

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Linatil comp 20 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 85,12 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 "E | H" på den ena sidan.

Brytskåran är endast till för att dela tabletten och därmed underlätta nedsväljning och inte för uppdelning i två lika stora doser.

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 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. Den fasta doskombinationen är inte lämplig som initial behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är en tablett dagligen.

Linatil comp kan ges som en enstaka dos dagligen med eller utan mat. Individuell dositering med de båda aktiva substanserna rekommenderas. Då det är kliniskt lämpligt kan direkt övergång från monoterapi med ACE-hämmare till den fasta kombinationen övervägas.

Tidigare diuretikabehandling

Behandling med diuretika ska avslutas 2–3 dagar innan behandling med Linatil comp inleds.

Nedsatt njurfunktion

- Kreatinin clearance ≥ 30 ml/min: Enalaprildosen bör titreras hos patienter med nedsatt njurfunktion vars kreatinin clearance är ≥ 30 ml/min innan övergång till den fasta kombinationen sker. Loop-diuretika 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 ska kontrolleras med jämna mellanrum hos dessa patienter, t.ex. varannan månad efter att behandlingen har stabiliserats (se avsnitt 4.4).

- Kreatinin clearance <30 ml/min: se avsnitt 4.3.

Särskilda patientgrupper

Hos patienter med salt-/vätskebrist är startdosen 5 mg enalapril eller lägre. Individuell dositering med enalapril och hydroklortiazid rekommenderas.

Äldre

Användning hos äldre har visat sig 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 med Linatil comp hos barn och ungdomar har inte fastställts.

Administreringssätt

Oral användning.

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/leverencefalopati.
- Samtidig användning av Linatil comp 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 får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitten 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Enalaprilmaleat-hydroklortiazid

Hypotoni och elektrolytobalans

Symtomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får Linatil comp 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. Sannolikheten att detta inträffar är störst hos patienter med allvarligare grad av hjärtsvikt, vilket visar sig genom användning av höga doser loopdiuretika, hyponatremi eller nedsatt njurfunktion. Dessa patienter måste påbörja behandlingen under medicinsk övervakning, helst på sjukhus, och patienterna måste följas noggrant när enalaprildosen och/eller diuretikadosen justeras.

Om hypotoni uppkommer, bör patienten placeras i liggande ställning och om nödvändigt få en intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för fortsatt dosering, utan denna kan ges utan problem när väl blodtrycket stigit efter volymökning.

När plasmavolym och blodtryck åter normaliserats kan behandlingen återupptas, antingen med lägre dos eller med enbart den ena av komponenterna.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt, vilka har normalt eller lågt blodtryck, kan en ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket uppstå med enalapril. 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

Linatil comp 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 tablett (se avsnitt 4.2).

Vissa hypertensiva patienter, utan märkbar tidigare njursjukdom, har utvecklat öknings av blodurea och serumkreatinin när enalapril har getts samtidigt som ett diuretikum (se avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion, samt Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion). Om detta uppträder bör behandling med Linatil comp 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).

Kombinationen ACE-hämmare och icke-kaliumsparande diuretikum utesluter dock inte utveckling av hypokalemi, särskilt hos diabetiker eller patienter med nedsatt njurfunktion.

Serumkalium måste kontrolleras med jämna mellanrum.

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 vänsterkammerutflödet samt undvikas ved 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 det upptäcks snabbt och behandlas korrekt, är njursvikt i samband med enalaprilbehandling vanligtvis reversibel (se avsnitt 4.2 och 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 stenos i artären till en ensam fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Förlust av njurfunktionen kan ske med endast små förändringar av serumkreatinin. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas in under noggrann medicinsk övervakning och kontroll av njurfunktionen.

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. AN 69®) och samtidigt behandlades med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller ett antihypertensivt medel från en annan läkemedelsklass.

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

Hyperkalemi

Ökningar av serumkaliumvärden 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 njurfunktion, ålder över 70 år, diabetes mellitus, interkurrenta tillstånd, speciellt dehydrering, akut hjärtdekompensation, 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. 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 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, Hyperkalemi; 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 genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att fullständig tillbakagång av symptomen ska kunna säkerställas innan patienten skrivs ut. I de fall då svullnaden begränsats till ansikte och läppar försvinner tillståndet vanligen utan behandling även om antihistaminer har varit användbara för att lindra symptomen. 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 även 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. Behandling med Linatil comp får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitten 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-afäres

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

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter det att terapin avbrutits. 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.

