

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enalapril Comp Orion 20 mg/12,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 20 mg enalapriilima-leaattia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 tabletti sisältää 123,6 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera päällystämätön tabletti, jossa jakouurre toisella puolella ja sileä pinta toisella. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Enalapril Comp Orion on tarkoitettu hypertension hoitoon potilaille, joilla yhdistelmähoito on tarkoituksenmukainen.

Valmistetta tulisi käyttää vain tapauksissa, joissa monoterapia jommallakummalla lääkeaineella ei ole osoittautunut riittäväksi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Hypertensio

Tavallinen annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annos voidaan nostaa kahteen tablettiin kerran vuorokaudessa.

Aikaisempi diureettihoito

Symptomaattista hypotensiota voi esiintyä ensimmäisen Enalapril Comp Orion -annoksen jälkeen. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on diureettihoidosta johtuva hypovolemia tai hyponatremia. Diureettihoito tulisi keskeyttää 2–3 päivää ennen Enalapril Comp Orion -hoidon aloittamista.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Tiatsidit eivät ehkä ole sopivia diureetteja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, ja ne ovat tehottomia, jos glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on ≤ 30 ml/min (vaikea munuaisten vajaatoiminta).

Potilaiden, joiden glomerulusten suodatusnopeus on > 30 ml/min, mutta < 80 ml/min (lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta), pitäisi käyttää Enalapril Comp Orion -valmistetta vasta yhdistelmävalmisteen eri lääkeainekomponenttien annostitrausten jälkeen.

Yksin käytetyn enalapriilimaleaatin suositeltu aloitusannos lievässä munuaisten vajaatoiminnassa on 5–10 mg.

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole osoitettu.

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa enalapriilin ja hydroklooritiatsidin teho ja siedettävyys yhdessä annettuina oli iäkkäillä hypertensiopotilailla sama kuin nuoremmillakin potilailla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin muulle ACE:n estäjälle
- yliherkkyys sulfonamidijohdannaisille
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) \leq 30 ml/min)
- vaikea maksan vajaatoiminta
- anamneesissa angioneuroottinen edeema aikaisemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- anuria
- toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Enalapril Comp Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Enalapril Comp Orion -valmisteen käyttöä ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi

Hypotensio ja elektrolyytti/nestetasapainon häiriöt

Oireista hypotensiota on todettu harvoin ei-komplisoiduilla hypertensiopotilailla. Oireinen hypotensio on todennäköisempää sellaisilla enalapriilia käyttävillä hypertensiopotilailla, joilla on diureettihoidon, suolarajoituksen, dialyysin, ripulin tai oksentelun aiheuttama hypovolemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Näillä potilailla seerumin elektrolyyttipitoisuutta tulee seurata säännöllisesti sopivin väliajoin.

Eritystä huomiota tulee kiinnittää potilaisiin, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus, koska heillä liiallinen verenpaineen lasku saattaisi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen. Oireista hypotensiota on havaittu hypertensiivisillä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla voi lisäksi olla munuaisten vajaatoiminta.

Jos potilaalle kehittyy hypotensio, hänet on asetettava makuulle ja hänelle on tarvittaessa annettava natriumkloridi-infuusio laskimoon. Ohimenevä hypotensio ei ole hoidon jatkamisen este. Seuraavat annokset voidaan tavallisesti antaa vaikeuksista, kun verenpaine on kohonnut plasmavolyymin lisäyksen jälkeen.

Joillakin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden verenpaine on normaali tai alhainen,

enalapriili saattaa alentaa systeemistä verenpainetta entisestään. Tämä on odotettu vaikutus eikä yleensä vaadi hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, enalapriiliannoksen pienentäminen ja/tai diureetti- ja/tai enalapriilihoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Enalapril Comp Orion -valmistetta ei saa antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (glomerulusten suodatusnopeus < 80 ml/min ja > 30 ml/min) ennen kuin valmisteen sisältämä enalapriiliannos on titraamalla osoitettu sopivaksi (ks. kohta 4.2).

Veren urea- ja kreatiniiniarvot ovat suurentuneet enalapriilin ja diureetin samanaikaisen antamisen seurauksena joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole aikaisempaa munuaissairautta (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Munuaisten vajaatoiminta; Hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta). Enalapril Comp Orion -hoito pitäisi tällöin lopettaa. Tällaisissa tapauksissa potilaalla saattaa olla munuaisvaltimon ahtauma (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Renovaskulaarinen hypertensio).

Hyperkalemia

Enalapriilin ja matala-annoksisen diureetin yhdistelmää käytettäessä ei voida poissulkea hyperkalemian mahdollisuutta (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Hyperkalemia).

Litium

Litiumin käyttöä enalapriilin ja diureetin kanssa ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Jokainen Enalapril Comp Orion -tabletti sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per päiväannos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Enalapriilimaleaatti

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Aorttastenoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden vasodilataattoreiden tavoin myös ACE:n estäjiä tulee antaa varoen potilaille, joilla vasemman kammion läppä ja ulosvirtaus on ahtautunut, ja antamista tulee välttää tapauksissa, joissa potilaalla on kardiogeeninen sokki tai hemodynaamisesti merkitsevä ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriilin käytön yhteydessä on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa, ja tätä on tavattu lähinnä potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena jokin munuaissairaus, kuten munuaisvaltimon ahtauma. Jos enalapriilihoidosta johtuva munuaisten vajaatoiminta havaitaan nopeasti ja hoidetaan asianmukaisesti, se on yleensä korjaantuva (ks. kohta 4.2 ja kohdassa 4.4 Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta; Hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta).

Renovaskulaarinen hypertensio

ACE:n estäjät saattavat suurentaa hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan vaaraa potilailla, joilla on kummankin munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma. Munuaisten toiminta saattaa heikentyä ilman että seerumin kreatiinipitoisuudessa havaitaan merkittävää muutosta. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa lääkärin huolellisessa valvonnassa ja munuaisten toimintaa tulee seurata.

Munuaisensiirto

Enalapriilin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta. Enalapril Comp Orion -hoitoa ei tämän vuoksi suositella.

Hemodialyysipotilaat

Enalapril Comp Orion -hoitoa ei ole tarkoitettu potilaille, jotka tarvitsevat dialyysihoidon munuaisten vajaatoimintaan. Anafylaktisia reaktioita on todettu potilailla, joiden dialyysissä on käytetty high-flux-kalvoja (esim. AN 69®) ja jotka ovat saaneet samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa. Tällaisilla potilailla tulee harkita muunlaisten dialyysikalvojen tai erityyppisen verenpainelääkkeen käyttöä.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjähoitoon on joskus liittynyt oireyhtymä, joka alkaa keltaisuudella tai maksatulehduksella ja etenee äkilliseen maksanekroosiin ja johtaa (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismeja ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla esiintyy keltaisuutta tai huomattavaa maksaentsyymien nousua, tulee ACE:n estäjähoito keskeyttää ja näitä potilaita tulee seurata kliinisesti asianmukaisella tavalla (ks. kohta 4.4 Hydroklooritiatsidi; Maksan vajaatoiminta).

