

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Enalapril/Hydrochlorothiazide Viatris 20 mg/12,5 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 272,4 mg laktos.

För en fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Gulfärgad, kapselformad, bikonvex tablett, märkt med E på ena sidan av brytskåran och H på den andra sidan på ena sidan av tabletten och M på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Denna fasta doskombination är indicerad till patienter vars blodtryck inte kunnat kontrolleras tillräckligt med enbart enalapril.

Denna fasta doskombination kan även ersätta kombination av 20 mg enalaprilmaleat och 12,5 mg hydroklortiazid hos patienter som har stabiliserats på de enskilda aktiva substanserna givet i samma proportioner som separata läkemedel.
(Se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Denna fasta doskombination är inte lämplig som initial behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är en tablett en gång om dagen.

Enskild dositering med båda de aktiva substanserna kan rekommenderas.

Då det är kliniskt lämpligt, kan direkt övergång från monoterapi med ACE-hämmare till den fasta kombinationen övervägas.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med kreatininclearance på > 30 och < 80 ml/min ska endast ges enalapril/hydroklortiazid 20 mg/12,5 mg efter titrering av de enskilda aktiva substanserna. Loopdiuretika är att föredra framför

tiazider i denna patientgrupp. Dosen enalaprilmaleat och hydroklortiazid bör hållas så låg som möjligt (se avsnitt 4.4).

Kalium och kreatinin bör kontrolleras regelbundet hos dessa patienter, t.ex. varannan månad, när behandlingen har stabiliserats (se avsnitt 4.4).

Patienter med kreatininclearance på < 30 ml/min, se avsnitt 4.3.

Särskilda populationer

Hos patienter med salt/vätskebrist är den inledande dosen 5 mg enalapril eller lägre. Individuell dositering med enalapril och hydroklortiazid rekommenderas.

Äldre

Effekten hos äldre har visats vara lika god som hos yngre hypertensiva patienter.

Vid fysiologiskt nedsatt njurfunktion rekommenderas enskild dositering med den aktiva substansen enalapril innan användning av den fasta kombinationen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Enalapril/Hydrochlorothiazide Viatris för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Administreringssätt

Oral användning med eller utan födointag.

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 angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Enalapril/Hydrochlorothiazide Viatris får inte sättas in tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Överkänslighet mot sulfonamidderivat.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av Enalapril/Hydrochlorothiazide Viatris 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).

4.4 Varningar och försiktighet

Enalaprilmaleat/hydroklortiazid

Hypotoni och elektrolyt-/vätskeobalans

Symtomatisk hypotoni ses sällan vid okomplicerad hypertoni. Hos hypertensiva patienter som får enalapril/hydroklortiazid, är symtomatisk hypotoni mer sannolik om patienten har varit uttorkad t.ex. till följd av diuretikabehandling, saltfattig diet, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Regelbunden bestämning av serumelektrolyter bör göras vid lämpliga intervall hos dessa patienter.

Särskild försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt

eller cerebrovaskulär händelse. Hos hypertensiva patienter med hjärtsvikt, med eller utan associerad njursvikt, har symptomatisk hypotoni observerats.

Sannolikheten att detta inträffar är störst hos patienter med allvarligare grad av hjärtsvikt, vilket visar sig genom användning av höga doser loop-diuretika, hyponatremi eller nedsatt njurfunktion. Dessa patienter måste påbörja behandlingen under medicinsk övervakning och patienterna måste följas noggrant när dosen av enalapril/hydroklortiazid och/eller diuretika justeras.

Om hypotoni uppträder, skall patienten placeras i rygggläge och, om nödvändigt, få en intravenös infusion av vanlig saltlösning. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation mot ytterligare doser, vilka vanligtvis kan ges utan problem så snart blodtrycket har höjts efter volymökning.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt med normalt eller lågt blodtryck, kan en ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket uppstå med enalapril/hydroklortiazid. Denna effekt är förväntad och är oftast inte någon anledning till att avbryta behandlingen. Om hypotonin blir symtomatisk kan det vara nödvändigt med dosminskning och/eller avbrytande av diuretikum och/eller enalapril.

Nedsatt njurfunktion

Enalapril/hydroklortiazid ska inte ges till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min och >30 ml/min) förrän titrering av enalapril har visat ett behov på dosen som finns i denna beredning (se avsnitt 4.2).

Vissa hypertensiva patienter utan tidigare känd njursjukdom har utvecklat förhöjda halter av urea och kreatinin i blodet då enalapril har getts samtidigt med ett diuretikum (se avsnitt 4.4). Om detta inträffar bör behandlingen med enalapril/hydroklortiazid avbrytas. Denna situation bör medföra misstanke om underliggande njurartärstenos (se avsnitt 4.4).

Användning av enalapril/hydroklortiazid i kombination med aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR<60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3).

Hyperkalemi

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

Litium

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för denna produkt har inte visats i kontrollerade studier på barn.

