

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion 20 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 123,6 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Ljusbula, runda, bikonvexa odragerade tabletter med delskåra på ena sidan och slät på andra sidan. Delskåran är endast till för att underlätta sväljning och inte för att dela tabletten i lika delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion är avsett för behandling av hypertoni hos patienter för vilka en kombinationsbehandling är ändamålsenlig.

Läkemedlet ska endast användas då monoterapi med en av de aktiva substanserna inte gett tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Hypertoni

Den vanliga dosen är 1 tablett en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till två tabletter en gång dagligen.

Tidigare diuretikabehandling.

Symtomatisk hypotoni kan uppträda efter den första dosen Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion; företrädesvis hos patienter med hypovolemi eller hyponatremi till följd av tidigare diuretikabehandling. Ett uppehåll i diuretikabehandling bör göras 2–3 dagar innan behandling med Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion inleds (se avsnitt 4.5).

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Tiazider kan vara olämplig diuretikabehandling för patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva om den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) är ≤ 30 ml/min (d.v.s. kraftigt nedsatt njurfunktion).

Hos patienter med glomerulär filtrationshastighet > 30 ml/min, men < 80 ml/min (lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion), ska Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion endast användas efter separat dositering med respektive substans som ingår i kombinationsprodukten.

Rekommenderad startdos för enalaprilmaleat vid monoterapi hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion är 5–10 mg.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn har inte fastställts.

Äldre

I kliniska prövningar var effekten och tolerabiliteten av enalaprilmaleat och hydroklortiazid vid samtidig administrering densamma hos äldre patienter med hypertoni som hos yngre patienter.

Administrering

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon annan ACE-hämmare
- kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) ≤ 30 ml/min)
- anuri
- anamnes av angioneurotiskt ödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare
- ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- överkänslighet mot sulfonamidderivat
- graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- kraftigt nedsatt leverfunktion
- samtidig användning av Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion 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 kombinationen sakubitril/valsartan. Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion får inte sättas in tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av kombinationen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Enalaprilmaleat/hydroklortiazid

Hypotoni och rubbningar i elektrolyt-/vätskebalansen

Symtomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får enalapril är det mer troligt att symtomatisk hypotoni uppkommer om patienten har hypovolemi, t.ex. orsakad av diuretikabehandling, restriktivt saltintag, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Regelbunden kontroll av serumelektrolyter bör göras hos sådana patienter med lämpliga mellanrum. Särskild uppmärksamhet bör iaktas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller stroke. Hos hypertensiva patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion, har symtomatisk hypotoni observerats.

Om hypotoni uppkommer, bör patienten placeras i liggande ställning och om nödvändigt ges en intravenös infusion av natriumklorid. Övergående hypotoni är inte en kontraindikation för fortsatt behandling, utan följande doser kan vanligtvis ges utan problem när blodtrycket stigit efter plasmavolytmökning.

Nedsatt njurfunktion

Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion ska inte ges till patienter med nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 80 ml/min och > 30 ml/min) innan en lämplig enalapril-dos har fastställts genom titrering (se avsnitt 4.2)

Vissa hypertensiva patienter utan tidigare njursjukdom har utvecklat ökning av blodurea och kreatinin när enalapril gets samtidigt med ett diuretikum (se avsnitt 4.4 "Enalaprilmaleat", "Nedsatt njurfunktion"; "Hydroklortiazid", "Nedsatt njurfunktion"). Om detta uppträder bör behandling med Enalapril/Hydrochlorotiazid Orion avbrytas. Eventuell förekomst kan bero på en möjlig njurartärstenos (se avsnitt 4.4 "Enalaprilmaleat", "Renovaskulär hypertoni").

Hyperkalemi

Användning av kombinationen enalapril och lågdosdiuretikum utesluter inte möjligheten att hyperkalemi uppträder (se avsnitt 4.4 "Enalaprilmaleat", "Hyperkalemi").

Litium

Kombination av litium med enalapril och diuretika rekommenderas generellt inte (se avsnitt 4.5).

Enalaprilmaleat

Aortastenos/hypertrofisk kardiomyopati

Liksom allakärlvidgande läkemedel, bör ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med obstruktion av vänsterkamarutflödet samt undvikas vid kardiogen chock eller hemodynamiskt signifikant obstruktion.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion 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 korrekt, är nedsatt njurfunktion i samband med enalaprilbehandling vanligtvis reversibel (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4 "Enalaprilmaleat/hydroklortiazid", "Nedsatt njurfunktion"; "Hydroklortiazid", "Nedsatt njurfunktion").

