

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linatil comp mite 20 mg/6 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg enalaprilmaleat och 6 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 112,3 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit, oval, bikonvex tablett med skåra på båda sidor och präglade "EN | 20" på den ena sidan.

Brytskåran är endast till för att underlätta delning, så att tablettens går lätt att svälja, och inte för uppdelning i lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Denna bestämda doskombination är indicerad hos patienter vars blodtryck inte kan kontrolleras adekvat med enbart enalapril.

Denna bestämda dos kan även ersätta kombinationen av 20 mg enalaprilmaleat och 6 mg hydroklortiazid hos patienter som har stabiliserats på de enskilda aktiva substanserna, givet i samma proportioner som separata läkemedel.

Denna bestämda doskombination är inte lämplig för initial behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är 1 tablett dagligen.

Tidigare diuretikabehandling

Symtomatisk hypotoni kan uppträda efter en initialdos av Linatil comp mite; företrädesvis hos patienter med salt- eller vätskebrist till följd av tidigare diuretikabehandling. Ett uppehåll i diuretikabehandling bör göras 2–3 dagar innan behandling med Linatil comp mite inleds (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Eftersom initialdosen enalapril för patienter med lätt njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance > 30 ml/min och < 80 ml/min) är 5–10 mg, rekommenderas inte Linatil comp mite som initial behandling för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4). Linatil comp mite är kontraindicerat vid kreatininclearance ≤ 30 ml/min (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Linatil comp mite rekommenderas inte till barn under 18 år eftersom data avseende säkerhet och effekt saknas.

Administreringssätt

Oral användning.

Linatil comp mite kan ges som en enstaka dos dagligen med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot enalaprilmaleat, hydroklortiazid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gravyt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Anuri.
- Anamnes på angioödem (Quinckes ödem) associerat med tidigare behandling med en angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare).
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Överkänslighet mot sulfonamider.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gravyt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av Linatil comp mite och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med Linatil comp mite får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Enalaprilmaleat/hydroklortiazid

Hypotoni och rubbningar i elektrolytbalansen

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får enalaprilmaleat/hydroklortiazid är det mer troligt att symptomatisk hypotoni uppkommer om patienten har blivit uttorkad, t.ex. av diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Regelbunden kontroll av serumelektrolyter bör göras hos sådana patienter. Försiktighetsmått kan vara befogade för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse. Hos patienter med hypertoni och hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion, har symptomatisk hypotoni observerats.

Om hypotoni uppkommer, bör patienter placeras i liggande ställning och om nödvändigt få en intravenös infusion av fysiologisk natriumkloridlösning. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för fortsatt dosering, utan denna kan ges utan problem när blodtrycket stigit efter volymökning.

Nedsatt njurfunktion

Linatil comp mite skall ej ges till patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance <80 ml/min och >30 ml/min) innan en titrering med enalapril har visat behov av att ge den mängd som ingår i tablettens (se avsnitt 4.2).

Vissa hypertensiva patienter utan märkbar tidigare njursjukdom, har utvecklat ökning av blodurea och serumkreatinin när enalapril givits samtidigt med ett diuretikum (se avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion). Om detta uppträder bör behandling med Linatil comp mite utsättas. Eventuell förekomst av underliggande njurartärstenos skall beaktas (se avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Renovaskulär hypertoni).

Hyperkalemi

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).

Laktos

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

Natrium

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

Enalaprilmaleat

Aorta- eller mitralisklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

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

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om den upptäcks snabbt och behandlas korrekt, är njursvikt 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 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 ingen erfarenhet från administrering av enalapril till nyligen njurtransplanterade patienter. Behandling med enalapril rekommenderas därför inte.

Hemodialyspatienter

Enalapril är inte indicerat för användning till patienter som behöver dialys på grund av njursvikt. Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla membran (t ex AN69®) 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.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot eller hepatit och utvecklas till fulminant hepatisk nekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller kraftigt förhöjda leverenzymerna bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få lämplig medicinsk uppföljning (se avsnitt 4.4, Hydroklortiazid, Leversjukdom).

Neutropeni/agranulocytos

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

kollagen kärlsjukdom, immunosuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om 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

Ökningar av serumkalium har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion, försämring av njurfunktionen, ålder över 70 år, diabetes mellitus, interkurrenta tillstånd, speciellt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid) eller patienter som tar andra läkemedel som associeras med ökning av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Användning av kaliumsupplement, kaliumsparande diuretika eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan leda till en påtaglig ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga och ibland fatala arytmier. Om samtidig användning av enalapril och något av ovanstående medel bedöms vara lämplig ska de användas med försiktighet och under frekvent monitorering av serumkalium. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat/hydroklortiazid, Hyperkalemi; Hydroklortiazid, Metaboliska och endokrina effekter, och avsnitt 4.5).