Hjälpämnen

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

Enalaprilmaleat

Aortastenos/hypertrofisk kardiomyopati

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

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Vid snabb upptäckt och korrekt behandling, är njursvikt i samband med behandling med enalapril vanligen reversibel (se avsnitt 4.2 och 4.4). Rutinmässig kontroll av kalium och kreatinin bör ingå i den normala medicinska behandlingen av dessa patienter.

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 bör behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning och kontroll av njurfunktion.

Njurtransplantation

Det finns inga erfarenheter beträffande administrering av enalapril till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Behandling med enalapril rekommenderas därför inte.

Hemodialyspatienter

Användning av enalapril är inte indicerat hos patienter som behöver dialys vid njursvikt. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialysbehandlats med högpermeabla membran (t.ex. AN 69®) och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda en annan typ av dialysmembran eller en annan klass av antihypertensivt läkemedel.

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot eller hepatit och som fortskrider till fulminant levernekros och (i vissa fall) dödsfall. Mekanismen hos detta syndrom är ej fastställt. Patienter som erhåller ACE-hämmare som utvecklar gulsot eller markerade förhöjningar av leverenzymerna bör avbryta behandling med ACE-hämmare och erhålla lämplig medicinsk uppföljning (se avsnitt 4.4).

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som erhåller ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion och utan övriga komplicerande faktorer, är neutropeni sällsynt. Enalapril bör användas med extrem försiktighet hos patienter med kollagen kärlsjukdom, immunosuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om tidigare nedsatt njurfunktion föreligger. Vissa av dessa patienter utvecklade svåra infektioner som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril ges till sådana patienter, bör periodisk kontroll av vita blodkroppar göras och patienterna bör instrueras att rapportera alla tecken på infektion.

Serumkalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Ökningar av serumkalium har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Effekten är vanligtvis inte betydande hos patienter med normal njurfunktion. Riskfaktorerna för utveckling av hyperkalemi innefattar patienter med njurinsufficiens, försämrad njurfunktion, ålder (>70 år), diabetes mellitus, samtida händelser, särskilt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltsubstitut, eller de patienter som tar andra läkemedel förknippade med ökningar i serumkalium (t.ex. heparin och trimetoprim/sulfametoxazol). Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol även känt som trimetoprim/sulfametoxazol och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Hyperkalemi kan ge allvarliga, ibland dödliga, arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare, bör användas med försiktighet hos patienter som får ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör övervakas (se avsnitt 4.5).

Diabetespatienter

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

Överkänslighet/angioneurotiskt ödem

Angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive enalaprilmaleat. Det kan uppstå när som helst under behandlingen. Under sådana omständigheter ska behandling med enalapril/hydroklortiazid omedelbart avbrytas och lämplig övervakning bör inledas för att tillförsäkra fullständig tillbakagång av symptomen innan patient skrivs ut.

Även i sådana fall då endast tungan har svullnat, utan att andnöd har uppstått, kan patienten behöva observeras under längre tid, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kanske inte är tillräckligt.

I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats på grund av angioödem som förknippats med laryngealt ödem eller tungödem. Patienter vars tunga, glottis eller larynx påverkas löper större risk att uppleva andningshinder, i synnerhet sådana patienter som har en historik med operation i luftvägarna. Då tungan, glottis eller larynx är involverad och risk för luftvägsobstruktion är stor, måste lämplig behandling, vilket kan inkludera subkutan epinefrinlösning 1:1000 (0,3 ml till 0,5 ml) och/eller åtgärder för att säkra patientens luftvägar, utan dröjsmål administreras.

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

Patienter med anamnes på angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare, kan löpa högre risk för angioödem då de erhåller en ACE-hämmare (se avsnitt 4.3)

Samtidig användning av ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av Enalapril/Hydrochlorothiazide Viatriis. Behandling med Enalapril/Hydrochlorothiazide Viatriis får inte påbörjas tidigare än 36 timmar efter sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av ACE-hämmare tillsammans med andra NEP-hämmare (t.ex. 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 iakttas vid insättning av racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin till en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare. Därför behövs en noggrann nytta-risk-bedömning innan behandling påbörjas för patienter som tar Enalapril/Hydrochlorothiazide Viatris.

Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering med insektsgift

I sällsynta fall har patienter som erhållit ACE-hämmare under hyposensibilisering med insektsgift upplevt livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att behandlingen med ACE-hämmare tillfälligt avbröts före varje hyposensibilisering.

Anafylaktiska reaktioner i samband med LDL-aferes

I sällsynta fall har patienter som erhållit ACE-hämmare vid low density lipoprotein (LDL-) aferes med dextransulfat upplevt livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare 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 att terapin avbrutits. Hosta inducerad av ACE-hämmare bör betraktas som en del av differentialdiagnostiken vid hosta.