Neutropenia/agranulosytoosi

ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin sellaisilla potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti ja joilla ei ole muita komplisoivia tekijöitä. Enalapriilia tulee antaa erityistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on verisuonten kollageenisairaus tai jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa tai allopurinoli- tai prokaiiniamidihoitoa tai joilla on kaikkia näitä riskitekijöitä, erityisesti, jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Osalle näistä potilaista kehittyi vakavia infektioita, joihin intensiivinen antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos enalapriilia annetaan tällaisille potilaille, tulee heidän valkosoluarvojaan seurata määrääjain ja kehottaa heitä ilmoittamaan kaikista infektioiden merkeistä.

Hyperkalemia

Hyperkalemiaa voi esiintyä ACE:n estäjähoidon aikana. Hyperkalemian kehittymisen riski on potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus, hypoaldosteronismi tai jotka käyttävät yhtäaikaista kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisä, kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita tai jotka ottavat muita aktiivisia aineita, jotka lisäävät seerumin kaliumin määrää (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli). Jos yllä mainittujen aineiden yhteiskäyttöä pidetään sopivana, seerumin kaliumin tasaisin aikavälein tapahtuvaa seurantaa suositellaan (Ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaat

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia käyttävien diabeetikkojen aloittaessa ACE:n estäjähoidon heitä on kehoitettava seuraamaan verensokeripitoisuutta hypoglykemian varalta etenkin ensimmäisen yhdistelmähoitokuukauden aikana (ks. kohdat 4.4 Hydroklooritiatsidi, Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen ja 4.5).

Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, ääniraon ja/tai kurkunpään angioedeemaa on todettu ACE:n estäjiä, kuten Enalapril Comp Orion, saavilla potilailla. Angioedeemaa saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa Enalapril Comp Orion -hoito on heti lopetettava ja potilasta tarkkailtava asianmukaisesti, jotta varmistutaan oireiden täydellisestä häviämisestä ennen potilaan kotiuttamista. Potilas voi tarvita pidempiaikaista seurantaa myös tapauksissa, joissa on esiintynyt vain kielen turvotusta, mutta ei hengitysvaikeuksia, koska antihistamiini- tai kortikosteroidihoito ei ehkä

ole riittävä.

Kuolemaan johtaneita angioedeematapauksia, joihin on liittynyt kurkunpään tai kielen turvotusta, on raportoitu hyvin harvoin. Hengitysteiden tukkeutuminen on mahdollinen potilailla, joilla esiintyy kielen, ääniraon tai kurkunpään angioedeemaa. Tämä koskee erityisesti potilaita, joille on tehty hengitystieleikkaus. Hengitysteiden tukkeutumisen mahdollisesti aiheuttavassa kielen, ääniraon tai kurkunpään angioedeemassa tulee heti aloittaa asianmukainen hoito, esim. adrenaliiniliuoksen (1 mg/ml, 0,3–0,5 ml) antaminen ihon alle ja/tai hengitysteiden pitäminen avoinna.

ACE:n estäjähoidon yhteydessä mustaihosisilla potilailla on todettu muita potilaita yleisemmin angioedeemaa verrattuna valkoihosiin. Yleisesti näyttäisi siltä, että mustaihosisilla angioedeeman riski on suurentunut.

Potilailla, joilla on aikaisemmin ollut ACE:n estäjähoitoon liittymätöntä angioedeemaa, saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman vaara ACE:n estäjähoidon aikana. (Ks. myös kohta 4.3.)

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmistelella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen enalapriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Anafylaktiset reaktiot Hymenoptera-siedätyshoidon aikana

Samanaikaisen ACE:n estäjähoidon ja pistäisimyrkkyjä vastaan annettavan siedätyshoidon yhteydessä on harvinaisina todettu henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita. Reaktiot on voitu välttää pitämällä tauko ACE:n estäjähoidossa ennen kutakin siedätyshoitokertaa.

Anafylaktiset reaktiot LDL-afereesin aikana

Samanaikaisen ACE:n estäjähoidon ja dekstraanisulfaattilla toteutetun LDL-afereesin yhteydessä on harvinaisina todettu henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita. Reaktiot on voitu välttää pitämällä tauko ACE:n estäjähoidossa ennen kutakin afereesihoitokertaa.

Yskä

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on todettu yskää. Yskä on luonteeltaan kuivaa ja itsepintaista, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjän aiheuttama yskä tulee ottaa huomioon yskän erotusdiagnoosissa.

Leikkaukset/anestesia

Enalapriili estää angiotensiini II:n muodostumista ja heikentää siten kompensatorista reniini-angiotensiinijärjestelmän aktiivisuutta suurten leikkausten yhteydessä tai käytettäessä verenpainetta alentavia anestesia-aineita. Mikäli verenpaine laskee ja sen katsotaan johtuvan tästä syystä, verenpaine voidaan korjata plasmavolyymin lisäyksellä (ks. kohta 4.5).

Seerumin kaliumpitoisuus

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkaleemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkaleemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja

etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanaikin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Etniset erot

Enalapriilin kuten muidenkin ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus on heikompi mustaihosisilla potilailla kuin muilla todennäköisesti sen vuoksi, että pieni reniiniaktiivisuus on mustaihosisilla hypertensiopotilailla yleisempää.

Hydroklooritiatsidi

Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsidit eivät ehkä ole sopivia diureetteja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, ja ne ovat tehottomia, mikäli glomerulusten suodatusnopeus on 30 ml/min tai alhaisempi (keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4 Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta; Enalapriilimaleaatti, Munuaisten vajaatoiminta).

Maksan vajaatoiminta

Tiatsideja tulisi antaa varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus, sillä vähäisetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt saattavat johtaa maksakoomaan (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Maksan vajaatoiminta).

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsidihoito saattaa huonontaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Diabetespotilaat).

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi esiintyä veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousua. Enalapril Comp Orion -valmisteen sisältämällä 12,5 mg:n hydroklooritiatsidiannoksella on kuitenkin todettu hyvin pieni vaikutus tai ei lainkaan vaikutusta.

Joillekin potilaille tiatsidihoito saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa ja/tai kihdin. Enalapriili voi kuitenkin lisätä virtsan virtsahappopitoisuutta ja heikentää siten hydroklooritiatsidin hyperurikeemista vaikutusta.

Kuten yleensäkin diureettihoidon aikana, seerumin elektrolyyttipitoisuudet tulee määrittää sopivin väliajoin.

Tiatsidit (kuten hydroklooritiatsidi) voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreminen alkaloosi). Varoittavia neste- tai elektrolyyttitasapainohäiriöiden merkkejä ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, väsymys, levottomuus, lihaskivut tai -krampit, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruuansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi ja oksentelu.

Vaikka hypokalemiaa voi kehittyä tiatsididiureettien käytön aikana samanaikainen hoito enalapriililla voi vähentää diureettien aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemiariski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi; potilailla, joilla esiintyy voimakasta virtsaneritystä; potilailla, jotka saavat elektrolyyttejä riittämättömästi suun kautta; ja potilailla, joita hoidetaan samaan aikaan kortikosteroideilla tai ACTH:lla (ks. kohta 4.5).