Renovaskulär hypertoni

En ökad risk för hypotoni och nedsatt njurfunktion föreligger när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensam fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Förlust av njurfunktion kan förekomma utan signifikanta förändringar i serumkreatinin. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning och kontroll av njurfunktion.

Njurtransplantation

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

Hemodialyspatienter

Enalaprilbehandling är inte indicerad hos patienter som behöver dialys för nedsatt njurfunktion. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högerpermeabla membran (t.ex. AN 69®) och samtidigt behandlades med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller ett antihypertensivt medel från en annan läkemedelsklass.

Nedsatt leverfunktion

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med 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 leverenzymmer bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få lämplig klinisk uppföljning (se avsnitt 4.4 "Hydroklortiazid"; "Nedsatt leverfunktion").

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Däremot, hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplicerande faktorer uppkommer sällan neutropeni. Enalapril bör användas med mycket stor försiktighet hos patienter med kollagen kärlsjukdom, immunsuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller

prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om tidigare nedsatt njurfunktion föreligger. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril används till sådana patienter, bör halten av vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

Hyperkalemi

Hyperkalemi kan förekomma under behandling med en ACE-hämmare. Patienter med risk för att utveckla hyperkalemi omfattar de med nedsatt njurfunktion, diabetes mellitus, hypoadosteronism och de som får samtidig behandling med kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller saltersättningsmedel innehållande kalium samt patienter som tar andra aktiva substanser associerade med ökat serumkalium (t.ex. heparin, kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol). Om samtidig användning av något av ovan nämnda medel bedöms lämplig, rekommenderas regelbunden övervakning av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Diabetespatienter

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som börjar med en ACE-hämmare bör uppmanas att noggrant kontrollera glukosvärdena i blodet p.g.a. en ökad risk för hypoglykemi, speciellt under den första månaden med kombinerad behandling (se avsnitt 4.4 "Hydroklortiazid", "Metaboliska och endokrina effekter", och avsnitt 4.5).

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion. Angioödem kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att fullständig tillbakagång av symtomen ska kunna säkerställas innan patienten skrivs ut. Även för patienter utan andnöd och där svullnaden är begränsad till tungan, 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 möjligt att patienter hos vilka tungan, stämbanden eller struphuvudet involveras får luftvägsobstruktion, speciellt om de tidigare genomgått luftvägskirurgi. När tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade och eventuellt orsakar luftvägsobstruktion ska adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning (1 mg/ml, 0,3–0,5 ml), och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten, genast vidtas.

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

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

Samtidig behandling med ACE-hämmare och kombinationen sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med kombinationen sakubitril/valsartan får inte påbörjas tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av enalapril. Behandling med enalapril får inte sättas in tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av kombinationen 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 luftvägar eller tunga, med eller utan andningsbesvär) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas vid insättning av racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin till en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering med geting- eller bigift (från *Hymenoptera*)

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid hyposensibilisering med gift av *Hymenoptera*

upplevt livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare före varje hyposensibilisering.

Anafylaktiska reaktioner vid LDL-afäres

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

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. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar bildningen av angiotensin II och därmed minskar den kompensatoriska aktiveringen av renin-angiotensinsystemet hos patienter som genomgår större operationer eller ges anestesi med medel som framkallar hypotoni. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism, kan den korrigeras genom plasmavolyxmexpansion (se avsnitt 4.5).

Serumkalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är vanligtvis inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör kontrolleras (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar att bli gravida få alternativ antihypertensiv behandling med väl dokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare omedelbart avbrytas och vid behov alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare sänker enalapril inte blodtrycket lika effektivt hos svarta patienter som hos andra, möjligen beroende på en högre förekomst av låg-renintillstånd hos den svarta hypertensiva populationen.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det finns data som visar 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 samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om dubbel blockadbehandling anses nödvändig, bör detta endast utföras under specialistövervakning och med noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Hydroklortiazid

Nedsatt njurfunktion

Tiazider kan vara olämpliga som diuretika för patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva i

de fall där glomerulära filtrationshastigheten är 30 ml/min eller lägre (d.v.s. måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion) (se avsnitt 4.2 samt "Enalaprilmaleat/hydroklortiazid", "Nedsatt njurfunktion"; "Enalaprilmaleat", "Nedsatt njurfunktion" i avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

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

Metaboliska och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan leda till försämrad glukostolerans. Dosjustering av antidiabetika, inklusive insulin, kan behövas (se avsnitt 4.4 "Enalaprilmaleat", "Diabetespatienter").

