

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enalapril comp ratiopharm 20 mg/ 12,5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg enalapriilimaleaattia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 122,16 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, tasapintainen, viistoreunainen tabletti, jossa toisella puolella jakouurre, halkaisija 8 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio.

Enalapril comp ratiopharm -yhdistelmävalmiste ei sovi hoidon aloittamiseen. Enalapril comp ratiopharm -valmisteen tarkoituksena on korvata 20 mg enalapriilimaleaattia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävä hoito potilailta, joiden tila on saatu vakiintumaan, kun vaikuttavia aineita on annettu samoin annoksina erillisinä lääkkeinä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Enalapril comp ratiopharm -annoksen suuruus tulee ensisijaisesti määrätä yhdistelmävalmisteen enalapriilikomponentin vasteen mukaan.

On suositeltavaa säätää annos yksilöllisesti kummankin vaikuttavan aineen osalta.

Yhdistelmävalmisteella tulee korvata kahdella erikseen annetulla lääkeaineella toteutettu hoito.

Essentiaalinen hypertensio

Tavallinen annos on yksi tabletti kerran päivässä.

Tabletit voidaan ottaa aterioista riippumatta.

Aikaisempi diureettihoido

Diureettihoido tulisi keskeyttää 2-3 päivää ennen Enalapril comp ratiopharm -hoidon aloittamista. Katso kohta 4.4.

Annos munuaisten vajaatoiminnassa

Tiatsidit eivät ehkä ole sopivia diureetteja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, ja ne ovat tehottomia, mikäli kreatiniinipuhdistuma on 30 ml/min tai alhaisempi (keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta). Katso kohta 4.3.

Ennen Enalapril comp ratiopharm -hoidon aloittamista sopiva enalapriiliannos on määritettävä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min. Loop-diureetit soveltuvat tälle potilasryhmälle paremmin kuin tiatsidit. Enalapriilimaleaatin ja hydroklooritiatsidin annos on pidettävä mahdollisimman pienenä (ks. kohta 4.4). Munuaisten toimintaa on seurattava Enalapril comp ratiopharm -hoidon aikana.

Lapset

Enalapril comp ratiopharmin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu lapsilla.

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa enalapriilimaleaatin ja hydroklooritiatsidin teho ja siedettävyys yhdessä annettuina olivat iäkkäillä potilailla samat kuin nuoremmillakin potilailla. Fysiologisessa munuaisten vajaatoiminnassa suositeltu aloitusannos on puoli tablettia kerran päivässä.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- anuria
- angioedeema aikaisemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- yliherkkyys sulfonaminijohdannaisille
- toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- vaikea maksan vajaatoiminta
- Enalapril comp ratiopharm -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireenia sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Enalapriilimaleaatin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä

Hypotensio ja elektrolyytti- sekä nestetasapainon häiriöt

Oireista hypotensiota on todettu hypertensiopotilailla, joilla ei ollut komplikaatioita. Oireinen hypotensio on todennäköisempää sellaisilla Enalapril comp ratiopharm -tablettihoitoa saavilla potilailla, joilla on diureettihoidon, ruokavalionsa suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama hypovolemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Säännölliset ja sopiviksi katsotuin välein suoritettavat seerumin elektrolyyttipitoisuuksien määrytykset ovat siksi tarpeen tällaisia potilaita hoidettaessa. Erityiseen tarkkaavaisuuteen on syytä myös hoidettaessa potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus ja joilla voimakas verenpaineen lasku saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai

aivohalvauksen. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla hypertensiopotilailla (joko siihen liittyvän munuaisten vajaatoiminnan kanssa tai ilman sitä) on myös tavattu oireista hypotensiota.

Jos potilaalla todetaan hypotensio, on hänet asetettava makuulle ja tarvittaessa annettava fysiologista keittosuolaliuosta laskimoon. Ohimenevä verenpaineen lasku ei ole este hoidon jatkamiselle, ja hoitoa voidaankin yleensä jatkaa ongelmitta sen jälkeen, kun verenpaine on jälleen kohonnut plasmavolyymin lisäämisen seurauksena.

Munuaisten toimintahäiriöt

Enalapril comp ratiopharmia ei pidä antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (joiden kreatiinipuhdistuma on < 80 ml/min, mutta > 30 ml/min) ellei enalapriiliannoksen titraaminen ole osoittanut potilaan tarvitsevan juuri tässä lääkevalmisteessa olevan enalapriiliannoksen (ks. kohta 4.2).