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. måttligt till svår njurinsufficiens) (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat-hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion, Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion).

När det gäller äldre patienter måste värdet för kreatininclearance justeras efter ålder, vikt och kön.

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.

Tiazider bör användas med försiktighet vid grav njursjukdom. Hos patienter med njursjukdom kan tiazider påskynda azotemi. Kumulativa effekter av läkemedlet kan utvecklas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om progressiv nedsatt njurfunktion blir tydlig, indikerat genom en ökning av icke-proteinkväve, måste behandlingen noga omprövas och ställning tas till huruvida diuretikabehandlingen bör sättas ut eller inte.

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). I detta fall måste diuretikabehandlingen genast avbrytas.

Linatil comp rekommenderas i allmänhet inte i kombination med sultoprid (se avsnitt 4.5).

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.

Den salt- och vätskebrist som orsakas av tiazider minskar urinelimineringen av urinsyra.

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 dosen 6 mg

hydroklortiazid. 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 gastrointestinala besvär som illamående och kräkningar.

Även om hypokalemi kan utvecklas under tiaziddiuretikabehandling så kan samtidig behandling med enalapril minska den diuretikainducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter som får kraftig diures, patienter med för litet peroralt elektrolytintag och hos 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.

Natremi

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).

Kalemi

Kaliumbrist och hypokalemi är de största riskerna förknippade med tiazider och relaterade diuretika. Hypokalemi ($< 3,5$ mmol/l) måste förhindras hos vissa riskpopulationer, såsom äldre och/eller undernärda patienter, särskilt då dessa står på kombinationsbehandling, cirrotiska patienter med ödem och ascites, kranskärlspatienter, patienter med hjärtsvikt. I dessa fall ökar hypokalemi kardiotoxiciteten av digitalisglykosider och risken för arytmi. Hos patienter med långt QT-intervall, oavsett om det är medfött eller substansframkallat, ökar hypokalemi risken för grav arytmi, särskilt potentiellt dödligt torsade de pointes, särskilt hos patienter med bradykardi.

Kaliumnivåerna måste kontrolleras regelbundet, med början under behandlingens första vecka.

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

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

Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare

Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare) kan minska effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedel. Därför kan den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister, ACE-hämmare eller diuretika försvagas av NSAID, inklusive selektiva 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 eller patienter med minskad blodvolym, inklusive patienter med diuretika behandling).

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. eplerenon, spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning 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 på grund av 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 loop-diuretika)

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 diuretika diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller ökat saltintag eller genom att behandlingen påbörjas med en låg dos enalapril.

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 4.8).

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.

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

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitten 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-depolariserande muskelrelaxantia

Effekten av tubocurarin kan potentieras av tiazider.

Alkohol, barbiturater, antidepressiva och opioidanalgetika

Förstärkning av ortostatisk hypotoni kan uppträda.

Antidiabetika (perorala medel och insulin)

Behandling med tiazid kan påverka glukostoleransen. Dosanpassning av antidiabetiska medlet kan behövas (se avsnitten 4.4 och 4.8). 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 hartser för anjonbyte. Enkeldoser av antingen kolestyramin eller kolestipolresiner binder hydroklortiazid och minskar absorptionen i gastrointestinaltrakten med upp till 85 resp. 43 %.

Läkemedel som påverkas av serumkaliumrubbningar

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 följande torsade de pointes (kammartakykardi)-framkallande läkemedel (däribland 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).

Digitalisglykosider

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

Kortikosteroider, ACTH

Intensifierad 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 men inte tillräckligt för att utesluta deras användning.

Cytostatika (som cyklofosfamid, metotrexat)

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

Andra antihypertensiva läkemedel
Additiv effekt.

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. Dosökning av probenecid eller sulfinpyrazon kan krävas. 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
Vid intag av höga doser salicylater kan hydroklortiazid förstärka den toxiska effekten av salicylater på det centrala nervsystemet.

Metildopa
Det har förekommit enstaka rapporter om att hemolytisk anemi inträffat vid samtidig användning av hydroklortiazid och metildopa.