Förhöjning av kolesterol- och triglyceridnivåer har kopplats till tiaziddiuretikabehandling. 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.

Tiazidbehandling kan orsaka hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Denna hyperurikemiska effekt förefaller vara dosrelaterad, och inte kliniskt signifikant vid dosen 6 mg hydroklortiazid som finns i vissa läkemedel med enalapril och hydroklortiazid. Enalapril kan därtill öka koncentrationen av urinsyra i urinen och därigenom minska den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

Regelbundna serumelektrolytbestämningar bör göras med lämpliga mellanrum, på samma sätt som för alla patienter som behandlas med diuretika.

Tiazider (även hydroklortiazid) kan orsaka obalans i vätske- eller elektrolytbalansen (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken som tyder på rubbningar i vätske- och elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, svaghet, letargi, trötthet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala besvär som illamående och kräkningar.

Även om hypokalemi kan utvecklas under tiaziddiuretikabehandling, kan samtidig behandling med enalapril minska den diuretikainducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, 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 feta fall ingen behandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka en intermittent och lätt ökning av serumkalcium i fall då känd störning i kalciummetabolismen saknas. Tydlig hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyreoidism. Tiazidbehandling bör sättas ut innan test av bisköldkörtelfunktion utförs.

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

Ögon

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamider eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtom innefattar akut försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom timmar till veckor efter påbörjad behandling. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Primär behandling är att sätta ut läkemedlet så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Allergier mot sulfonamid eller penicillin i anamnesen kan utgöra riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

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 symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks, ska Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Överkänslighet

Hos patienter som får tiazider kan överkänslighetsreaktioner uppträda oavsett om allergi eller bronkialastma finns i anamnesen. Det finns rapporter om förvärrad eller aktiverad systemisk lupus erythematosus (SLE) 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 bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålning 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 avsnitt 4.8).

Hjälpämnen

Varje tablett Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enalaprilmaleat/hydroklortiazid

Andra blodtryckssänkande medel

Samtidig användning av dessa medel kan förstärka de hypotensiva effekterna av enalapril. 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 administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av ACE-hämmare och tiaziddiuretika kan ytterligare öka nivåerna av litium och öka risken för litiumtoxicitet.

Användning av Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen är nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

Långtidsanvändning av NSAID kan reducera den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare och kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av diuretika.

NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och 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 vätskebrist, inklusive patienter med diuretikabehandling).

Enalaprilmaleat

Läkemedel som ökar risken för angioödem

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

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

Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller andra läkemedel som kan öka serumkalium

Även om serumkalium vanligtvis ligger inom normala gränsvärden kan hyperkalemi förekomma hos vissa patienter som behandlas med Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningar kan leda till betydande ökning av serumkalium. Försiktighet bör också iakttas när Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion administreras tillsammans med andra medel som förhöjer serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), eftersom trimetoprim är känt för att ha samma effekt som ett kaliumsparande diuretikum såsom amilorid. Därför rekommenderas inte kombinationen av Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion med ovan nämnda läkemedel. Om samtidig användning är indicerad, ska de användas med försiktighet och med frekventa kontroller av serumkalium.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare med ciklosporin. Kontroller av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare med heparin. Kontroller av serumkalium rekommenderas.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist och leda till en ökad risk för hypotoni vid behandlingsstart med enalapril (se avsnitt 4.2 och 4.4). De hypotensiva effekterna kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts eller genom volymökning eller ökat saltintag.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Användning av vissa anestetiska läkemedel, tricykliska antidepressiva eller 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.

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 kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika och betablockerare

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

Guldpreparat

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data från kliniska studier har visat att förekomst av biverkningar, såsom hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) genom samtidig 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).

Hydroklortiazid

Icke-depolariserande muskelrelaxerande medel

Effekten av tubokurarin kan potentieras av tiazider.