Hyponatremiaa voi esiintyä edeemapotilailla kuumalla ilmalla. Kloridin puute on yleensä lievää eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidit voivat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumtason nousua. Huomattava hyperkalsemia saattaa olla merkki piilevästä lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Tiatsidihoito tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidit saattavat lisätä magnesiumin erittymistä virtsaan, joka voi johtaa hypomagnesemiaan.

Yliherkkyys

Tiatsidihoidon yhteydessä saattaa esiintyä yliherkkyysreaktioita myös potilailla, joilla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa. Lupus erythematosus disseminatuksen (LED:n) pahentumista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsidihoidon yhteydessä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusioon ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin lääkehoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on lääkkeen käytön lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittymisessä.

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Enalapril Comp Orion -valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi

Muut verenpainelääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa enalapriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai vasodilataattorien käyttö saattaa alentaa verenpainetta edelleen.

Litium

Seerumin litiumpitoisuuksien palautuvaa suurenemista ja toksisuutta on havaittu litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä. ACE:n estäjien ja tiatsididiureettien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa litiumpitoisuutta entisestään ja lisätä litiumin toksisuusriskiä.

Enalapril Comp Orion -valmisteen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta jos molempia lääkkeitä pidetään välttämättömänä, tulee seerumin litiumpitoisuutta seurata huolella (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Tulehduskipulääkkeiden krooninen käyttö voi pienentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta tai ne voivat pienentää diureettien nestettä poistavaa, natriureettista tai verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien COX-2-estäjien) ja ACE:n estäjien samanaikaisella käytöllä on additiivinen vaikutus seerumin kaliumpitoisuuden nousuun ja munuaisten toiminnan heikentymiseen. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on vaarantunut (kuten iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla on nestevajausta, mukaan lukien diureettilääkitystä saavat potilaat).

Enalapriilimaleaatti

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diureetit (tiatsidit tai loop-diureetit)

Aikaisempi diureettien käyttö suurina annoksina saattaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajausta tai hypotensiota (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Verenpainetta alentavaa vaikutusta voidaan lievittää diureettihoidon lopettamisella tai lisäämällä nesteen tai suolan saantia.

Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anesteetit/narkootiset aineet

Samanaikainen ACE:n estäjien ja tiettyjen anesteettien, trisyklisten masennuslääkkeiden tai psykoosilääkkeiden käyttö saattaa voimistaa verenpaineen laskua (ks. kohta 4.4).

Kultavalmisteet

Potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti parenteraalisesti annettavaa kultahoitoa (natriumaurotiomalaatti) ja ACE:n estäjää, mm. enalapriilia, on harvoin todettu nitriittireaktioita (oireisiin kuuluvat mm. kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja alhainen verenpaine).

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Samanaikainen ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinit, suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkkeet) käyttö näyttäisi epidemiologisten tutkimusten perusteella lisäävän verensokeria alentavaa vaikutusta ja muodostaa siten hypoglykemiariskin. Tätä ilmiötä on havaittu etenkin ensimmäisten tämän yhdistelmän käyttöviikkojen aikana ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. (Ks. kohdat 4.4 ja 4.8.)

Alkoholi

Alkoholi tehostaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Asetyyylisalisyylihapo, trombolyytit ja beetasalpaajat

Enalapriilia voidaan käyttää turvallisesti asetyyylisalisyylihapon (kardiologisina annoksina), trombolyyttien ja beetasalpaajien kanssa.

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin enalapriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos enalapriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Enalapriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

Siklosporiini

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Hydroklooritiatsidi

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit

Tiatsidit voivat lisätä herkkyyttä tubokurariinille.

Alkoholi, barbituraatit ja opiaatit

Ortostaattinen hypotensio saattaa voimistua.

Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkkeet)

Tiatsidihoito voi vaikuttaa glukoosin sietoon. Diabeteslääkkeen annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Kolestyramiini ja kolestipoli

Anioninvaihtohartsit huonontavat hydroklooritiatsidin imeytymistä. Kolestyramiinin ja kolestipolin kerta-annokset sitovat hydroklooritiatsidin vähentäen sen imeytymistä maha-suolikanavasta jopa 85 % (kolestyramiini) ja 43 % (kolestipoli).

QT-aikaa pidentävät lääkkeet (esim. kinidiini, prokaiiniamidi, amiodaroni, sotaloli)

Suurentunut torsades de pointes (kammioperäinen takykardia) riski.

Digitalisglykosidit

Tiatsideista aiheutuva hypokalemia tai hypomagnesemia saattaa edistää digitaliksesta aiheutuvien sydämen rytmihäiriöiden ilmaantumista.

Kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH)

Voimakas elektrolyyttikato, erityisesti hypokalemia.

Kaliureettiset diureetit (esim. furosemiidi), karbenoksoloni tai laksatiivien väärinkäyttö

Hydroklooritiatsidi voi lisätä kalium- ja/tai magnesiumvajetta.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini)

Pressoriamiinien vaikutus voi heikentyä.

Solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit saattavat vähentää solunsalpaajien munuaispuhdistumaa ja voimistaa niiden luuydintä lamaavia vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjät

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Äideillä on ilmennyt lapsiveden vähäisyyttä, jonka oletetaan kuvaavan sikiön heikentynyttä munuaisten toimintaa, joka saattaa aiheuttaa raajojen jäykistymiä, kallon tai kasvojen epämuodostumia ja keuhkojen vajaakehitystä.

Jos sikiö on raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman, että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Enalapriili

Vähäisten farmakokineettisten tutkimustulosten mukaan enalapriilin pitoisuudet rintamaidossa ovat olleet hyvin matalat (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävätkin kliinisesti merkityksettömiltä, Enalapril Comp Orion -valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana, jos lapsi on keskosena syntynyt ja ensimmäisinä viikkoina synnytyksen jälkeen, sillä on olemassa teoreettinen riski kardiovaskulaarisille ja munuaisiin kohdistuville vaikutuksille eikä ole riittävästi kliinistä käyttökokemusta. Vanhempia imeväisiä rintaruokkiville äideille voidaan harkita, Enalapril Comp Orion -valmisteen käyttöä, jos hoito on tarpeen äidille ja jos imeväistä seurataan haittavaikutusten varalta.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Hydroklooritiatsidin käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos Enalapril Comp Orion -valmistetta käytetään imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ajoittaisen heitehuimauksen tai väsymyksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon ajoneuvoja kuljettaessa ja koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu enalapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteelle, pelkälle enalapriilille tai pelkälle hydroklooritiatsidille:

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit):

Yleisyys ”tuntematon”: ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Veri ja imukudos:

Melko harvinainen: anemia (mukaan lukien aplastinen ja hemolyyttinen)

Harvinainen: neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, leukopenia, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet

Umpieritys:

Tuntematon: epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityys (SIADH)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Yleinen: hypokalemia, veren kohonnut kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet, hyperurikemia

Melko harvinainen: hypoglykemia (ks. kohta 4.4), hypomagnesemia, kihti

Harvinainen: hyperglykemia

Hyvin harvinainen: hyperkalsemia (ks. kohta 4.4)

Hermosto ja psyykkiset häiriöt:

Yleinen: päänsärky, masennus, synkopee, makuaistin muutokset

Melko harvinainen: sekavuus, uneliaisuus, unettomuus, hermostuneisuus, tuntoharha, kiertohuimaus libidon heikkeneminen