Hypoglykemi

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som inleder behandling med en ACE-hämmare, bör uppmanas att noggrant kontrollera glukosvärdena i blodet pga. 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. Detta kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska Linatil comp mite genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att fullständig tillbakagång av symptomen ska kunna säkerställas innan patienten skrivs ut. Även för patienter utan andnöd och där svullnaden är begränsad till tungan utan påverkan på andningen, kan förlängd observationsperiod behövas, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall på grund av angioödem som involverar struphuvudet eller tungan rapporterats. Det är troligt att patienter hos vilka tungan, stämbanden eller struphuvudet involveras får luftvägsobstruktion, speciellt om de tidigare genomgått luftvägskirurgi. När tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade, finns risk för luftvägshinder. Adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning 1:1000 (0,3 till 0,5 ml), och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten skall genast vidtas.

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

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

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

timmar efter sista dosen av Linatil comp mite. Behandling med Linatil comp mite får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t ex svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktoida reaktioner vid hyposensibilisering med geting eller bigift

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

Anafylaktoida reaktioner vid LDL-aferes

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

Hosta

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

Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar bildningen av angiotensin II sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning 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 volymexpansion. (se avsnitt 4.5)

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

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

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

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

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. 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 (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etniska skillnader

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

Hydroklortiazid

Nedsatt njurfunktion

Tiazider kan vara olämpliga som diuretika för patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva vid kreatininclearance ≤ 30 ml/min (dvs. måttlig till svår njurinsufficiens). (Se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat/hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion).

Leversjukdom

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

Metaboliska och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan leda till försämrad glukostolerans. Dosjustering av antidiabetika, inkluderande insulin, kan behövas (se avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Hypoglykemi).

Förhöjning av kolesterol- och triglyceridnivåer har kopplats till tiazidbehandling. 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 har satts i samband med hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Denna hyperurikemiska effekt förefaller vara dosrelaterad och är inte kliniskt signifikant vid 6 mg dosen av Linatil comp mite. Vidare kan enalapril öka urinutsöndringen av urinsyra och därigenom minska den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

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

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

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

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

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

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

Överkänslighet

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

Choroidal effusion, akut närsynthet och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion med synfältsdefekt, akut övergående närsynthet och akut trångvinkelglaukom. Symtom omfattar akut nedsatt syn eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom timmar till veckor

efter inledningen av läkemedelsbehandlingen. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust.

Primärbehandlingen består av utsättande av hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Snabb läkemedelsbehandling eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om ögontrycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för akut trångvinkelglaukom kan vara tidigare behandling med sulfonamider eller penicillinallergi.

Icke-melanom hudcancer

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

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

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

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 och hydroklortiazid. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra vasodilaterare, kan sänka blodtrycket ytterligare.

Litium

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

Användning av Linatil comp mite tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras (se avsnitt 4.4).

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

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

Samtidig administrering av NSAID (inklusive COX-2 hämmare) och angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan

resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut njursvikt kan förekomma i sällsynta fall, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre patienter med minskad blodvolym, inklusive patienter med diuretika behandling). Kombinationen bör därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Enalaprilmaleat

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

ACE-hämmare minskar diuretikainducerad kaliumförlust. Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med enalapril.

Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan leda till avsevärda höjningar av serumkalium. Försiktighet bör även iakttas när enalapril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av enalapril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad pga. påvisad hypokalemi, bör de användas med försiktighet och täta kontroller av serumkalium utföras (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan 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, genom volymökning eller ökat saltintag.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) med ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren

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

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

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

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

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 β -blockerare

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

Guld

Vasomotoriska 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.

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

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

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

Hydroklortiazid

Icke-polariserande muskelrelaxantia

Effekten av tubocurarin kan potentieras av tiazider.

Alkohol, barbiturater eller opioidanalgetika

Förstärkning av ortostatisk hypertoni kan uppträda.

Antidiabetika (perorala medel och insulin)

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

Kolestyramin och kolestipolhartser

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

Läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervallet (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Ökad risk för att utveckla torsades de pointes.