Alkohol, barbiturater och euforiserande analgetika (opiater)

Förstärkning av ortostatisk hypertoni kan uppträda.

Antidiabetika (perorala medel och insulin)

Dosanpassning av det antidiabetiska läkemedlet 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 dess absorption i magtarmkanalen med upp till 85 % respektive 43 %.

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

En ökad risk för ventrikulär arytm (torsades de pointes-takykardi).

Digitalisglykosider

Hypokalemi kan göra hjärtat mer känsligt och förstärka dess svar på digitalis toxiska effekter (t.ex. ökad kammarrirritabilitet).

Kortikosteroider, adrenokortikotropt hormon (ACTH)

Förstärkt elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Kaliuretiska diuretika (som furosemid), karbenoxolon eller laxermedelsmissbruk

Hydroklortiazid kan öka förlust av kalium och/eller magnesium.

Pressoraminer (som noradrenalin)

Effekten av pressoraminer kan minska.

Cytostatika (som cyklofosfamid och metotrexat)

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

Pediatrik 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). Användning av ACE-hämmare är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data tyder på att exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester ökar risken för fosterskada. Resultaten har inte varit entydiga, men en liten ökning av risken kan emellertid inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar att bli gravida få alternativ blodtryckssänkande behandling med väl dokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet.

Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart och vid behov alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern inducerar 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 fostret exponerats för ACE-hämmare under graviditetens andra och tredje trimester, rekommenderas ultraljudskontroll av fostrets njurar och skalle. Spädbarn vars mödrar har tagit ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Erfarenheten av hydroklortiazid vid graviditet är begränsad, framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat av den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användningen av hydroklortiazid under den andra och den tredje graviditetstrimestern försvaga den fetoplacentala perfusionen och ge påverkan på fostret t.ex. ikterus, störning i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av graviditetsödem, graviditetshypertoni eller preeklampsi på grund av risken för minskad plasmavolym och hypoperfusion i placenta utan att detta skulle ha någon gynnsam effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Enalapril:

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/Hydrochlorotiazide Orion under amning av för tidigt födda spädbarn 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/Hydrochlorotiazide Orion 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 bröstmjölks i små mängder. Tiazider i höga doser som orsakar intensiv diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion under

amning rekommenderas inte. Om Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion används under amnings ska doserna vara så låga som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid bilkörning eller hantering av maskiner bör man beakta att yrsel och trötthet ibland kan förekomma (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Biverkningar som rapporterats för kombinationsprodukten innehållande både enalapril och hydroklortiazid samt för enalapril enbart eller hydroklortiazid enbart antingen i kliniska prövningar eller efter marknadsföring inkluderar:

Frekvensen av biverkningar klassas enligt följande: 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).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper):

Ingen känd frekvens: icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Blodet och lymfsystemet:

Mindre vanliga: anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)

Sällsynta: neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar

Endokrina systemet:

Ingen känd frekvens: tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH).

Metabolism och nutrition:

Vanliga: hypokalemi, kolesterolökning, triglyceridökning, hyperurikemi

Mindre vanliga: hypoglykemi (se avsnitt 4.4), hypomagnesemi, gikt*

Sällsynta: hyperglykemi

Mycket sällsynta: hyperkalcemi (se avsnitt 4.4)

Centrala och perifera nervsystemet samt psykiatriska tillstånd:

Vanliga: huvudvärk, depression, synkope, smakförändringar

Mindre vanliga: förvirring, somnolens, insomnia, nervositet, parestesi, svindel, minskad libido*

Sällsynta: förändrat drömmönster, sömnstörningar, pares (till följd av hypokalemi)

Ögon:

Mycket vanliga: dimsyn

Ingen känd frekvens: choroidal effusion

Öron och balansorgan:

Mindre vanliga: tinnitus

Hjärtat och blodkärl:

Mycket vanliga: svindel

Vanliga: hypotoni, ortostatisk hypotoni, arytmier, angina pectoris, takykardi

Mindre vanliga: rodnande, palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse, möjligtvis orsakad av uttalad hypotoni hos patienter i riskgruppen (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Raynauds syndrom

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mycket vanliga: hosta

Vanliga: dyspné

Mindre vanliga: rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma

Sällsynta: lungfiltrat, respiratoriska rubbningar (inkluderande pneumonit och lungödem) rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni

Mycket sällsynta: ARDS (akut andnödssyndrom) (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalen:

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: diarré, magsmärtor

Mindre vanliga: ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår, flatulens*

Sällsynta: stomatit/aftösa sår, glossit

Mycket sällsynta: intestinalt angioödem

Lever och gallvägar:

Sällsynta: leversvikt, levernekros (kan vara dödlig), hepatit (antingen hepatocellulär eller kolestatisk), gulsot, kolekystit (särskilt hos patienter med kolelitiasis).