Operation/narkos

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

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare skall inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är känd för behandling under graviditet. Om patienten blir gravid skall behandlingen med ACE-hämmare avbrytas genast och om relevant, skall behandling med ett alternativt läkemedel inledas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etniska skillnader

I likhet med andra ACE-hämmare, förefaller enalapril vara mindre effektivt som blodtryckssänkande medel hos svarta personer än hos icke-svarta, troligen beroende på en högre prevalens av låg-renintillstånd hos den svarta hypertensiva populationen.

Hydroklortiazid

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

Nedsatt njurfunktion

Tiazider är möjligen inte lämpliga diuretika hos patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva vid kreatininclearance på 30 ml/min eller lägre (dvs måttlig eller svår njurinsufficiens) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hypovolemi, sekundärt till diuretikaorsakad vätske- och natriumförlust i början av behandlingen, leder till lägre glomerulär filtration. Detta kan medföra ökning av blodurea och kreatinin.

Denna övergående funktionella nedsättning av njurfunktionen får inga konsekvenser för patienter med normal njurfunktion men kan förvärra redan existerande nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika inklusive insulin kan vara nödvändig (se avsnitt 4.4). Tiazider kan minska natrium-, magnesium- och kaliumnivån i serum.

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

Tiazidbehandling kan framkalla hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Effekten på hyperurikemi verkar vara dosrelaterad och är inte kliniskt signifikant vid dosen 6 mg hydroklortiazid som enalapril/hydroklortiazid innehåller. Enalapril kan också öka mängden urinsyra i urinen och därmed försvaga den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

I likhet med alla patienter som erhåller behandling med diuretika, måste regelbunden kontroll av serumelektrolyter ske med lämpliga intervaller.

Tiazider (inklusive hydroklortiazid) kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytobalans är muntorrhet, törst, svaghet, letargi, dåsighet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotoni, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar som t.ex. illamående eller kräkningar.

Hypokalemi kan utvecklas under användning av tiaziddiuretika, men samtidig terapi med enalapril kan minska diuretikaframkallad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst för patienter med levercirros, snabb urinutsöndring, otillräckligt oralt intag av elektrolyter och hos patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 4.5).

Hos patienter med medfödd eller läkemedelsinducerad långt QT-intervall, främjar hypokalemi förekomsten av allvarliga arytmier, i synnerhet ett potentiellt livshotande torsades de pointes, särskilt i närvaro av bradykardi.

Kaliumnivåerna bör kontrolleras regelbundet, med början den första veckan av behandlingen.

Natriumnivåerna måste bestämmas före behandlingens insättning och därefter med jämna mellanrum. All diuretikabehandling kan ge hyponatremi med risk för allvarliga följder. Eftersom en minskning av natremi initialt kan vara asymtomatisk är det nödvändigt med regelbundna kontroller och dessa måste ske ännu oftare hos högriskpatienter såsom äldre, undernärda och cirrotiska patienter (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Vid varm väderlek kan hyponatremi uppträda hos patienter med ödem. Kloridförlusten är vanligtvis mild och kräver i de flesta fall ingen behandling.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och orsaka en intermittent och lätt stegring av serumkalcium, även vid frånvaro av kända störningar i kalciummetabolismen. Markerad hyperkalcemi kan vara ett tecken på en latent hyperparatyroidism. Tiazider bör sättas ut, innan funktionstester av paratyroidea utförs.

Tiazider har visats öka utsöndringen av magnesium i urinen, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner kan uppträda hos patienter som får tiazidbehandling, med eller utan allergi eller bronkialastma i anamnesen. Försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus har rapporterats vid användning av tiazider.

Ikke melanom hudcancer

I två epidemiologiska studier baserade på det danska nationella cancerregistret har observerats en ökad risk för ikke-melanom hudcancer (NMSC) basalscellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC) vid exponering av en ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ).

Hydroklortiazids fotosensibiliserande verkan skulle kunna vara en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som ordinerats HCTZ bör informeras om risken för NMSC och bli rekommenderade att regelbundet kontrollera huden med syfte att finna nya lesioner och omedelbart rapportera eventuellt misstänka lesioner. Tänkbara preventiva åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och i händelse av exponering bör adekvat skydd rekommenderas med syfte att minska risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner bör undersökas omgående inklusive histologisk utvärdering av biopsi. Användningen av HCTZ bör också övervägas hos patienter som tidigare erfarit NMSC (se också 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. Symtom inkluderar akut försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligtvis inom timmar till veckor efter läkemedelsinitiering. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att avbryta läkemedelsintaget så snabbt som möjligt. Snabba medicinska eller kirurgiska behandlingar kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera en historia av sulfonamid eller penicillinallergi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enalaprilmaleat/hydroklortiazid

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Samtidig användning av dessa läkemedel (t.ex. betablockerare, metyldopa, kalciumflödeshämmare) kan öka den blodtryckssänkande effekten av enalapril och hydroklortiazid. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater eller vasodilaterare kan sänka blodtrycket ytterligare.