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

Kalciumsalter och vitamin D
Tiaziddiuretika kan öka serumkalciumnivåerna på grund av minskad utsöndring. Om kalciumtillägg måste förskrivas ska serumkalciumnivåerna 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.

Amfotericin B (parenteralt)
Hydroklortiazid kan intensifiera elektrolytobalans, särskilt hypokalemi.

Pediatrik population
Interaktionsstudier har endast utförts med vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare

Användning av ACE-hämmare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av ACE-hämmare är 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 helt 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 trimester kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). 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 bröstmjölks (se avsnitt 5.2). Även om dessa koncentrationer förefaller sakna klinisk betydelse rekommenderas inte Linatil comp 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 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 bröstmjölks. Tiazider som ges i höga doser och som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Linatil comp under amning rekommenderas inte. Om Linatil comp 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 uppträda ibland (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Enalapril/hydroklortiazid tolereras vanligen väl. I kliniska studier har biverkningarna vanligen varit lindriga och övergående och i de flesta fallen har de inte krävt avbrytande av behandlingen.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska studier med enalapril/hydroklortiazid var huvudvärk och hosta.

Följande biverkningar har rapporterats för enalapril/hydroklortiazid, , enbart enalapril eller enbart hydroklortiazid under kliniska studier eller efter försäljningsstarten:

Mycket vanliga (>1/10)
 Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)
 Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)
 Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000)
 Mycket sällsynta (<1/10 000)
 Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1: Biverkningar med enalaprilmaleat/hydroklortiazid

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Sialadenit			
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)						Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)
Blodet och lymfsystemet			Anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	Neutropeni, sänkningar i hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmargssuppression, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion		
Endokrina systemet						Tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		Hypokalemi, kolesterolökning, triglyceridökning, hyperurikemi	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4), hypomagnesiemi, gikt*, störningar i elektrolytbalansen, inklusive hyponatremi	Blodglukosökning	Hyperkalemi (se avsnitt 4.4)	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, depression, synkope, smakpåverkan	Förvirring, somnolens, sömnlöshet, nervositet, parestesi, vertigo, minskad libido*, rastlöshet	Avvikande drömmar, sömnsvårigheter, pares (till följd av hypokalemi)		
Ögon	Dimsyn		Övergående ackommodationsstörningar, xantopsi			
Öron och balansorgan			Tinnitus			
Hjärtat och blodkärlet	Yrsel	Hypotoni, ortostatisk hypotoni, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi	Värmevallningar, palpitationer, nekrotiserande vaskulit, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse ^{&} , möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Raynauds fenomen		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	Dyspné	Rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma	Lunginfiltrat, andningssvårigheter (inklusive pneumoni och lungödem), rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni		

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Diarré, magsmärtor	Ileus, pankreatit, kräkningar, dyspepsi, förstoppning, aptitlöshet, magirritation, muntorrhet, magsår, flatulens*	Stomatit/aftösa sår, glossit	Intestinalt angioödem	
<i>Lever och gallvägar</i>				Leversvikt, levernekros (kan vara dödlig), hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, gulsot, kolecystit (främst patienter med tidigare kolelitis)		

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag (exantem), överkänslighet/angioödem: angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)	Diafores, pruritus, urtikaria, alopeci, ljuskänslighet	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erythematosus, erythrodermi, pemfigus		Ett symptomkomplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symptom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, positivt test på ANA, förhöjda ESR-värden, eosinofili och leukocytos. Utslag, ljuskänslighet eller andra dermatologiska yttringar kan förekomma.
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelkramp [†]	Artralgi*			
Njurar och urinvägar			Renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	Oliguri, interstitiell nefrit		
Reproduktion sorgan och bröstkörtel			Impotens	Gynekomasti		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringssättet	Asteni	Bröstsmärtor, trötthet	Sjukdomskänsla, feber			

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar		Hyperkalemi, ökning av serumkreatinin	Ökning av blodurea, hyponatremi	Förhöjda leverenzym, förhöjt serumbilirubin		

&Förekomstfrekvenserna var jämförbara med dem i placebo- och aktivkontrollgrupperna i kliniska studier.

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

†Kategoriseringen av muskelkramper som en vanlig biverkning gäller för doser på 12,5 mg and 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).