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: utslag (exantem), överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Mindre vanliga: diafores, pruritus, urtikaria, alopeci

Sällsynta: erythema multiforme, Steven–Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erytematosus, erythrodermi, pemfigus

Ingen känd frekvens: Ett symptomkomplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symptom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, positivt ANA-titrar, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Hudutslag, fotosensitivitet eller andra dermatologiska symptom kan förekomma.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga: muskelkramper†

Mindre vanliga: artralgi

Njurar och urinvägar:

Mindre vanliga: renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri

Sällsynta: oliguri, interstitiell nefrit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: impotens

Sällsynta: gynekomasti

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Mycket vanliga: asteni

Vanliga: bröstsmärta, trötthet

Mindre vanliga: sjukdomskänsla, feber

Undersökningar och provtagningar:

Vanliga: hyperkalemi, ökningar av serumkreatinin

Mindre vanliga: ökningar av blodurea, hyponatremi

Sällsynta: förhöjda leverenzymmer, förhöjt serumbilirubin

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

† Frekvensen ”vanliga” för muskelkramper hänförs sig till hydroklortiaziddoserna 12,5 mg och 25 mg medan frekvensen för denna biverkning är ”mindre vanliga” för dosen 6 mg hydroklortiazid.

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns tillgänglig om behandling av överdosering med enalapril/hydroklortiazid. Behandlingen är symtomatisk och understödande. Behandling med Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion 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 korrigerings 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 tablettintag med samtidig blockering av renin-angiotensinsystemet samt stupor. Symtom som associeras med överdosering av ACE-hämmare inkluderar cirkulatorisk chock, elektrolyttrubbningar, 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 fysiologisk natriumkloridlösning. Om hypotoni uppträder bör patienten placeras i chockposition. Om tillgängligt kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Om intaget skett nyligen, ska åtgärder vidtas för att avlägsna enalaprilmaleat (t.ex. kräkning, ventrikelsköljning, administrering av absorberande medel och natriumsulfat). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys (se avsnitt 4.4.). Behandling med pacemaker är indicerat vid terapieresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

Hydroklortiazid

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, ACE-hämmare och diuretika, ATC-kod: C09BA02

Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion är en kombination av en ACE-hämmare (enalapril) och ett diuretikum (hydroklortiazid).

Angiotensinkonverterande enzym (ACE) är en peptidyldipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till

enalaprilat som hämmar ACE. Hämning av ACE leder till minskad mängd angiotensin II i plasma, vilket i sin tur leder till ökad reninaktivitet i plasma (på grund av avlägsnad negativ återkoppling på reninfrisättningen) och minskad aldosteronutsöndring.

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

Verkningsmekanism

Trots att mekanismen genom vilken enalapril sänker blodtrycket antas primärt vara hämning av renin-angiotensinaldosteronsystemet, är enalapril antihypertensivt även hos patienter med lågreninhypertoni. Hydroklortiazid är ett diuretikum och blodtryckssänkande medel som ökar reninaktiviteten i plasma. Den blodtryckssänkande effekten av enalapril och hydroklortiazid är additiv och bibehålls i 24 timmar. Hos de flesta patienter ger Enalapril/Hydrochlorotiazide Orion en mer positiv effekt än de båda substanserna var för sig som monoterapi. Enalapril har visats minska den kaliumförlust som orsakas av hydroklortiazid.

Dubbel blockad

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

Dessa studier har inte visat någon signifikant positiv effekt på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi.

Resultaten är också relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare p.g.a. att dessa har liknande farmakodynamiska egenskaper.

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 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 biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebo-gruppen.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid (HCTZ) och icke-melanom hudcancer (NMSC). I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcells cancer (BCC) och 8 629 fall av skivepitel cancer (SCC) matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ 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-respons samband 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 (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Enalaprilmaleat

Absorption

Oralt enalapril absorberas snabbt, med maximal serumkoncentration av enalapril inom en timme. Baserat på återfunnen mängd i urin är absorptionsgraden av enalapril från orala enalapriltabletter cirka 60 %. Absorptionen av en peroral dos av enalapril påverkas inte av förekomst av mat i mag-tarmkanalen.