Litium

Reversibla öknings i serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats under samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka risken för litiumtoxicitet och förstärka den redan ökade litiumtoxiciteten med ACE-hämmare.

Användning av enalapril/hydroklortiazid med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig ska serumlitiumnivåerna följas noga (se avsnitt 4.4).

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

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

NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och angiotensin II receptorantagonister eller ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan ge försämrad njurfunktion. Dessa effekter är

vanligen reversibla. I sällsynta fall kan akut njursvikt uppkomma, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre eller patienter som är dehydrerade, inklusive dem på diuretikabehandling).

Dubbel blockad av Renin-angiotensin-aldosteronsystemet

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

Dubbel blockad (t.ex. genom tillsättning av en ACE-hämmare till en angiotensin II-receptorantagonist) bör begränsas till individuellt definierade fall med noggrann övervakning av njurfunktionen.

Enalaprilmaleat

Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerat eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4). Sakubitril/valsartan får inte sättas in tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av Enalapril/Hydrochlorothiazide Viatriis. Enalapril/Hydrochlorothiazide Viatriis ska inte sättas in tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan.

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

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltersättning

Även om serumkalium vanligtvis ligger inom normala gränsvärden kan hyperkalemi förekomma hos vissa patienter som behandlas med Enalapril/Hydrochlorothiazide Viatriis. ACE-hämmare minskar diuretikaframkallad kaliumförlust. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan ge en signifikant ökning i serumkalium. Försiktighet bör också iaktas när Enalapril/Hydrochlorothiazide Viatriis 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/Hydrochlorothiazide Viatriis med ovan nämnda läkemedel. Om samtidig användning är indicerad på grund av visad hypokalemi bör de användas med försiktighet och med frekvent mätning av serumkalium (se avsnitt 4.4).

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)

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

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Samtidig behandling med vissa anestetika, tricykliska antidepressiva och antipsykotika kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

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

Alkohol

Alkohol ökar den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika, betablockerare

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

Guld

Nitritoida reaktioner (symtomen inkluderar blodvallning, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som får injicerbart guld (t.ex. natriumaurotiomalat) och samtidig behandling med ACE-hämmare inklusive enalapril.

Hydroklortiazid

Icke-depolariserande muskelrelaxantia

Tiazider kan öka svaret på tubokurarin.

Alkohol, barbiturater, narkotiska eller antidepressiva medel

Förstärkt ortostatisk hypotoni kan uppträda.

Antidiabetika (orala medel och insulin)

Dosanpassning av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.8).

Behandling med en tiazid kan påverka glukostoleransen. Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktosacidosis framkallad av en eventuell funktionell njursvikt relaterad till hydroklortiazid.

Kolestyramin och kolestipolresiner

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av anjoniska utbytesresiner. Enstaka doser av antingen kolestyramin eller kolestipolresiner binder hydroklortiazid och minskar dess absorption från magtarmkanalen med upp till 85 % respektive 43 %.

Digitalisglykosider

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

Amfotericin B (parenteralt) kortikosteroider, ACTH

Intensifierad elektrolyt reducering, särskilt hypokalemi.

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

Hydroklortiazid kan öka förlusten av kalium och/eller magnesium.

Pressoraminer (t.ex. adrenalin)

Effekten av pressoraminer kan minska.

Cytotoxiska medel (t.ex. ciklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan minska utsöndringen från njurarna av cytotoxiska läkemedel och potentiera deras myelosuppressiva effekter.

Läkemedel som används vid behandling av gikt (probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosanpassning av urikosuriska läkemedel kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan öka nivån av serumurinsyra. En ökning av dosen av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig tillförsel av en tiazid kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinerga medel (t.ex. atropin, biperiden)

Ökning av biotillgängligheten av tiaziddiuretika genom minskning av gastrointestinal motilitet och magsäckstömningshastighet.

Salicylater

Hydroklortiazid kan förstärka den toxiska effekten av höga doser salicylater på det centrala nervsystemet.

Metyldopa

Enstaka fall av hemolytisk anemi som inträffat vid samtidig användning av hydroklortiazid och metyldopa har rapporterats.

Ciklosporin

Samtidig behandling med ciklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

Läkemedel som påverkas av serumkaliumrubbningar och som ökar QT-intervallet

Periodisk kontroll av serumkalium och EKG rekommenderas när enalapril/hydroklortiazid ges tillsammans med läkemedel som påverkas av serumkaliumrubbningar (t.ex. digitalisglykosider och antiarytmika) och tillsammans med läkemedel som ökar risken för torsade de pointes (kammartakykardi) inklusive vissa antiarytmika, då hypokalemi är en predisponerande faktor för torsade de pointes (kammartakykardi):

- Klass Ia-antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid, prokainamid)
- Klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, defetilid, ibutilid).
- Vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Övriga (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin IV).