Digitalisglykosider

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

Kortikosteroider, ACTH

Förstärker elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Loop-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, 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:

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 kontrakturer av extremiteter, kraniofaciala deformationer och hypoplastisk utveckling av lungorna. 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:

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentära perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni. Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt. Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Enalapril:

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i bröstmjolk (se avsnitt 5.2). Även om dessa koncentrationer förefaller sakna klinisk betydelse rekommenderas inte Linatil comp mite vid amning av för tidigt födda barn 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 Linatil comp mite övervägas till en ammande kvinna om behandlingen är nödvändig för henne och om barnet följs upp med avseende på eventuella biverkningar.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Tiazider som ges i höga doser och som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Linatil comp mite under amning rekommenderas inte. Om Linatil comp mite används under amningsperioden ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

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 kan förekomma (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Enalaprilmaleat/hydroklortiazid tolereras vanligtvis väl. I kliniska studier har biverkningar mestadels varit lindriga och övergående, och har i de flesta fall inte krävt att behandlingen avbryts.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under kliniska studier med enalaprilmaleat/hydroklortiazid var huvudvärk och hosta.

Följande biverkningar har rapporterats för enalaprilmaleat/hydroklortiazid, enbart enalapril eller enbart hydroklortiazid antingen i klinisk prövning eller efter marknadsföring:

Mycket vanliga (>1/10)

Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100)

Sällsynta ($\geq 1/10000$, <1/1000)

Mycket sällsynta (<1/10000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1. Biverkningar av enalaprilmaleat/hydroklortiazid

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>			Sialadenit			
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)</i>						Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	Neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgs-depression, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
<i>Endokrina systemet</i>						Inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
<i>Metabolism och nutrition</i>		Hypokalemi, ökning av kolesterol, ökning av triglycerider, hyperurikemi	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4), hypomagnesemi, gikt**	Förhöjt blodsocker	Hyperkalcemi (se avsnitt 4.4)	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Psykiska störningar</i>		Depression	Förvirring, somnolens, sömnlöshet, nervositet, minskad libido**, rastlöshet	Onormala drömmar, sömnstörningar		
<i>Centrala och perifer nervsystemet</i>		Huvudvärk, synkope, smakförändringar	Parestesi, vertigo	Pares (till följd av hypokalemi)		
<i>Ögon</i>	Dimsyn		Xantopsi			Chorodial effusion, akut närsynhet (myopi), akut trångvinkelglaukom
<i>Öron och balansorgan</i>			Tinnitus			
<i>Hjärtat</i>		Hypotoni, ortostatisk hypotoni, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi	Palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse*, möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)			
<i>Blodkär</i>	Yrsel		Värmevallning	Raynauds fenomen		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Hosta	Dyspné	Rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma	Lunginfiltrat, respiratorisk distress (bl.a. pneumoni och lungödem), rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni	ARDS (Akut andnödssyndrom, se avsnitt 4.4)	
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Diarré, buksmärta	Ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår, flatulens**	Stomatit/aftösa sår, glossit	Intestinalt angioödem	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Lever och gallvägar</i>				Leversvikt, levernekros (kan vara fatal), hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, gulsot, kolecystit (främst patienter med tidigare kolelitiasis)		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Utslag (exantem), överkänslighet/ angioödem: angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)	Diafores, pruritus, urtikaria, alopeci, fotosensibilisering	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erytematosus, erythrodermi, pemfigus		Ett symptom-komplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symtom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, förhöjda ANA-titrar, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet och andra dermatologiska yttringar kan förekomma.
<i>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</i>		Muskelkramper ***	Ledvärk**			
<i>Njurar och urinvägar</i>			Renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	Oliguri, interstitiell nefrit		
<i>Reproduktions-organ och bröstkörtel</i>			Impotens	Gynekomasti		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället</i>	Asteni	Bröstsmärta, trötthet	Sjukdomskänsla, feber			

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar		Hyperkalemi, öknings av serumkreatinin	Ökningar av blodurea, hyponatremi	Förhöjda leverenzym, förhöjt serumbilirubin		

* Incidenstalen var jämförbara med de för placebo och aktiva kontrollgrupper i de kliniska prövningarna.

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

*** Kategoriseringen av muskelkramp som en vanlig biverkning gäller för doser på 12,5 mg och 25 mg hydroklortiazid, medan kategoriseringen mindre vanlig gäller för doser på 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns endast begränsade data avseende överdosering hos människa. Behandlingen är symtomatisk och understödande. Behandling med Linatil comp mite 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 korrigering av vätskebalans, elektrolytrubbning 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-angiotensin-systemet och stupor. Symptom som associeras med överdosering av ACE-hämmare inkluderar cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumnivåer för enalaprilat som är 100 och 200 gånger högre än de som vanligtvis ses efter terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalaprilmaleat.