Harvinainen: epänormaali unet, unihäiriöt, pareesi (hypokalemiasta johtuva)

Silmät:

Hyvin yleinen: näön hämärtyminen

Tuntematon: suonikalvon effuusio

Kuulo ja tasapainoelin:

Melko harvinainen: tinnitus

Sydän ja verisuonisto:

Hyvin yleinen: heitehuimaus

Yleinen: hypotensio, ortostaattinen hypotensio, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia

Melko harvinainen: punastuminen, sydämentykytys, sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahtuma, joka on saattanut johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Harvinainen: Raynaud'n ilmiö

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Hyvin yleinen: yskä

Yleinen: hengenahdistus

Melko harvinainen: voimakas nuha, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi/astma

Harvinainen: keuhkoinfiltraatit, hengitysvaikeus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema), riniitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia

Hyvin harvinainen: akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: pahoinvointi

Yleinen: ripuli, vatsakipu

Melko harvinainen: ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, anoreksia, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava, ilmavaivat

Harvinainen: stomatiitti/aftahaavaumat, kielitulehdus

Hyvin harvinainen: suolen angioedeema

Maksa ja sappi:

Harvinainen: maksan vajaatoiminta, hepaattinen nekroosi (voi johtaa kuolemaan), hepatiitti (joko hepatosellulaarinen tai kolestaattinen), keltaisuus, sappirakkotulehdus (erityisesti potilailla joilla on sappikivitauti)

Iho ja ihonalainen kudος:

Yleinen: ihottuma (eksanteema), yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulien, kielen, ääniraon ja/tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa on raportoitu (ks. kohta 4.4)

Melko harvinainen: voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö

Harvinaiset: erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, purppura, ihon lupus erythematosus, erythroderma, pemfigus

Lisäksi on todettu oireisto, johon saattavat kuulua jotkin tai kaikki seuraavista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihassärky/lihastulehdus, nivelsärky/niveltulehdus, positiiviset tumavasta-aineet, suurentunut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita ihoreaktioita saattaa myös esiintyä.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleinen: lihaskrampit

Melko harvinainen: artralgia

Munuaiset ja virtsatiet:

Melko harvinainen: munuaisten toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria

Harvinaiset: oliguria, intestinaalinen nefriitti

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinainen: impotenssi

Harvinainen: gynekomastia

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleinen: astenia

Yleinen: rintakipu, väsymys

Melko harvinainen: sairaudentunne, kuume

Tutkimukset:

Yleinen: hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Melko harvinainen: veren ureapitoisuuden suureneminen, hyponatremia

Harvinainen: maksaentsyymien nousu, seerumin bilirubiinin nousu

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Enalapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteen yliannostuksen hoidosta ei ole saatavilla spesifistä tietoa. Hoito on oireenmukaista ja supportiivista. Enalapril Comp Orion -hoito tulee keskeyttää ja potilaan tilaa tulee seurata huolella. Mahdollisia hoitotoimenpiteitä ovat potilaan oksennuttaminen, lääkehiilen ja laksatiivien anto heti yliannostuksen jälkeen, nestetasapainon palauttaminen ja elektrolyyttitasapainon ja verenpaineen korjaaminen normaalien hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Enalapriilimaleaatti

Yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa. Huomattavimmat toistaiseksi todetut yliannostuksen vaikutukset ovat voimakas hypotensio, joka alkaa noin kuusi tuntia tablettien ottamisen jälkeen ja ajoittuu reniini-angiotensiinijärjestelmän salpaukseen, sekä stupor. ACE:n estäjän yliannostuksen oireita saattavat olla verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä. Suun kautta otetun 300 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen seerumissa on todettu 100-kertainen ja 440 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen 200-kertainen enalapriilipitoisuus hoitoannosten jälkeisiin tavanomaisiin pitoisuuksiin verrattuna.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologista natriumkloridiliuosta infuusiona laskimoon. Jos kehittyy hypotensio, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -hoitoa infuusiona ja/tai katekoliamiinien antamista laskimoon voidaan harkita, jos niitä on saatavilla. Mikäli lääkkeen ottamisesta on lyhyt aika, pyritään enalapriilimaleaatti poistamaan elimistöstä (esim. mahahuuhtelulla, antamalla absorbentteja ja natriumsulfaattia). Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä. (Ks. kohta 4.4.) Vaikeahoitoisissa bradykardiassa tulee käyttää sydämentahdistinta. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

Hydroklooritiatsidi

Yliannostuksen tavallisimmat oireet ovat elektrolyyttivajauksesta johtuvat oireet (hypokalemia, hypokloremia ja hyponatremia) sekä lisääntyneestä diureesista johtuva nestevajaus. Jos potilas on samanaikaisesti käyttänyt digitalista, hypokalemia voi lisätä sydämen rytmihäiriöitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, ACE:n estäjät ja diureetit, ATC-koodi: C09BA02

Enalapril Comp Orion on angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjän (enalapriili) ja diureetin (hydroklooritiatsidi) yhdistelmä.

Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (ACE) on peptidyylidipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I:n muuttumista verenpainetta kohottavaksi yhdisteeksi, angiotensiini II:ksi. Enalapriili hydrolysoituu imeytymisen jälkeen enalapriilaatiksi, joka on ACE:n estäjä. ACE:n toiminnan estyminen alentaa angiotensiini II:n pitoisuutta plasmassa, mikä (reniinin eritykseen kohdistuvan negatiivisen takaisinkytkennän eliminoitumisen vuoksi) johtaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymiseen ja aldosteronin erityksen vähentymiseen.

ACE on identtinen kininaasi II -entsyymin kanssa. Näin ollen enalapriili saattaa myös estää voimakkaan verenpainetta alentavan peptidin, bradykiniinin, hajoamista. Tämän seikan osuutta enalapriilin terapeuttisiin vaikutuksiin ei kuitenkaan toistaiseksi tunneta. Vaikka enalapriili alentaa ilmeisesti verenpainetta lähinnä estämällä verenpaineen säätelyn kannalta tärkeää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää, enalapriili alentaa verenpainetta myös sellaisilla hypertonikoilla, joilla reniiniaktiivisuus on alhainen.

Hydroklooritiatsidi on diureettinen verenpainetta alentava aine, joka lisää plasman reniiniaktiivisuutta. Enalapriilin ja hydroklooritiatsidin verenpainetta alentava vaikutus on additiivinen, ja se kestää tavallisesti 24 tuntia. Enalapril Comp Orion -valmisteella saavutetaan myönteinen vaikutus suuremmalla osalla hypertensiopotilaista kuin kummallakaan valmisteen sisältämällä lääkeaineella erikseen. Enalapril Comp Orion -valmisteen enalapriilin on osoitettu vähentävän hydroklooritiatsidihoitoon liittyvää kaliumhukkaa.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta.

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja

aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Enalapriilimaleaatti

Imeytyminen

Suun kautta annosteltu enalapriilimaleaatti imeytyy nopeasti, ja enalapriili saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa yhden tunnin kuluessa. Virtsasta tehtyjen analyysien perusteella suun kautta annostellun enalapriilimaleaatin sisältämästä enalapriilista imeytyy 60–70 %. Maha-suolikanavassa oleva ruoka ei vaikuta suun kautta annostellun enalapriilimaleaatin imeytymiseen.