Relaterat till hydroklortiazid

Biverkningar som inte nämns ovan

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: Glukosuri

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: Försämrad aptit, berusningskänsla

Ögon:

Ingen känd frekvens: Choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Mycket sällsynta: Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)

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 ingen specifik information tillgänglig som gäller behandling av överdosering med Linatil comp 20 mg/12,5 mg. Symtom på överdosering är svår hypotoni, chock, stupor, bradykardi, elektrolytrubbningar och njursvikt. Behandlingen är symtomatisk och stödjande.

Behandlingen med Linatil Comp 20 mg/12,5 mg ska avbrytas och patienten ska observeras noggrant. Föreslagna åtgärder är framkallande av kräkning, administrering av aktivt kol och administrering av ett 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 samtidig blockering av renin-angiotensinsystemet 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 respektive 440 mg enalaprilmaleat.

Rekommenderad behandling vid överdosering är intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Om hypotoni uppträder bör patienten placeras i framstupa sidoläge. Om tillgänglig 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 terapiresistent 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 kraftig diures.

Förutom den förväntade diuresen kan överdosering av tiazider ge olika grader av letargi vilket kan utvecklas till koma inom några timmar, med minimal andningsdepression och kardiovaskulär funktion och utan tecken på serumelektrolytförändringar eller dehydrering. Mekanismen bakom tiazidframkallad CNS-depression är okänd.

Gastrointestinal irritation såväl som ökad halt av blodurea (BUN) rapporterades och särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion kan vissa förändringar i serumelektrolyter förekomma.

Kliniska symtom som illamående, kräkningar, hypotoni, kramper, yrsel, somnolens, förvirring i olika stadier, polyuri eller oliguri ned till anuri (genom hypovolemi) kan förekomma.

Om digitalis också har administrerats kan hypokalemi accentuera hjärtarytmier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: enalapril och diuretika
ATC-kod: C09BA02

Verkningsmekanism

BETRÄFFANDE ENALAPRIL

Enalaprilmaleat är maleatsaltet av enalapril, ett derivat av två aminosyror, L-alanin och L-prolin. 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 plasma-angiotensin II, vilket leder till ökad plasma-renin-aktivitet genom borttagning av negativ återkoppling av reninfrisättning och minskad aldosteronutsöndring.

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

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.

BETRÄFFANDE HYDROKLORTIAZID

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum som verkar genom att hämma vätskeutdrivningen och ett blodtryckssänkande medel som ökar den tubulära återabsorptionen av natrium i det kortikala vätskeutspädande segmentet.

Det ökar urinutsöndringen av natrium och klorid och, i mindre utsträckning, utsöndringen av kalium och magnesium, och ökar på så sett diuresen och utövar en antihypertensiv effekt.

Egenskaper i antihypertensiv behandling

Enalapril

Även om det är troligt att den mekanism genom vilken enalapril sänker blodtrycket främst är en primär suppression av renin-angiotensinsystemet, är enalapril antihypertensivt även hos patienter med låg-renin hypertoni.

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

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

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

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni åtföljdes blodtryckssänkningen av en minskning i perifert arteriellt motstånd med en ökning i hjärtoutput och liten eller ingen förändring i hjärtfrekvensen. Efter tillförsel av enalapril inträffade en ökning i njurblodflöde; glomerulär filtrationshastighet var oförändrad. Det fanns inget bevis för natrium- eller vätskeretention, men hos patienter med låg glomerulär filtrationshastighet före behandlingen ökade vanligen denna hastighet. I kliniska korttidsstudier på diabetes- och icke-diabetespatienter med njursjukdom sågs minskningar i albuminuri och urinutsöndring av IgG och total urinprotein efter tillförsel av enalapril.

Vid tillförsel tillsammans med tiaziddiuretikum är de blodtryckssänkande effekterna av enalapril åtminstone additiva. Enalapril kan minska eller förhindra utveckling av tiazidinducerad hypokalemi.

Hydroklortiazid

Tiden till påslag av diuretisk aktivitet är cirka 2 timmar. Diuretisk aktivitet når sitt maximum efter 4 timmar och bibehålls under 6 till 12 timmar.