Kalciumsalter och vitamin D

Tiaziddiuretika kan öka serumkaliumnivåerna på grund av minskad utsöndring. Om kalciumtillägg måste förskrivas är det nödvändigt att serumkaliumnivåerna kontrolleras och kalciumdosen anpassas efter detta.

Interaktioner i laboratorievärden

På grund av deras effekter på kalciummetabolismen kan tiazider interferera med värden på paratyroideafunktionen (se avsnitt 4.4).

Karbamazepin

Risk för symtomatisk hyponatremi. Klinisk och biologisk kontroll krävs.

Jodkontrastmedel

Vid diuretikaframkallad dehydrering finns det ökad risk för akut njursvikt, särskilt med höga doser av jodkontrastmedel.

Patienterna ska återfå vätskebalansen före tillförsel.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

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

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid

Erfarenhet av användning av hydroklortiazid under graviditet, speciellt under första trimestern, är begränsad. Djurstudierna är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentabarriären. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism kan användning under andra och tredje trimestern ge fetoplacental perfusion och kan ge fetala och neonatala effekter som ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller preeklampsi på grund av risk för minskad plasmavolym och placental hypoperfusion, utan någon fördelaktig effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid ska inte användas av gravida kvinnor med essentiell hypertoni förutom i undantagsfall när inget annat läkemedel kan användas.

Amning

Enalapril

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i modersmjölk (se avsnitt 5.2). Trots att dessa koncentrationer förefaller vara kliniskt irrelevanta, rekommenderas inte användning av enalaprilmaleat vid amning av prematura barn eller under de närmsta veckorna efter förlossningen, på grund av möjlig risk för kardiovaskulära och renala effekter samt bristande klinisk erfarenhet. I fall med äldre spädbarn kan användning av enalaprilmaleat hos en ammande moder övervägas om behandlingen är nödvändig för modern och barnet följs upp med avseende på biverkningar.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Högdosbehandling av tiazider som orsakar diures kan inhibera mjölkproduktionen. Användning av enalapril/hydroklortiazid vid amning rekommenderas ej. Om enalapril/hydroklortiazid används vid amning skall doserna hållas så låga som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör man beakta att yrsel eller trötthet ibland kan uppstå (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Biverkningar som rapporterats för enalapril/hydroklortiazid, enbart enalapril eller enbart hydroklortiazid antingen vid kliniska studier eller efter det att läkemedlet introducerades på marknaden innefattar:

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 ($< 10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga:	anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)
Sällsynta:	neutropeni, minskat hemoglobin, minskat hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens:	syndrom på otillbörlig sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)
----------------------	---

Metabolism och nutrition

Vanliga:	hypokalemi, förhöjt kolesterol, förhöjda triglycerider, hyperurikemi
Mindre vanliga:	hypoglycemi (se avsnitt 4.4), hypomagnesemi, gikt*
Sällsynta:	förhöjt blodglukos
Mycket sällsynta:	hyperkalcemi (se avsnitt 4.4)

Psykiska störningar

Vanliga:	depression
Mindre vanliga:	sömlöshet, nervositet, nedsatt libido*
Sällsynta:	onormala drömmar, sömnstörningar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	yrsel
Vanliga:	huvudvärk, synkope, smakrubbningar
Mindre vanliga:	förvirring, somnolens, parestesi, svindel
Sällsynta:	pares (på grund av hypokalemi)

Ögon

Mycket vanliga:	dimsyn
Ingen känd frekvens:	choroidal effusion

Öron och balansorgan

Mindre vanliga:	tinnitus
-----------------	----------

Hjärtat

Vanliga: rytmrubbningar, kärlkramp, takykardi
Mindre vanliga: hjärtklappning, hjärtinfarkt eller stroke, eventuellt sekundärt till kraftig hypotoni hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: hypotoni, ortostatisk hypotoni
Mindre vanliga: blodvallning, cerebrovaskulär händelse* eventuellt sekundärt till kraftig hypotoni hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
Sällsynta: Raynauds syndrom

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket vanliga: hosta
Vanliga: dyspné
Mindre vanliga: rinoré, halsont och heshet, bronkospasm/astma
Sällsynta: pulmonära infiltrat, andnöd (inklusive pneumonit och pulmonellt ödem), rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni
Mycket sällsynta: Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående
Vanliga: diarré, buksmärta
Mindre vanliga: ileus, pankreatit, kräkningar, dyspepsi, förstoppning, anorexi, gastrisk irritation, muntorrhet, peptiskt magsår, flatulens*
Sällsynta: stomatit/aftösa ulcerationer, glossit
Mycket sällsynta: intestinalt angioödem