Suun kautta annostellusta enalapriilista suuri osa hydrolysoituu imeytymisen jälkeen nopeasti enalapriilaatiksi, joka on voimakas ACE:n estäjä. Enalapriilaatti saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa 3–4 tunnin kuluttua suun kautta otetusta enalapriilimaleaattiannoksesta. Imeytyneen ja hydrolysoituneen enalapriilin määrät ovat samoja eri suurilla annoksilla suositetulla terapeuttisella annosalueella.

Eliminaatio

Enalapriili erittyy ensisijaisesti munuaisten kautta. Pääkomponentit virtsassa ovat enalapriilaatti (noin 40 % annoksesta) ja muuttumaton enalapriili. Ei ole viitteitä siitä, että enalapriili metaboloituisi merkittävästi muuksi kuin enalapriilaatiksi. Enalapriilaatin pitoisuusprofiilissa seerumissa on pitkä terminaalivaihe, joka näyttää liittyvän ACE:hen sitoutumiseen. Koehenkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaalia, enalapriilaatin vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin neljäntenä päivänä, kun enalapriilia oli annettu kerran vuorokaudessa. Enalapriilin efektiivinen puoliintumisaika seerumissa toistuvan annostuksen jälkeen on 11 tuntia.

Erytisryhmät

Enalapriilin hydrolysoituminen sen aktiiviseksi metaboliitiksi voi olla hidastunut potilailla, joilla on maksakirroosi.

Altistuminen enalapriilille ja enalapriilaatille on suurempaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Annosteltaessa 5 mg:n kerta-annos potilaille, joiden glomerulusten suodatusnopeus oli 40–60 ml/min, enalapriilaatin vakaan tilan AUC oli noin 2 kertaa suurempi verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Potilailla, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus 30 ml/min) AUC oli noin kahdeksankertainen ja enalapriilaatin puoliintumisaika toistuvan annostelun jälkeen pidentynyt. Enalapriilaatti voidaan poistaa systeemisestä verenkierrosta hemodialyysillä.

Imetys

5 synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg:n kerta-annokset enalapriilia ja havaittiin sen keskimääräisen huippupitoisuuden rintamaidossa olevan 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 0,54–5,9 mikrog/l) 4–6 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen enalapriilatin huippupitoisuus oli 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 1,2–2,3 mikrog/l) ja se ilmeni vaihtelevasti 24 tunnin aikana. Näistä tiedoista johtaen, pelkästään rintaruokintaa saavan lapsen saama maksimiannos olisi n. 0,16 %:a äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Naiselta, joka oli käyttänyt enalapriilia suun kautta 10 mg 11 kuukauden ajan, mitattiin enalapriilin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 2 mikrog/l 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen ja enalapriilatin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 0,75 mikrog/l n. 9 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Enalapriilin ja enalapriilatin kokonaismäärät mitattuna rintamaidosta 24 tunnin kuluessa olivat 1,44 mikrog/l ja 0,63 mikrog/l. Enalapriilatin pitoisuudet rintamaidossa olivat mittaamattomissa (< 0,2 mikrog/l) 4 tuntia kerta-annoksen 5 mg jälkeen yhdeltä naiselta ja 10 mg jälkeen kahdelta naiselta; enalapriilin pitoisuuksia ei mitattu.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Hydroklooritiatsidin hyötyosuus on 60–80 %. Samanaikainen ruuan nauttiminen lisää jonkin verran imeytymistä (noin 15 %).

Jakautuminen

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, muttei veri-aivoestettä.

Biotransformaatio/eliminaatio

Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika plasmassa on 5,6–14,8 tuntia. Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu, vaan erittyy nopeasti munuaisten kautta. Yli 61 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy 24 tunnin kuluessa muuttumattomana.

Erityisryhmät

Lääkkeen puoliintumisaika on pidentynyt potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

Enalapriilimaleaatti – hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Samanaikainen toistuva enalapriilimaleaatin ja hydroklooritiatsidin annostelu ei vaikuta lainkaan tai juuri lainkaan näiden lääkkeiden hyötyosuuteen. Yhdistelmätabletti on bioekvivalentti sen sisältämien lääkeaineiden samanaikaisen annostelun kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu erityisiä ihmiseen kohdistuvia haittoja tavanomaisissa turvallisuutta koskevissa farmakologisissa tutkimuksissa, toistuvan annostuksen toksisuustutkimuksissa, genotoksisuustutkimuksissa tai karsinogeenisuustutkimuksissa. Toksikologisten lisääntymistutkimusten mukaan enalapriililla ei ole vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn eikä se ole teratogeeninen. Tutkimuksessa, jossa naarasrotille annettiin lääkettä parittelusta tiineyden läpi, imetyksen aikana ilmeni tavallista suurempaa poikaskuolleisuutta. Yhdisteen on todettu läpäisevän istukan ja erittyvän maitoon. ACE:n estäjien on osoitettu aiheuttavan haittavaikutuksia sikiökauden lopussa, mistä on seurauksena sikiökuolemia ja synnyttäisiä kehityshäiriöitä, etenkin kallossa. Fetotoksisuutta, kohdunsisäisen kasvun hidastumista ja ductus arteriosuksen auki jäämistä on myös raportoitu. Näiden kehityshäiriöiden uskotaan osaksi johtuvan ACE:n estäjien välittömästä vaikutuksesta sikiön reniini-angiotensinijärjestelmään ja osaksi iskemiasta, joka johtuu emon verenpaineen laskusta ja fetoplasentaalisen verenkierron sekä sikiön hapen- ja ravintoaineiden saannin vähenemisestä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maleiinihappo
Laktoosimonohydraatti
Tärkkelys, esigelatinoitu
Keltainen rautaoksidi (E172)
Maissitärkkelys
Natriumstearyyllifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alumiini/Alumiini-läpipainopakkaus: 30 tablettia (3 x 10)
HDPE-tölkki: 100 tablettia
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

28691

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.9.2011
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 8.9.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELSNAMN

Enalapril Comp Orion 20 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Enalapril Comp Orion är avsett för behandling av hypertoni när kombinationsbehandling är lämpligt.

Läkemedlet ska endast användas vid otillräcklig effekt av monoterapi med någon av de två substanserna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Hypertension

Vanlig dos är 1 tablett dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas till två tabletter en gång dagligen.

Tidigare diuretikabehandling

Symptomatisk hypotoni kan inträffa efter första dosen Enalapril Comp Orion. Det är mer troligt att inträffa hos patienter med diuretikainducerad hypovolemi eller hyponatremi. Behandling med diuretika bör avslutas 2–3 dagar innan Enalapril Comp Orion sätts in.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

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

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

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

Pediatrik population

Effekt och säkerhet för användning hos barn har inte fastställts.

Äldre patienter

Effekt och tolerabilitet av samtidig behandling med enalapril och hydroklortiazid har i kliniska studier visat sig vara samma för äldre hypertensiva patienter som för yngre patienter.