Joissakin tapauksissa urea- ja kreatiinipitoisuudet veressä ovat nousseet enalapriilin ja samanaikaisen diureettihoidon yhteydessä sellaisilla hypertensiopotilailla, joilla ei ole ollut ilmeistä, olemassa olevaa munuaissairautta ennen tämän yhdistelmähoidon aloittamista (ks. kohta 4.4). Jos näin käy, on Enalapril comp ratiopharm -hoito keskeytettävä. Tällaisissa tapauksissa on muistettava taustalla olevan munuaisvaltimostenosisin mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

Munuaistoiminnan säännöllistä seuranta suositellaan Enalapril comp ratiopharm -hoidon aikana.

Hyperkalemia

Enalapriilin ja pieniannoksisen diureetin yhdistelmä ei poissulje mahdollisen hyperkalemian riskiä (ks. kohta 4.4).

Litium

Litiumin liittämistä enalapriilin ja diureetin yhdistelmähoitoon ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Tiedot hypertensiivisten lasten hoidon tehosta ja turvallisuudesta ovat rajalliset (etenkin mitä tulee enalapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmään).

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

Kuten kaikkia vasodilataattoreita, ACE:n estäjiä tulee antaa varoen potilaille, joilla on vasemman kammion läpän tai aortan ulosvirtauskanavan ahtauma. ACE:n estäjien antamista on vältettävä sellaisten potilaiden osalta, joilla on kardiogeeninen sokki ja hemodynaamisesti merkittävä ahtauma.

Munuaisten toimintahäiriöt

Munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu enalapriilin käytön yhteydessä erityisesti potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena munuaissairaus, kuten munuaisvaltimon stenoosi. Jos enalapriilihoidosta johtuva munuaisten vajaatoiminta havaitaan nopeasti ja hoidetaan asianmukaisesti, se on yleensä korjaantuva (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisvaltimoperäinen hypertensio

Hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt, kun ACE:n estäjiä annetaan potilaille, joilla on bilateraalinen munuaisvaltimoiden stenoosi tai ainoan toimivan munuaisen valtimon stenoosi. Munuaisten toiminta voi olla heikentynyt, vaikka seerumin kreatiinipitoisuus olisikin muuttunut vain vähän. Näiden potilaiden hoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa ja munuaisten toimintaa seuraten.

Munuaisensiirto

Enalapriilin käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta. Enalapriilin käyttö ei ole siksi suositeltavaa näille potilaille.

Hemodialyysipotilaat

Enalapriilin käyttö ei ole indikoitu sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on dialyysyä vaativa munuaisten vajaatoiminta. ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on todettu anafylaktoidisia reaktioita, kun dialyysissä on käytetty ns. "high flux" -kalvoja (esim. AN 69). Näillä potilailla on syytä harkita toisentyypisen dialyysikalvon käyttöä tai eri lääkeaineryhmään kuuluvan verenpainelääkkeen määräämistä.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjien käyttöön on harvoissa tapauksissa liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisella keltaisuudella tai maksatulehduksella ja etenee rajuun maksanekroosiin ja (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismeja ei tunneta. Jos ACE:n estäjää saavalla potilaalla ilmenee keltaisuutta tai maksan entsyymiarvojen huomattavaa suurenemista, ACE:n estäjän käyttö on lopetettava ja potilaan tilaa on seurattava lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4).

Neutropenia/agranulosytoosi

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu ACE:n estäjiä saavilla potilailla. Neutropeniaa esiintyy harvoin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia eikä muita riskitekijöitä ole. Enalapriilia on käytettävä erittäin varoen potilaille, joilla on verisuonten kollageenisairaus tai jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa, allopurinolia tai prokainamidia, tai joilla on jokin näiden riskitekijöiden yhdistelmä. Näin etenkin, jos potilaalla on jo ennestään munuaisten toimintahäiriö. Osalle näistä potilaista kehittyi vakavia infektoita, jotka eivät joissain tapauksissa parantuneet intensiivisellä antibiootihoidolla. Jos enalapriilia annetaan tällaisille potilaille, heidän valkosolujensa määrää olisi seurattava säännöllisesti ja heitä on kehoitettava ilmoittamaan kaikki mahdolliset infektiin viittaavat oireet.