Lever och gallvägar

Sällsynta: leversvikt, hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, hepatisk nekros (kan vara dödlig), gulsot, kolestas (särskilt hos patienter med befintlig kolelitiasis)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: utslag (exantem), överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansiktet, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx har rapporterats (se avsnitt 4.4)
Mindre vanliga: diafores, pruritus, urtikaria, alopeci
Sällsynta: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erythematosus pemfigus, erythrodermi

Ingen känd frekvens:

En uppsättning symptom har rapporterats som kan inkludera en del eller alla av följande: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, positivt ANA (antinukleär antikropp), förhöjd sänka ESR (erytrocyt sedimentationsfrekvens), eosinofili samt leukocytos. Utslag, ljuskänslighet eller andra dermatologiska manifestationer kan uppstå. Psoriasis, förvärrad psoriasis.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: muskelkramper**
Mindre vanliga: artralgi*

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: njurdysfunktion, 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: olustkänsla, feber

Undersökningar:

Vanliga: hyperkalemi, ökning av serumkreatinin
Mindre vanliga: förhöjt blodurea, hyponatremi
Sällsynta: ökning i leverenzym, ökning i serumbilirubin

*Dessa biverkningar är endast relevanta för hydroklortiaziddoser om 12,5 mg som finns i Enalapril/Hydrochlorothiazide Viatri tabletter 20 mg/12,5 mg.

**Frekvensen av muskelkramper som vanligen gäller för doser av hydroklortiazid om 12,5 mg som finns i Enalapril/Hydrochlorothiazide Mylan tabletter 20 mg/12,5 mg, medan frekvensen av händelsen är mindre vanlig för doser om 6 mg av hydroklortiazid.

Ytterligare biverkningar associerade med hydroklortiazid

Infektioner och infestationer: Sialodenit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)
Ingen känd frekvens: ickemelanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcellscancer)
-Baserat på tillgängliga data från epidemiologiska studier, har ett kumulativt dosberoende samband observerats mellan HCTZ och NMSC (se också avsnitt 4.4 och 5.1).

Metabolism och nutrition: Glykosuri

Centrala och perifera nervsystemet: Yrsel

Hud och subkutan vävnad: Anafylaxi

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ingen särskild information finns beträffande behandling av en överdos av enalapril/hydroklortiazid.

Behandling

Behandlingen är symtomatisk och understödande. Behandling med enalapril/hydroklortiazid ska avbrytas och patienten övervakas noggrant. Föreslagna åtgärder innefattar framkallning av kräkning, administrering av aktivt kol och administrering av ett laxativ om intaget är nyligen gjort och korrigering av dehydrering, elektrolyttrubbning och hypotoni med etablerade behandlingar.

Beträffande enalapril maleate

Symtom

De mest framträdande symptomen på överdosering som hittills rapporterats är kraftig hypotoni som inleds ca. 6 timmar efter intag av tabletterna, samtidigt med blockad av reninangiotensinsystemet, samt stupor. Symptom som förknippas med överdos av ACE-hämmare kan inkludera cirkulationschock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, hjärklappning, bradykardi, yrsel, oro och hosta. Serumnivåer av enalaprilat 100 och 200 gånger högre än vad som vanligen observeras efter terapeutiska doser har rapporterats, efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalapril.

Behandling

Rekommenderad behandling vid överdos är intravenös infusion av vanlig koksaltlösning. Om hypotoni uppkommer ska patienten placeras i chock-position. Om möjligt ska behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer övervägas. Om intaget skett nyligen vidtag åtgärder inriktade på att eliminera enalapril (t ex kräkning, magsköljning, administrering av absorberter och natriumsulfat). Enalaprilat kan elimineras från cirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemaker-behandling är indicerat för terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer ska övervakas kontinuerligt.

Beträffande hydroklortiazid

Symtom

De vanligaste tecknen och symtomen som observerats orsakas av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) såväl som uttorkning på grund av överdriven diures. Om även digitalis intagits kan hypokalemi åtföljas av hjärtarytmier.

Förutom förväntad diures kan överdosering av tiazider orsaka letargi av varierande grad som kan utvecklas till koma inom några timmar, med minimal andningsdepression och försämring av kardiovaskulär funktion, och utan tecken på förändringar i serumelektrolyter eller dehydrering. Mekanismen för CNS-depression inducerad av tiazider är okänd.

Magirritation och en ökning av urea i blodet har rapporterats, samt förändringar i serumelektrolyter, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Ur klinisk synvinkel kan illamående, kräkningar, hypotension, kramper, yrsel, dåsigheit, förvirring, kan polyuri eller oliguri, upp till anuri, (genom hypovolemi) förekomma.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Farmakologisk verkningsmekanism

Enalapril

Enalaprilmaleat är ett maleatsalt av enalapril, ett derivat av två aminosyror, L-alanin och L-prolin. Angiotensinomvandlande enzym (ACE) är en peptidyl dipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorbering, hydrolyseras enalapril till enalaprilat, som hämmar ACE. Hämning av ACE medför minskad angiotensin II i plasma, vilket i sin tur leder till ökad plasmareninaktivitet (på grund av att negativ feedback av reninfrisättning avlägsnas), samt minskad utsöndring av aldosteron.