Administrering

Oral användning

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot någon av de aktiva substanserna eller något av hjälpämnen listade i avsnitt 6.1 eller någon annan ACE-hämmare
- överkänslighet mot sulfonamiderivat
- kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) ≤ 30 ml/min)
- kraftigt nedsatt leverfunktion
- anamnes av angioneurotiskt ödem associerad med tidigare behandling med ACE-hämmare
- ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- anuri
- graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- samtidig användning av Enalapril Comp Orion och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1)
- samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med enalapril 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 försiktighet

Enalaprilmaleat - hydroklortiazid

Hypotoni och elektrolyt-/vätskebalansstörningar

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får enalapril, är det mer troligt att symptomatisk hypotoni uppkommer om patienten har blivit uttorkad, t ex av diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Hos dessa patienter bör elektrolytnivåerna i serum monitoreras regelbundet. Särskild uppmärksamhet är indicerat hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, då ett kraftigt blodtrycksfall kan resultera i hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse hos dessa patienter. Symptomatisk hypotoni har observerats hos hypertensiva patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion.

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

Hos vissa patienter med hjärtsvikt som har normalt eller lågt blodtryck, kan enalapril orsaka en ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket. Denna effekt är förutsedd och är vanligtvis inte skäl till att upphöra med behandlingen. Om hypotonin blir symptomatisk, kan en dosreduktion och/eller utsättning av diuretika och/eller enalapril bli nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Enalapril Comp Orion ska inte ges till patienter med njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet < 80 ml/min och > 30 ml/min) innan en lämplig enalaprilidos har fastställts genom titrering (se

avsnitt 4.2)

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom, har utvecklat förhöjda nivåer av blodurea och kreatinin till följd av samtidig administrering av enalapril och diuretika (se avsnitt 4.4 Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion). I dessa fall bör behandling med Enalapril Comp Orion avbrytas. Denna situation kan bero på en möjlig underliggande njurartärstenos (se avsnitt 4.4 Enalaprilmaleat, Renovaskulär hypertoni).

Hyperkalemi

Vid användning av enalapril i kombination med låga doser diuretika, kan risken för hyperkalemi inte uteslutas (se avsnitt 4.4 Enalaprilmaleat, Hyperkalemi).

Litium

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

Hjälpämnen

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

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

Enalaprilmaleat

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.

Aortastenos/hypertrofisk kardiomyopati

Liksom alla kärilvidgande läkemedel, ska ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med obstruktion i vänstra hjärtkammarens klaff och utflöde 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 detta upptäcks snabbt och behandlas på lämpligt sätt är njurinsufficiens i samband med enalaprilbehandling vanligen 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 monitorering av njurfunktion.

Njurtransplantation

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

Hemodialyspatienter

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

Leversvikt

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

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Däremot, hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplicerande faktorer uppkommer sällan neutropeni. Enalapril bör användas med extrem försiktighet hos patienter med kollagen vaskulär sjukdom, 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

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

Diabetespatienter

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som börjar med en ACE-hämmare, ska uppmanas till glykemisk kontroll för att upptäcka hypoglykemi särskilt under den första behandlingsmånaden med kombinationsbehandling (se avsnitt 4.4 Hydroklortiazid, Effekter på metabolism och endokrin sekretion samt 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 Comp Orion. Angioödem kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska Enalapril Comp Orion 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, 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 mg/ml, 0,3-0,5 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. Generellt tycks risken för angioödem vara större hos svarta patienter.

Patienter med anamnes av angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare, kan löpa en högre risk för att utveckla angioödem vid användning av en ACE-hämmare. (Se också 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 enalapril. Behandling med enalapril 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.

Anafylaktisk reaktion vid hyposensibilisering med geting eller bigift

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

Anafylaktiska reaktioner vid LDL-aferes

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

Hosta

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

Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar bildningen av angiotensin II och därmed minskar kompensatorisk aktivering av renin-angiotensin systemet hos patienter som genomgår större operationer eller ges anestesi med antihypertensiv effekt. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism, kan den korrigeras genom volymexpansion (se också avsnitt 4.5).

Serumkalium

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 och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

Graviditet

ACE-hämmare bör inte sättas in under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara nödvändig, bör patienter som planerar att bli gravida gå över till alternativa antihypertensiva medel med fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet diagnostiseras, bör behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart och, om det är lämpligt, alternativ behandling inledas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare sänker inte enalapril blodtrycket lika effektivt hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renintillstånd hos den svarta

hypertensiva populationen.

Hydroklortiazid

Nedsatt njurfunktion

Användning av tiazider kan vara olämplig för patienter med nedsatt njurfunktion och dessa är ineffektiva i de fall där glomerulära filtrationshastigheten är 30 ml/min eller lägre (måttlig till svår nedsatt njurfunktion) (se avsnitt 4.2 och 4.4 Enalaprilmaleat – hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion).

Leversvikt

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

Effekt på metabolism och endokrin sekretion

Behandling med tiazider kan försvaga glukostoleransen. Hos diabetiker kan detta innebära ett behov att justera dosen av insulin eller perorala antidiabetika (se avsnitt 4.4 Enalaprilmaleat, Diabetespatienter).

Ökade kolesterol- och triglyceridhalter i blodet har associerats med behandling med tiaziddiuretika. Behandling med 12,5 mg hydroklortiazid i Enalapril Comp Orion har dock påvisat icke-signifikant eller ingen effekt.

Hos vissa patienter kan behandling med tiazider orsaka hyperurikemi och/eller gikt. Enalapril kan öka urinutsöndringen av urinsyra och därigenom minska den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

Liksom för alla patienter som behandlas med diuretika ska regelbundna elektrolytbestämningar göras med lämpliga mellanrum.

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

Även om hypokalemi kan utvecklas under behandling med tiaziddiuretika 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 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 vanligtvis ingen behandling.

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

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

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan inträffa under behandling med tiazider även hos patienter som inte diagnostiserats med allergier eller bronkialastma. Försämring eller aktivering av SLE under behandling med tiazider har rapporterats.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (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 behöva övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut läkemedelsbehandlingen så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Enalapril Comp Orion 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 hypertensiva medel

Samtidig användning av antihypertensiva kan öka de hypotensiva effekterna av enalapril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra kärlvidgande medel, kan sänka blodtrycket ytterligare.

Litium

Reversibla öknings av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av ACE-hämmare och tiaziddiuretika kan öka litiumhalterna ytterligare och förstärka risken för litiumtoxicitet.

Användning av Enalapril Comp Orion tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen anses nödvändig ska noggrann kontroll av serumlitiumhalterna genomföras (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID)

Kronisk administrering av NSAID kan minska ACE-hämmarens antihypertensiva effekt eller minska diuretisk, natriuretisk eller antihypertensiv effekt av diuretika.

NSAID (inklusive COX-2 hämmare) och ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut njursvikt kan förekomma i sällsynta fall, särskilt hos patienter med nedsatt

njurfunktion (såsom äldre eller dehydrerade patienter, inklusive patienter med diuretika-behandling).

Enalaprilmaleat

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

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).