Rekommenderad behandling vid överdosering är intravenös infusion av fysiologisk natriumkloridlösning. Om hypotoni uppträder bör patienten placeras i framstupa sidoläge. Om tillgängligt kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Om intaget skett nyligen vidtas åtgärder för att avlägsna enalaprilmaleat (t.ex. kräkning, magpumpning, administrering av absorberande medel och natriumsulfat). Enalaprilat kan avlägsnas från blodet 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 alltför kraftigt diures. Om digitalis också har administrerats kan hypokalemi accentuera hjärtarytmier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Linatil comp mite är ett kombinationsläkemedel som består av en ACE-hämmare (enalaprilmaleat) och ett diuretikum (hydroklortiazid) och är effektivt vid behandling av hypertoni.

Angiotensinkonverterande enzym (ACE) är ett peptidyldipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Hämning av ACE ger minskat angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad reninaktivitet i plasma (genom borttagning av negativ återkoppling av reninfrisättning) och minskad aldosteronutsöndring. Hydroklortiazid är ett diuretikum och blodtryckssänkande medel som ökar reninaktiviteten i plasma. Mekanismen för den blodtryckssänkande effekten av tiazider är inte känd. Hydroklortiazid påverkar vanligen inte normalt blodtryck.

Linatil comp mite ger upphov till blodtryckssänkande och diuretisk aktivitet. Enalaprilmaleat och hydroklortiazid har använts ensamt och i kombination för behandling av hypertoni. Trots att 6 mg hydroklortiazid ensamt inte ger en kliniskt signifikant blodtryckssänkande effekt jämfört med placebo när 6 mg hydroklortiazid kombineras med enalapril uppnås en kliniskt synergistisk effekt på blodtrycket. Effekten på blodtryckssänkning är signifikant större än den som sågs med enalapril ensamt. Dessutom upprätthölls den blodtryckssänkande effekten av enalaprilmaleat/hydroklortiazid i minst 24 timmar.

ACE är identiskt med kinas II. Därmed kan enalapril också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasopressorpeptid. Betydelsen för den terapeutiska effekten av detta återstår emellertid att klarlägga.

Verkningsmekanism

Även om det är troligt att enaprilts blodtryckssänkande mekanism är främst suppression av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, sänker enalapril blodtrycket även hos patienter med lågreninhypertoni.

Farmakodynamiska effekter

Tillförsel av enalapril till patienter med hypertoni ger en sänkning både av liggande och stående blodtryck utan någon signifikant ökning i hjärtfrekvensen.

Symtomatisk postural hypotoni är ovanlig. Hos vissa patienter kan optimal blodtryckssänkning kräva flera veckors behandling. Abrupt utsättande av enalapril har inte associerats med snabb blodtrycksökning.

Effektiv hämning av ACE-aktivitet inträffar oftast 2–4 timmar efter peroral tillförsel av en enstaka dos enalapril. Påslag av antihypertensiv aktivitet sågs vanligen efter en timme och maximal blodtryckssänkning uppnåddes 4–6 timmar efter tillförsel. Varaktigheten av effekten är dosrelaterad. Vid rekommenderade doser har blodtryckssänkande och hemodynamiska effekter emellertid visat sig kvarstå under minst 24 timmar.

I hemodynamiska studier med patienter med essentiell hypertoni åtföljdes blodtrycksminskningen av en minskning i perifert arteriellt motstånd med en ökning i hjärtoutput och liten eller ingen förändring i hjärtfrekvens. Efter tillförsel av enalapril inträffade en ökning i njurblodflöde; glomerulär filtrationshastighet var oförändrad. Det fanns inga bevis på natrium- eller vattenretention. Patienter med låg glomerulär filtrationshastighet före behandlingen hade dock vanligen ökade hastigheter.

Blodtryckssänkande behandling med enalapril leder till en signifikant tillbakagång av vänsterkammarhypertrofi med bevarad systolisk vänsterkammarfunktion.

Effekten av en fast doskombination av enalapril och hydroklortiazid på morbiditeten och morbiditeten har inte studerats.

Dubbelblockad

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

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

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

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

Icke-melanom hudcancer:

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-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 ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Peroralt enalaprilmaleat absorberas snabbt och maximala plasmanivåer inträffar inom en timme.

Baserat på fynd i urin är omfattningen av absorptionen av enalapril från peroralt enalaprilmaleat 60%. Absorptionen av peroralt enalapril påverkas inte av närvaro av föda i magtarmkanalen.