Hyperkalemia/seerumin kaliumpitoisuus

Seerumin kaliumpitoisuuden on todettu lisääntyneen potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä, kuten enalapriililla. ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, heikentynyt munuaisten toiminta, korkeahko ikä (> 70-vuotiaat), *diabetes mellitus*; muut samanaikaiset tapahtumat, etenkin dehydraatio; akuutti sydämen dekompensointi, metabolinen asidoosi ja samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktonin, eplerenonin, triamterenin tai amiloridin), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö tai lääkitys muilla sellaisilla lääkkeillä, joiden tiedetään suurentavan seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini, trimetopriimi, kotrimoksatsoli, eli trimetopriimin

ja sulfametoksatsolin yhdistelmä ja aldosteronin estäjät tai angiotensiinireseptorin salpaajat). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa merkittävästi kohonneisiin seerumin kaliumpitoisuuksiin, etenkin heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia ja joskus kuolemaankin johtavia rytmihäiriöitä. Jos enalapriilin samanaikaista käyttöä jonkin edellä mainitun aineen kanssa pidetään välttämättömänä, yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilaan seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa on mitattava usein (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Primaarinen hyperaldosteronismi

Enalapril comp ratiopharmia ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, sillä he eivät reagoi verenpainelääkkeisiin, jotka vaikuttavat estämällä RAA-järjestelmää.

Diabetespotilaat

Kun ACE:n estäjähoito aloitetaan suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia käyttäville diabetespotilaille, on potilaita kehoitettava seuraamaan verensokeria mahdollisen hypoglykemian varalta etenkin ensimmäisen hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.5).

Yliherkkyys/angioedeema

Angioneuroottista turvotusta kasvoissa, raajoissa, huulissa, kielessä, äänihuulissa ja/tai kurkunpäässä on raportoitu potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä, kuten enalapriililla. Angioedeemaa voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Enalapril comp ratiopharmin anto on tällöin lopetettava välittömästi, ja potilaan tilaa on seurattava asianmukaisesti, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan, ennen potilaan kotiuttamista. Jopa sellaiset potilaat, joilla turvotus rajoittuu vain kieleen eikä turvotukseen liity hengitysvaikeuksia, saattavat tarvita suhteellisen pitkään kestävää seurantaa, sillä antihistamiini- ja kortikosteroidihoidot eivät välttämättä riitä tilanteen korjaamiseksi.

Hyvin harvoja kuolemaan johtaneita angioedeemataapauksia on raportoitu potilailla, joilla ilmenei kurkunpään tai kielen turvotusta. Potilaat, joiden kieli, äänihuulet ja/tai kurkunpää turpoavat, tulevat todennäköisesti kokemaan hengitysteidensä ahtautumista. Tämä koskee etenkin potilaita, joille on joskus tehty jokin hengitysteiden leikkaustoimenpide. Jos angioedeemaan liittyy kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään turvotusta, jonka epäillään todennäköisesti aiheuttavan hengitysteiden tukkeutumisreaktion, tulee välittömästi aloittaa asianmukainen hoito, esim. subkutaanisesti annettulla adrenaliiniliuoksella 1:1000 (0,3 - 0,5 ml) ja/tai suorittamalla toimenpiteet, joilla varmistetaan hengitysteiden auki pysyminen.

ACE:n estäjiä saavilla mustaihoisilla potilailla on raportoitu enemmän angioedeemaa kuin valkoihoisilla potilailla. Toisaalta mustaihoisilla näyttäisi myös olevan luontaisesti suurempi taipumus angioedeemaan kuin valkoihoisilla.

Sellaisilla potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt ACE:n estäjähoitoon liittymätöntä angioedeemaa, saattaa olla tavallista suurempi riski angioedeemalle myös ACE:n estäjähoidon yhteydessä (ks. 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 yhdistelmävalmisteeella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen enalapriilannoksen 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.

Anafylaktoidiset reaktiot Hymenoptera-siedätyshoidon yhteydessä

ACE-estäjien käytön yhteydessä on harvinaisina todettu hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita hyönteisten pistoja vastaan annettavan *Hymenoptera*-siedätyshoidon yhteydessä. Tällaisilta reaktioilta on voitu välttää keskeyttämällä hoito ACE:n estäjällä tilapäisesti aina ennen jokaista siedätyshoitokertaa.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin yhteydessä

Harvoissa tapauksissa ACE:n estäjähoitoa saavat potilaat ovat kokeneet henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita dekstraanisulfaattilla suoritettavan LDL-afereesin (low density lipoprotein) yhteydessä. Tällaisilta reaktioilta on voitu välttää keskeyttämällä hoito ACE:n estäjällä tilapäisesti aina ennen jokaista afereesikertaa.

Yskä

Yskää on raportoitu ACE:n estäjiin kuuluvien lääkkeiden käytön yhteydessä. Kyseinen yskä on luonteeltaan kuivaa ja itsepintaista, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjähoidon aikaisen yskän erotusdiagnoosissa on huomioitava lääkityksen aiheuttaman yskän mahdollisuus.

Leikkaukset/anestesia

Enalapriili estää angiotensiini II:n muodostumisen ja heikentää siten reniini-angiotensiini-järjestelmän kautta tapahtuvan kompensaation suurten leikkausten tai hypotensiota aiheuttavien anestesia-aineiden käytön yhteydessä. Tästä mekanismista johtuva verenpaineen lasku voidaan korvata verimäärää lisäämällä (ks. kohta 4.5).