ACE är identiskt till kininas II. Således kan enalapril också blockera nedbrytning av bradykinin, en kraftfull vasodepressorpeptid. Dock återstår det ännu att klargöra den roll detta har beträffande enalapriils terapeutiska effekter.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett tiazid-diuretikum som har vätskedrivande och blodtryckssänkande effekt genom att hämma ämnen som ökar återabsorptionen av natrium i njurtubuli.

Detta ökar urinutsöndringen av natrium och klorid och, i mindre utsträckning, utsöndringen av kalium och magnesium, och ökar på så vis diuresen och får en blodtryckssänkande effekt.

Den blodtryckssänkande behandlingens egenskaper

Enalapril

Även om man anser att den primära mekanismen för enalapriils blodtryckssänkande effekt är hämning av renin/angiotensin/aldosteron-systemet, vilket spelar en viktig roll i att reglera blodtrycket, så sänker enalapril blodtrycket också hos hypertensiva patienter som har låga reninhalter.

Administrering av enalapril till patienter med högt blodtryck leder till sänkt blodtryck i såväl sittande som liggande ställning, utan signifikant ökning av hjärtrytmen.

Symptomatisk postural hypotoni förekommer sällan. Hos vissa patienter kan utveckling av optimal blodtryckssänkning kräva flera veckors behandling. Plötsligt utsättande av enalapril har inte associerats med snabbt förhöjt blodtryck.

Effektiv hämning av ACE-aktiviteten sker vanligen 2 till 4 timmar efter oral administrering av en individuell dos enalapril. Inträde av blodtryckssänkande aktivitet sågs vanligen efter en timma, med högsta reduktionen av blodtrycket 4 till 6 timmar efter administrering. Effektens varaktighet är dosrelaterad. Emellertid har de blodtryckssänkande och hemodynamiska effekterna, vid rekommenderade doser, visats kvarstå under minst 24 timmar.

Vid hemodynamiska studier av patienter med essentiell hypertoni, åtföljdes blodtryckssänkningen med en reduktion av perifert arteriellt motstånd med en ökning av hjärteffekten och liten eller ingen förändring av hjärtrytmen. Efter administrering av enalapril förekom en ökning i renalt blodflöde, glomerulär filtrering var oförändrad. Det förekom inga tecken på natrium- eller vattenretention. Emellertid, beträffande patienter med låg glomerulär filtrering före behandlingen, ökades vanligen filtreringen.

Vid kortsiktiga kliniska studier av diabetiker och icke-diabetiker med njursjukdom, sågs minskad albuminuri, utsöndring av IgG i urinen och totalt urinprotein efter administrering av enalapril.

Då det ges tillsammans med diuretika av tiazidtyp, är enalapriils blodtryckssänkande effekter åtminstone additiva. Enalapril kan minska eller förhindra att tiazidinducerad hypokalemi utvecklas.

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

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

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades

jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

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

Hydroklortiazid

Tiden tills diuretisk aktivitet inleds är ca. 2 timmar. Diuretisk aktivitet är som störst efter 4 timmar och bibehålls under 6 till 12 timmar.

Över en viss dos, når tiazid-diuretika en plåtå när det gäller terapeutisk effekt, medan biverkningarna fortsätter att mångfaldigas. När behandlingen är ineffektiv, tjänar det inget till att öka dosen utöver de rekommenderade doserna och leder ofta till biverkningar.

Beträffande kombinationen

I kliniska studier har samtidig administrering av enalapril och hydroklortiazid reducerat blodtrycket i högre grad än endera läkemedlet som monoterapi.

Administrering av enalapril hämmar reninangiotensin-aldosteronsystemet och tenderar att reducera kaliumförlust framkallad av hydroklortiazid.

Kombinationen av en ACE-hämmare med ett tiaziddiuretikum får en synergistisk effekt och minskar även risken för hypokalemi som framkallas av monoterapi med diuretika.

Klinisk effekt och säkerhet

KOPPLAT TILL HYDROKLORTIAZID

Icke melanom hudcancer: baserat på tillgängliga data från epidemiologiska studier, har ett kumulativt dosberoende samband observerats mellan HCTZ och NMSC. En studie inkluderade en population bestående av 71 533 individer med BCC och 8629 individer med SCC matchades mot populationsstorlekar på 1 430 833 individer respektive 172462 individer. Hög HCTZ användning (≥ 50000 mg kumulativ) visade ett samband med eller en justerad OR på 1.29 (95% KI: 1,23-1,35) för BCC och 3.98 (95% KI: 3,68-4,31) för SCC. En tydlig kumulativ dos-respons förhållande observerades för både BCC och SCC. En annan studie visade ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering av HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades mot en populationskontroll på 63 067 individer med hjälp av en riskbaserad provtagningsstrategi. En kumulativ dos-respons samband visade ett justerat OR värde på 2,1 (95% KI: 1,7-2,6) vilket ökade till OR-värde på 3,9 (3,0 -4,9) vid hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och ett OR-värde på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se också avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av enalapril och hydroklortiazid i olika doser har liten eller ingen effekt på biotillgängligheten hos dessa två ämnen.