Efter absorption hydrolyseras peroralt administrerad enalapril snabbt och i stor omfattning till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal serumkoncentration av enalaprilat uppnås cirka 4 timmar efter en oral dos av enalapril i tablettform. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat efter upprepade doser av oralt enalapril är 11 timmar. Hos patienter med normal njurfunktion uppnåddes steady-state-koncentrationer av enalaprilat efter 4 dagars behandling.

Distribution

Bindningen av enalapril till humana plasmaproteiner överstiger inte 60 % inom det koncentrationsområde som är terapeutiskt relevant.

Metabolism

Förutom hydrolyseringen till enalaprilat sker ingen signifikant metabolism av enalapril.

Eliminering

Enalaprilat utsöndras huvudsakligen via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat (cirka 40 % av dosen) och intakt enalapril (cirka 20 %).

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (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 kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $\leq$ 30 ml/min) var AUC cirka åtta gånger högre. Den effektiva halveringstiden efter multipla doser av enalaprilmaleat förlängs vid denna nivå av njurinsufficiens och tiden till steady state försenas (se avsnitt 4.2). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är cirka 62 ml/min.

Barn och ungdomar

En farmakokinetisk studie med upprepade administrering utfördes på 40 pojkar och flickor med hypertoni i åldrarna 2 månader till $\leq$ 16 år efter daglig administrering av 0,07 till 0,14 mg enalaprilmaleat per kg. Det fanns inga betydande skillnader i farmakokinetiken för enalaprilat hos barn jämfört med historiska data för vuxna. Resultaten antyder en ökning av AUC (normaliserad till dos per kroppsvikt) med ökande ålder, men en ökning av AUC ses dock inte när data normaliseras med avseende på kroppsyta. Vid steady state var den genomsnittliga effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat 14 timmar.

Amning

Efter en engångsdos på 20 mg hos fem kvinnor i postpartumperioden var medelvärdet av de högsta halterna av enalapril i bröstmjolk 1,7 mikrog/l (i intervallet 0,54 till 5,9 mikrog/l) 4–6 timmar efter dosen. Medelvärdet av de högsta halterna av enalaprilat var 1,7 mikrog/l (i intervallet mellan 1,2 till 2,3 mikrog/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 ammas på cirka 0,16 % av moderns viktanpassade dos. Hos en kvinna som hade tagit 10 mg enalapril peroralt i 11 månader mättes de högsta halterna av enalapril på 2 mikrog/l i bröstmjölken 4 timmar efter en dos och de högsta halterna av enalaprilat på 0,75 mikrog/l omkring

9 timmar efter dosen. Den totala mängden enalapril och enalaprilat mätt i bröstmjölk under en 24-timmars period var 1,44 mikrog/l respektive 0,63 mikrog/l. Efter en engångsdos på 5 mg hos en moder och 10 mg hos två mödrar fanns inga påvisbara halter av enalaprilat i bröstmjölken (< 0,2 mikrog/l) efter 4 timmar; halterna av enalapril bestämdes inte.

Hydroklortiazid

I studier där plasmakoncentrationen av hydroklortiazid har övervakats i minst 24 timmar har halveringstiden varit 5,6 till 14,8 timmar. Hydroklortiazid metaboliseras inte i kroppen och utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61 % av den orala dosen hydroklortiazid utsöndras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placentan, men inte blod-hjärnbarriären.

Enalaprilmaleat/hydroklortiazid

Samtidig upprepad administrering av enalaprilmaleat och hydroklortiazid har ingen eller försumbar effekt på biotillgängligheten av dessa läkemedelssubstanser. Kombinationstabletten är bioekvivalent med samtidig administrering av de aktiva substanserna som ingår i den.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga särskilda uppgifter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Maleinsyra
Laktosmonohydrat
Stärkelse, pregelantinerad
Gul järnoxid E172
Majsstärkelse
Natriumstearyl fumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/Aluminium blister: 30 tabletter (3 x 10).
HDPE burk: 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49749

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-03-20
Datum för den senaste förnyelsen: 2016-09-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-17