kalium, magnesium, vätekarbonat och vatten. Utsöndringen av kalcium kan minska. Den kaliumsänkande effekten av tiazider minskas i allmänhet av den kaliumsparande effekten hos enalapril.

Mekanismen för den antihypertensiva inverkan som tiazider har är okänd. Hydroklortiazid brukar inte påverka ett normalt blodtryck.

Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley har antihypertensiv och diuretisk verkan. Enalaprilmaleat och hydroklortiazid har använts både som monoterapi och i kombination för behandling av hypertoni. Trots att 6 mg hydroklortiazid ensamt inte ger kliniskt signifikanta antihypertensiva effekter jämfört med placebo, uppstår en kliniskt synergisk effekt på blodtrycket när 6 mg hydroklortiazid kombineras med enalapril. Effekten på blodtryckssänkningen är signifikant större än med enalapril ensamt. Dessutom bibehöll Enalapril/Hydrochlorothiazide Medical Valley den antihypertensiva effekten i minst 24 timmar.

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.

Icke-melanom hudcancer (NMSC): Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcellscancer (BCC) och 8 629 fall av skivepitelcancer (SCC) matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av hydroklortiazid ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad 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 hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades mot 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).

Verkningsmekanism

Trots att mekanismen genom vilken enalapril sänker blodtrycket antas primärt vara suppression 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 signifikant ökning av hjärtfrekvensen.

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

Effektiv hämning av ACE-aktivitet uppkommer vanligtvis 2 till 4 timmar efter oral administrering av en individuell enalaprildos. 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 med enalapril 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 enalaprilmaleat ökade blodflödet i njurarna, men glomerulär filtrationshastighet (GFR) var oförändrad. Det fanns inga tecken på natrium- eller vattenretention. Hos patienter med låga glomerulära filtrationshastigheter före behandlingen ökade dock vanligtvis hastigheterna.

Antihypertensiv behandling med enalapril leder till en signifikant regression av vänsterkammarmhypertrofi vilket bevarar vänstra kammarens systoliska prestationsförmåga. Effekten av fast doskombination av enalapril och hydroklortiazid på sjuklighet och dödlighet har inte utforskats.

Dubbel blockad

Två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) har undersökt användning av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare i kombination.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med anamnes på kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens på 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 ska 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt enalaprilmaleat absorberas snabbt, med högsta serumkoncentration av enalapril inom en timme. Baserat på återvunnen mängd i urin absorberas enalapril till 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 3–4 timmar efter en oral dos av enalaprilmaleat.

I urinen är de huvudsakliga komponenterna enalaprilat som står för ca 40 % av dosen samt intakt enalapril. Med undantag för omvandlingen till enalaprilat finns det inget som talar för någon signifikant omsättning av enalapril. Koncentrationskurvan i serum för enalaprilat uppvisar en utdragen terminalfas, som uppenbarligen står i samband med att enalaprilat binds till ACE. Hos personer med normal njurfunktion uppnåddes steady state-koncentrationer av enalaprilat i serum under fjärde dygnet efter att administration av enalaprilmaleat påbörjats. Graden av absorption och hydrolys av enalapril är likartad för de olika terapeutiska doser som rekommenderas.

Hydroklortiazid: Diuretisk effekt inom 2 timmar. Maximal effekt uppnås efter cirka 4 timmar. En kliniskt adekvat diuretisk effekt bibehålls i 6–12 timmar.

Distribution

Inom det terapeutiskt relevanta koncentrationsintervallet överstiger bindningsgraden av enalaprilat till humana plasmaproteiner inte 60 %.

Metabolism

Med undantag av omvandlingen till enalaprilat finns det inga belägg för någon signifikant metabolism av enalapril. Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt via njurarna.

Eliminering

Enalaprilat utsöndras primärt renalt. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat, som svarar cirka 40 % av dosen, och intakt enalapril (cirka 20 %). Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt via njurarna. Minst 61 % av en oral dos utsöndras oförändrad inom 24 timmar.

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 svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $\leq$ 30 ml/min) ökade AUC cirka åtta gånger. Den effektiva halveringstiden för enalaprilat 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.

Amning

Efter en oral engångsdos på 20 mg till fem kvinnor i postpartumperioden var medelvärdet av de högsta halterna av enalapril i bröstmjölken 1,7 µg/l (i intervallet 0,54 till 5,9 µg/l) 4–6 timmar efter dosen. Medelvärdet av de högsta halterna av enalaprilat var 1,7 µg/l (i intervallet 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 bröstmjolk ger ett uppskattat värde för högsta intag för ett barn som uteslutande dricker bröstmjolk på cirka 0,16 % av moderns viktjusterade 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 bröstmjolk under en 24-timmars period var 1,44 µg/l respektive 0,63 µg/l. Efter en engångsdos på 5 mg hos en moder och 10 mg hos två mödrar fanns inga påvisbara halter av enalaprilat (< 0,2 µg/l) i mjölken efter 4 timmar; halterna av enalapril bestämdes ej.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ingen relevant information.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Pregelatiniserad stärkelse
Maleinsyra
Gul järnoxid (E 172)
Majsstärkelse
Natriumstearyl fumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av aluminium / aluminium i förpackningsstorlek på 30 tabletter.
HDPE-burk med polypropenskruvlock med induktionstättningsfoder (består av värmebeständig tryckfärg + aluminiumfolie + värmeförseglingslack) i förpackningsstorlek på 100, 105 och 112 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion

Inga speciella anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59140

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-04-27
Datum för förnyat godkännande: 2025-02-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-13