Diuretika (tiazid- eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist eller hypotension vid behandlingsstart med enalapril (se avsnitt 4.2 och 4.4). De antihypertensiva effekterna kan minskas genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller ökat saltintag.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Samtidig användning av viss anestetika, tricykliska antidepressiva och antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan ge ytterligare sänkning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Guld

Nitritoida reaktioner (symtomen inbegriper ansiktsrodnad, illamående, kräkning och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med parenteralt guld (natriumurotiomat) samtidigt med ACE-hämmare, inklusive enalapril.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier tyder på 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 and betablockerare

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

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).

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med enalapril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iaktas 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 bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av

serumkalium.

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.

Hydroklortiazid

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel

Tiazider kan öka känsligheten för tubokurarin.

Alkohol, barbiturater och opiater

Förstärkning av ortostatisk hypertoni kan uppträda.

Antidiabetika (insuliner, perorala antidiabetika)

Tiazider kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika kan vara nödvändig.

Kolestyramin och kolestipolhartser

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av hartser för anjonbyte. Enkeldoser av antingen kolestyramin eller kolestipolhartser binder hydroklortiazid och minskar därigenom gastrointestinalabsorption med upp till 85 % (kolestyramin) och 43 % (kolestipolharts).

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

Ökad risk för torsade de pointes (ventrikulär takykardi).

Digitalisglykosider

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan orsaka utveckling av digitalisinducerad hjärtarytmi.

Kortikosteroider, adrenokortikotropt hormon (ACTH)

Svår elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Kaliumdiuretika (t.ex. furosemid), Karbenoxolon eller missbruk av laxermedel

Hydroklortiazid kan förstärka kalium- och/eller magnesiumutsöndring.

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin)

Effekten av pressoraminer kan minska.

Cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosfamid och metotrexat)

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare

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

Epidemiologisk evidens beträffande risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester har inte varit entydig; en liten ökning av risken kan emellertid inte

uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara nödvändig, bör patienter som planerar att bli gravida gå över till alternativa blodtryckssänkande behandlingar med fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet diagnostiseras bör behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart och, om det är lämpligt, en alternativ behandling inledas.

Det är känt att exponering för behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern inducerar human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Oligohydramnios hos modern, som troligtvis tyder på nedsatt njurfunktion hos fostret, har förekommit och kan resultera i kontrakturer av extremiteter, kranofaciala deformationer och hypoplastisk utveckling av lungorna.

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

Hydroklortiazid

Erfarenheten av hydroklortiazid vid graviditet är begränsad, speciellt under första trimester. Djurstudier är otillräckliga.

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

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av graviditetsödem, graviditetshypertension eller preeklampsi på grund av risken för minskad plasmavolym och hypoperfusion i placenta utan att detta skulle ha någon gynnsam effekt på sjukdomsförloppet. Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av hypertension förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Enalapril

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i bröstmjölks (se avsnitt 5.2). Även om dessa koncentrationer förefaller sakna klinisk relevans, rekommenderas inte användning av Enalapril Comp Orion under amning av för tidigt födda spädbarn och under de första veckorna efter förlossningen då det finns en hypotetisk risk för kardiovaskulära och renala effekter och den kliniska erfarenheten är otillräcklig. Användning av Enalapril Comp Orion kan övervägas under amning av äldre spädbarn om behandlingen är nödvändig för modern och barnet observeras med avseende på biverkningar.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölks i små mängder. Tiazider i höga doser som orsakar intensiv diures kan hämma mjölkproduktionen. Enalapril Comp Orion rekommenderas inte vid amning. Om Enalapril Comp Orion används vid amning bör doserna hållas så låga som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

När fordon framförs eller maskiner används, bör det tas i beaktande att yrsel och trötthet ibland kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats för kombinationsprodukten innehållande både enalapril och hydroklortiazid samt för enbart enalapril respektive hydroklortiazid:

Frekvensen av biverkningar klassas enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta

(< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

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

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

Rubbningar i blodet och lymfsystemet:

Mindre vanliga: anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)

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

Endokrina rubbningar:

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

Rubbningar i metabolism och nutrition:

Vanliga: hypokalemi, förhöjda koncentrationer av kolesterol och triglycerider, hyperuricemi

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

Sällsynta: hyperglykemi

Mycket sällsynta: hyperkalcemi (se avsnitt 4.4)

Störningar i nervsystemet:

Vanliga: huvudvärk, depression, synkope, smakförändringar

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

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

Ögonrubbningar:

Mycket vanliga: dimsyn

Ingen känd frekvens: choroidal effusion

Rubbningar i öron och balansorgan:

Mindre vanliga: tinnitus

Rubbningar i hjärta och kärl:

Mycket vanliga: yrsel

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

Mindre vanliga: Flushing, palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebral händelse, möjligtvis sekundär till kraftig hypotension hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Raynauds syndrom

Rubbningar i andningsvägar, torax och mediastinum:

Mycket vanliga: hosta

Vanliga: dyspné

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

Sällsynta: lungfiltrat, dyspné (inklusive pneumonit och lungödem) rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni

Mycket sällsynta: akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)

Gastrointestinala besvär:

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: diarré, magsmärtor

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

Sällsynta: stomatit/aftösa sår, glossit

Mycket sällsynta: intestinalt angioödem

Rubbningar i lever och gallvägar:

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

Rubbningar i hud och subkutanvävnad:

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

Mindre vanliga: diafores, pruritus, urtikaria, alopeci

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

En symtomgrupp i vilken det kan ingå en del eller allt av följande har rapporterats: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, positivt ANA, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Hudutslag, fotosensitivitet eller andra dermatologiska symtom kan förekomma.

Muskuloskeletala- och bindvävsrubbningar:

Vanliga: muskelkramper

Mindre vanliga: artralgi

Rubbningar i njurar och urinvägar:

Mindre vanliga: nedsatt njurfunktion, njursvikt, proteinuri

Sällsynta: oliguria, interstitiell nefrit

Rubbningar i reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: impotens

Sällsynta: gynekomasti

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Mycket vanliga: asteni

Vanliga: bröstsmärtor, trötthet

Mindre vanliga: sjukdomskänsla, feber

Undersökningar:

Vanliga: hyperkalemi, ökning av serumkreatinin

Mindre vanliga: ökning av blodurea, hyponatremi

Sällsynta: förhöjda leverenzym, förhöjt serumbilirubin

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosis

Det finns ingen specifik information om behandling av en överdosis i användningen av kombinationsprodukt som innehåller enalapril och hydroklortiazid.

Behandlingen är symtomatisk och stödjande. Behandling med Enalapril Comp Orion ska avbrytas och patientens status ska noggrant övervakas. Möjliga åtgärder för behandling inkluderar framkallande av kräkning, administrering av aktivt kol och laxermedel omedelbart efter intag av överdosis, återställning av vätskebalans, korrigerande av elektrolytbalansen och blodtrycket enligt vedertagna rutiner.

Enalaprilmaleat

Begränsade data är tillgängliga avseende överdosering hos människa. De mest framträdande effekterna som hittills rapporterats vid överdosering är uttalad hypotoni, som uppkommer cirka sex timmar efter intag av tabletter, samtidigt med blockad 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. Serumenalaprilat-nivåer 100 och 200 gånger högre än normalt efter terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalapril.