Efter absorption hydrolyseras peroralt enalapril snabbt och i omfattande grad till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal plasmakoncentration av enalaprilat uppnås inom 3 till 4 timmar efter en oral dos enalaprilmaleat. Serumkoncentrationsprofilen för enalaprilat uppvisar en förlängd terminal fas som tydligt associeras med bindning till ACE. Hos patienter med normal njurfunktion uppnåddes steady state-serumkoncentrationer av enalaprilat efter 4 dagars behandling.

Peroral absorption av hydroklortiazid är relativt snabb.

Biotillgängligheten av hydroklortiazid varierar mellan 60 % och 80 %. Tiden till maximala plasmakoncentrationer ($T_{\max}$) varierar mellan 1,5 och 5 timmar, med en genomsnittlig tid på cirka 4 timmar.

Distribution

Graden av absorption och hydrolys av enalapril är liknande för de olika doserna inom det rekommenderade dosintervallet.

Inom det koncentrationsområde som är terapeutiskt relevant överstiger enalaprilbindningen till humana plasmaproteiner inte 60 %.

Proteinbindningsgraden av hydroklortiazid är cirka 40 %. Den genomsnittliga plasmahalveringstiden hos fastande individer har rapporterats vara 5–15 timmar.

Metabolism

Förutom omvandling till enalaprilat finns det inga bevis på signifikant metabolism av enalapril. Hydroklortiazid metaboliseras inte.

Eliminering

Utsöndring av enalapril sker primärt via njurarna. De viktigaste komponenterna i urin är enalaprilat, vilket svarar för cirka 40 % av dosen, och intakt enalapril (cirka 20 %).

Hydroklortiazid elimineras snabbt via njurarna. Minst 61 % av en peroral dos elimineras i oförändrad form inom 24 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 40–60 ml/min) var steady state AUC för enalaprilat ungefär dubbelt så stor som hos patienter med normal njurfunktion, efter administrering av 5 mg en gång dagligen. Vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $\leq$ 30 ml/min) ökade AUC cirka åttafaldigt. Den effektiva halveringstiden av enalaprilat efter upprepad dosering är förlängd vid denna grad av njurfunktionsnedsättning och tiden till steady state fördröjs (se avsnitt 4.2). Enalaprilat kan elimineras från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

Amning

Efter en enkeldos på 20 mg peroralt hos 5 kvinnor postpartum, var den genomsnittliga maximala enalaprilatnivån 1,7 µg/l (mellan 0,54 och 5,9 µg/l) 4–6 timmar efter dosen. Den maximala enalaprilatnivån var 1,7 µg/l (mellan 1,2 och 2,3 µg/l); de maximala värdena inträffade vid olika tidpunkter under 24-timmarsperioden. Med data för maximala mjölkknivåer skulle det uppskattade maximala intaget hos ett spädbarn som endast dricker bröstmjölk bli cirka 0,16 % av moderns viktanpassade dosering. En kvinna som hade tagit peroralt enalapril 10 mg dagligen under 11 månader hade maximala enaprilmjölkknivåer på 2 µg/l 4 timmar efter en dos och maximala enalaprilatnivåer på 0,75 µg/l ungefär 9 timmar efter dosen. Den totala mängden av enalapril och enalaprilat mätt i mjölk under 24 timmarsperioden var 1,44 µg/l respektive 0,63 µg/l. Enalaprilatmjölkknivåer var inte detekterbara ($< 0,2$ µg/l) 4 timmar efter en enkeldos av enalapril 5 mg hos 1 mor och 10 mg hos 2 mödrar; enaprilnivåer bestämdes inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dostoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionsstudier indikerar att enalapril inte har någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor, samt inte är teratogent. I en studie där honråttor fick doser före parning och under dräktighetsperioden, dog ett ökat antal råttungar under diperioden. Enalapril har visats passera placenta och utsöndras i bröstmjölk.

Angiotensinkonverterande enzymhämmare, som läkemedelsklass, har visat sig vara fetotoxiska (orsaka skada och/eller död hos foster vid tillförsel under andra och tredje trimestern av graviditet). Hydroklortiazid passerar placentabarriären men inte blod-hjärnbarriären.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Natriumvätekarbonat
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i aluminium/aluminium blister som är förpackad i kartong.

Förpackningsstorlekar: 14, 20, 28, 30, 49, 49x1, 50, 50x1, 98, 100 resp. 100 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21206

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2005-02-17
Datum för den senaste förnyelsen: 2008-09-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-30