Enalapril

Absorption

Oralt enalapril absorberas snabbt, med en högsta serumkoncentration inom 1 timme. Baserat på den mängd som utsöndras i urinen, absorberas enalapril från oralt enalaprilmaleat med ca. 60 %. Absorbering av oral enalapril påverkas inte av förekomst av föda i magtarmkanalen.

Distribution

Efter absorption, hydrolyseras oralt enalapril snabbt och omfattande till enalaprilat, en kraftfull angiotensinomvandlande enzymhämmare. Högsta serumkoncentrationer av enalaprilat uppstår 3-4 timmar efter en oral dos enalaprilmaleat. Den effektiva halveringstiden för ansamling av enalapril efter multipla doser av oralt enalapril är 11 timmar. Hos personer med normal njurfunktion uppnåddes steady state-serumkoncentrationer av enalaprilat efter fyra behandlingsdagar.

I de koncentrationsområden som är terapeutiskt relevanta, överskrider enalapriels bindning till humana plasmaproteiner inte 60%.

Amning

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

Metabolism

Utom beträffande omvandling till enalaprilat, finns inga belägg för signifikant metabolism av enalapril.

Eliminering

Enalaprilat utsöndras huvudsakligen genom njurarna. Huvudkomponenterna i urinen är enalaprilat, som motsvarar ca. 40 % av dosen, samt intakt enalapril (ca. 20 %).

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 40-60 ml/min) var steady state AUC av enalaprilat ungefär dubbelt så hög som hos patienter med normal njurfunktion efter administrering av 5 mg en gång om dagen. Vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min), ökades AUC ungefär 8 gånger. Effektiv halveringstid hos enalaprilat efter flera doser enalaprilmaleat förlängs vid denna grad av njurinsufficiens och tiden till steady state fördröjs. (Se avsnitt 4.2, Nedsatt njurfunktion).

Enalaprilat kan avlägsnas från det allmänna blodomloppet genom hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

Hydroklortiazid

Absorption

Oral absorbering av hydroklortiazid är relativt snabb.

Biotillgängligheten av hydroklortiazid varierar mellan 60 och 80 %. Tiden till högsta plasmakoncentration (T_{max}) varierar mellan 1,5 och 5 timmar, med ett genomsnitt på ca. 4 timmar.

Distribution

Proteinbindning är ca. 40 %.

Genomsnittlig halveringstid i plasma hos fastande patienter har rapporterats vara 5 till 15 timmar.

Eliminering

Hydroklortiazid elimineras snabbt via njurarna och utsöndras oförändrat (> 95 %) i urinen. Minst 61 % av den orala dosen elimineras oförändrad inom 24 timmar.

Vid nedsatt njur- och hjärtfunktion, t.ex. hos äldre, reduceras clearance i njurarna av hydroklortiazid, och halveringstiden för eliminering förlängs. Äldre patienter uppvisar även högre maximala plasmakoncentrationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Toxicitetsstudier av fortplantning antyder att enalapril inte har någon effekt på fertiliteten och fortplantningsförmåga hos råttor, och det är inte teratogent. I en studie där råtthonor doserades före parning samt under hela dräktigheten, förekom en högre andel dödsfall bland diande ungar.

Angiotensinomvandlande enzyminhämmare har, som läkemedelsklass, visats vara fetotoxiska (orsakar fosterskador och/eller dödsfall) då de ges under graviditetens andra och tredje trimester.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Vattenfri, kolloidal kisel
Magnesiumstearat
Natriumlaurilsulfat
Laktos
Maleat
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av ogenomskinlig OPA/Aluminum/PE/Aluminium i kartonger innehållande 10, 14, 20, 28, 30, 60, 90 och 100 tabletter.

Kalendarförpackning innehållande 28 tabletter.

Perforerat endosblister innehållande 30x1 tabletter.

Blisterförpackningar av klar PVC/Aclar/Aluminum i kartonger innehållande 10,14, 20, 28, 30, 60, 90 och 100 tabletter.

Kalenderförpackning innehållande 28 tabletter.

Perforerat endosblister innehållande 30x1 tabletter

Vit ogenomskinlig HDPE-burk med skruvlock av vit ogenomskinlig polypropylen (PP) med försegling av aluminium och behållare med torkmedel, innehållande 30, 100 och 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15, DUBLIN
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47361

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 mars 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 29 oktober 2017

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-13