Över en viss dos når tiaziddiuretika en plattå vad gäller behandlingseffekt men biverkningarna fortsätter att mångfaldigas. När behandlingen blir ineffektiv tjänar det inget till att öka dosen över den rekommenderade doseringen och detta leder ofta till biverkningar.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

BETRÄFFANDE KOMBINATIONEN

I kliniska studier minskade samtidig tillförsel av enalapril och hydroklortiazid blodtrycket mer signifikant än med endera substansen ensamt.

Tillförsel av enalapril hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet och har en tendens att minska hydroklortiazidinducerat kalium.

Kombinationen av en ACE-hämmare och tiaziddiuretika ger en synergistisk effekt och minskar även risken för hypokalemi som framkallas genom användning av enbart diuretikum.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Samtidig tillförsel av enalapril och hydroklortiazid i olika doser har liten eller ingen effekt på biotillgängligheten av dessa två substanser.

BETRÄFFANDE ENALAPRIL

Absorption

Peroralt enalapril absorberas snabbt och maximala plasmanivåer inträffar inom 1 timme. Baserat på fynd i urin är omfattningen av absorptionen av enalapril från peroralt enalaprilmaleat 60%.

Absorptionen av peroralt enalapril påverkas inte av föda i magtarmkanalen.

Distribution

Efter absorption hydrolyseras peroralt enalapril snabbt och i omfattande grad till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal serumkoncentration av enalaprilat uppnås inom 3 till 4 timmar efter en oral dos enalaprilmaleat. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av enalapril efter koncentrationer av enalaprilat nåddes efter fyra dagars behandling.

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

Amning

Efter en enkeldos på 20 mg peroralt hos 5 kvinnor postpartum, var den genomsnittliga maximala enalaprilatnivån $1,7\ \mu\text{g/L}$ (mellan $0,54$ och $5,9\ \mu\text{g/L}$) 4 till 6 timmar efter dosen. Den maximala enalaprilatnivån var $1,7\ \mu\text{g/L}$ (mellan $1,2$ och $2,3\ \mu\text{g/L}$): de maximala värdena inträffade vid olika tidpunkter under 24-timmarsperioden. Med användning av data för maximala mjölknivåer skulle det estimerade maximala intaget hos ett spädbarn som endast dricker bröstmjölk bli cirka 0,16% av moderns viktanpassade dos. En kvinna som hade tagit peroralt enalapril 10 mg dagligen under 11 månader hade maximala enaprilmjölknivåer på $2\ \mu\text{g/L}$ 4 timmar efter en dos och maximala enalaprilatnivåer på $0,75\ \mu\text{g/L}$ ungefär 9 timmar efter dosen. Den totala mängden av enalapril och enalaprilat mätt i mjölk under 24 timmarsperioden var $1,44\ \mu\text{g/L}$ respektive $0,63\ \mu\text{g/L}$.

Enalaprilatmjölknivåer var inte detekterbara ($<0,2\ \mu\text{g/L}$) 4 timmar efter en enkeldos av enalapril 5 mg hos 1 mor och 10 mg hos 2 mödrar; enaprilnivåer bestämdes inte.

Biotransformation

Förutom omvandling till enalaprilat finns inga bevis för signifikant metabolism av enalapril.

Elimination

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

Nedsatt njurfunktion

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

BETRÄFFANDE HYDROKLORTIAZID

Absorption

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 mediantid på cirka 4 timmar.

Distribution

Proteinbindningen är cirka 40 %.

Den genomsnittliga plasmahalveringstiden hos fastande individer har rapporterats till mellan 5 och 15 timmar.

Eliminering

Hydroklortiazid elimineras snabbt av njurarna och utsöndras i oförändrad form (>95 %) i urinen.

Minst 61 % av den peroral dos elimineras i oförändrad form inom 24 timmar.

Vid nedsatt njur- och hjärtfunktion, som hos äldre, är njurclearance av hydroklortiazid reducerad, och elimineringshalveringstiden ökad. Äldre individer visar även ökade maximala plasmakoncentrationer.

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 dperioden. 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 placentan men inte blod-hjärnbarriären.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

kalciumvätefosfatdihydrat

laktosmonohydrat

magnesiumstearat

majsstärkelse

natriumvätekarbonat

talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i blister (Al/PA/Al/PVC), vilka i sin tur är förpackade i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 50x1, 56, 60, 98, 100 eller 120 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20098

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2004-07-23

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-09-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-03