Rekommenderad behandling vid överdosering är intravenös infusion av vanlig saltlösning. Om hypotoni uppkommer bör patienten placeras i chockposition. Om tillgängligt kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Om intaget skett nyligen skall åtgärder vidtas för att avlägsna enalaprilmaleat (t.ex. magpumpning, administrering av absorberter och natriumsulfat). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys (se avsnitt 4.4.). Behandling med pacemaker är indicerat vid terapieresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

Hydroklortiazid

De vanligaste symtomen vid överdosering är relaterade till förlust av elektrolyter (hypokalemi, hypokloremi och hyponatremi) och vätskebrist på grund av ökad diures. Om patienten samtidigt använt digitalis, kan hypokalemi öka hjärtarytmier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Enalapril Comp Orion är en kombination av angiotensin convertning enzyme hämmare (enalapril) och diuretika (hydroklortiazid).

Angiotensinkonvertas (ACE) är en peptidyl dipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat, vilket hämmar ACE. Inhibering av ACE resulterar i minskad mängd angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad reninaktivitet i plasma (på grund av avlägsnad av negativ återkoppling på reninfrisättningen) och minskad aldosteronutsöndring.

ACE är identiskt med kininas II enzymet. Enalapril kan därför också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodepressorpeptid. Signifikansen av denna mekanism för de terapeutiska effekterna av enalaprilmaleat är ännu inte känd. Trots att mekanismen genom vilken enalapril sänker blodtrycket anses primärt vara hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har enalapril en antihypertensiv effekt även hos patienter med lågreninhypertoni.

Hydroklortiazid är ett antihypertensivt diuretikum som ökar reninaktivitet i plasma. Den antihypertensiva effekten av enalapril och hydroklortiazid är additiva och bibehålls vanligen under 24 timmar. Positiva effekter uppnås även med Enalapril Comp Orion i en större andel hypertensiva patienter jämfört med användning av någon av komponenterna i produkten var för sig. Den aktiva substansen enalapril i Enalapril Comp Orion har visats reducera den kaliumförlust i samband med behandling med hydroklortiazid.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare. ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes 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 liskirengruppen 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 en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ 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 egenskaper

Enalaprilmaleat

Absorption

Oralt enalaprilmaleat absorberas snabbt, med maximal serumkoncentration av enalapril inom en timme. Baserat på återfunnen mängd i urin är absorptionsgraden av enalapril från orala enalaprilmaleat cirka 60-70 %. Absorptionen av enalaprilmaleat påverkas inte av förekomst av mat i mag-tarmkanalen.

Efter absorption hydrolyseras peroralt enalapril snabbt och i omfattande grad till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal serumkoncentration av enalaprilat uppnås 3–4 timmar efter en oral dos av enalaprilmaleat. Mängden enalapril som absorberas och hydrolyseras är densamma när den används i olika doser inom det terapeutiska dosområdet.

Eliminering

Utsöndringen av enalapril sker främst via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urinen är enalaprilat (vilket svarar för ca 40 % av dosen) och oförändrat enalapril.

Det finns ingen evidens att enalapril metaboliseras till något annat än enalaprilat.

Koncentrationsprofilen för enalaprilat visar en lång terminal fas som tycks vara förknippad med bindning till ACE. I försökspersoner med normal njurfunktion, uppnåddes steady state-nivåer av enalaprilat den fjärde dagen efter enalapril administrerad en gång dagligen. Effektiv halveringstid i serum av enalapril efter upprepad dosering är 11 timmar.

Särskilda populationer

Hydrolysering av enalapril till dess aktiva metabolit kan försenas hos patienter med levercirros.

Exponering för enalapril och enalaprilat är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid administrering av en engångsdos av 5 mg till patienter med glomerulär filtrationshastighet på 40-60 ml/min, var steady state AUC för enalaprilat cirka fördubblat, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med svår njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet 30 ml/min) var AUC ca 8 gånger högre och halveringstiden för enalaprilat förlängdes efter upprepad dosering. Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys.

Amning

Efter en peroral engångsdos på 20 mg hos 5 kvinnor post partum var den genomsnittliga maximala halten av enalapril i bröstmjölk 1,7 µg/l (0,54–5,9 µg/l) 4–6 timmar efter dosintag. Den genomsnittliga maximala enalaprilhalten var 1,7 µg/l (1,2–2,3 µg/l); de maximala halterna uppnåddes vid flera tidpunkter under 24-timmarsperioden. Baserat på uppgifterna om de maximala halterna i bröstmjölken är det estimerade maximala intaget av enalapril hos barn som endast ammar cirka 0,16 procent av moderns dos när halterna har justerats enligt personens vikt. Hos en kvinna som hade tagit 10 mg peroralt enalapril dagligen i 11 månader var de maximala halterna av enalapril i bröstmjölken 2 µg/l 4 timmar efter dosintag och de maximala halterna av enalaprilat 0,75 µg/l cirka 9 timmar efter dosintag. Den totala mängden enalapril och enalaprilat som mättes i bröstmjölken under 24 timmar var 1,44 µg/l för enalapril och 0,63 µg/l för enalaprilat. Halten av enalaprilat i bröstmjölken var inte detekterbar (< 0,2 µg/l) 4 timmar efter intag av en engångsdos på 5 mg enalapril hos en moder och efter intag av en engångsdos på 10 mg hos 2 mödrar. Enalapril-halterna mättes inte.

Hydroklortiazid

Absorption

Biotillgängligheten av hydroklortiazid är 60-80 %. Samtidigt intag av mat ökar absorptionen något (ca 15 %).

Distribution

Hydroklortiazid passerar placenta, men inte blod-hjärnbarriären.

Biotransformation/elimination

Hydroklortiazids halveringstid i plasma är 5,6–14,8 timmar. Hydroklortiazid är metaboliserat inte, men utsöndras snabbt via njurarna. Mer än 61 % av den orala dosen utsöndras oförändrad inom 24 timmar.

Särskilda populationer

Läkemedlets halveringstid förlängs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Enalaprilmaleat - hydroklortiazid

Absorption

Upprepad samtidig administrering av enalaprilmaleat och hydroklortiazid påverkar inte, eller har endast en obetydlig effekt, på biotillgängligheten av dessa medel. Kombinationstabletten är bioekvivalent med samtidig administrering av dess ingående komponenter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet eller karcinogenicitet. Toxikologiska reproduktionsstudier visar att enalapril inte påverkar fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor och det är inte teratogent. I en studie där läkemedlet administrerades till honråttor från parning och under graviditeten, observerades en ökad mortalitet hos avkomman under amning. Substansen har observerats passera placenta och utsöndras i bröstmjölk. Negativa effekter av ACE-hämmare har visats från slutet av fostrets utveckling, vilket resulterat i fosterdöd och medfödda defekter, särskilt i

skallen. Fostertoxicitet, fördröjd intrauterin tillväxt och patent ductus arteriosus har också rapporterats. Dessa utvecklingsdefekter anses dels vara relaterade till ACE-hämmares effekter på fostrets renin - angiotensinsystemet och dels från ischemi som orsakas av sänkning av blodtrycket hos honan/modern och minskat fetoplacentär cirkulation och tillförsel av syre och näringsämnen till fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Maleinsyra
Laktosmonohydrat
Stärkelse, pregelantiniserad
Gul järnoxid E172
Majsstärkelse
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28691

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.9.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 8.9.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.12.2021