Raskaus

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

Etniset eroavaisuudet

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

Hydroklooritiatsidi

Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsidit eivät välttämättä sovi munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden diureeteiksi, ja ne ovat teottomia ≤ 30 ml/min kreatiniinipuhdistuman omaavien potilaiden hoidossa (eli kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat henkilöt) (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4 Enalapriilimaleaatin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä, Munuaisten toimintahäiriöt sekä Enalapriilimaleaatti, Munuaisten toimintahäiriöt).

Tiatsidit voivat edistää atsotemian kehittymistä potilaille, joilla on jokin munuaissairaus. Potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, saattaa kehittyä kumulatiivisia lääkevaikutuksia. Jos potilaalla ilmenee etenevää munuaisten toimintahäiriötä, jolle on ominaista ei-proteiiniperäisen tyyppien lisääntyminen, hoitoa on arvioitava huolellisesti uudelleen ja on harkittava diureettihoidon lopettamista (ks. kohta 4.3).

Maksasairaudet

Tiatsideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa tai etenevä maksasairaus, koska pienetkin muutokset neste- ja elektrolyyttitasapainossa voivat altistaa maksakooman kehittymiselle (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa. Muutokset diabeteslääkkeiden (insuliini mukaan lukien) annostuksessa saattavat olla tarpeen (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Diabetespotilaat). Piilevä diabetes voi edetä ilmeiseksi diabetekseksi tiatsidihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Tiatsidihoitoon saattaa liittyä kolesteroli- ja triglyseridiarvojen suurenemista, mutta 12,5 mg:n hydroklooritiatsidiannoksilla on raportoitu vain erittäin pientä tai ei lainkaan vaikutusta näihin arvoihin. Kliinisissä tutkimuksissa 6 mg:n hydroklooritiatsidiannoksilla ei myöskään ole raportoitu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia glukoosi-, kolesteroli-, triglyseridi-, natrium-, magnesium- eikä kaliumpitoisuuksiin.

Tiatsidihoito saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa ja/tai kihdin tietyille potilaille. Hyperurikemiaa aiheuttava vaikutus näyttäisi olevan annoksesta riippuva, mutta 6 mg:n hydroklooritiatsidiannoksia käytettäessä vaikutus ei ole kliinisesti merkitsevä. Enalapriili saattaa puolestaan suurentaa virtsan virtsahappopitoisuutta, ja voi siten lievittää hydroklooritiatsidin aiheuttamaa hyperurikemista vaikutusta.

Kuten muussakin diureettihoidossa, potilaiden seerumin elektrolyyttiarvot ovat määritettävä sopivin väliajoin.

Tiatsidit, kuten hydroklooritiatsidi, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokaleemiaa, hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia). Sekä neste- että elektrolyyttitasapainon häiriöiden merkkejä ovat suun kuivuminen, jano, heikkouden tunne, velttous, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihasten väsyminen, verenpaineen aleneminen, vähävirtsaisuus, takykardia sekä ruuansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi ja oksentelu.

Vaikka hypokaleemiaa voi ilmetä tiatsididiureettihoidon aikana, samanaikainen enalapriilihoito voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokaleemiaa. Hypokalemian riski on suurin maksakirroosipotilailla, potilailla, joilla diureesi on voimakas, potilailla, jotka ovat saaneet riittämättömästi suun kautta elektrolyyttejä ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti kortikosteroideja tai kortikotropiinia (ACTH) (ks. kohta 4.5).

Hyponatremiaa voi ilmetä turvotuksesta kärsivillä potilailla kuumalla säällä. Kloridivajaus on yleensä lievää eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidit voivat vähentää kalsiumin eritystä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista seerumin kalsiumpitoisuuksien lievää nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi olla piilevän hyperparatyreoosin merkki. Tiatsidin käyttö on keskeytettävä ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

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-melanoomatyypin ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypin ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (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-melanoomatyypin 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 effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunteista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on lääkkeen 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 ratiopharmin käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Dopingtestit

Lääkevalmisteeseen sisältyvä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

Yliherkkyysoireyhtymät

Tiatsidihoidon yhteydessä voi ilmetä yliherkkyysoireyhtymiä sekä potilailla, joilla on, että potilailla, joilla ei ole ollut allergiaa tai keuhkoastmaa. Tapauksia, joissa systeeminen lupus erythematosus on pahentunut tai puhjennut tiatsidien käytön yhteydessä, on raportoitu.

Apuaineet: laktoosi ja natrium

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Enalapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä

Muut verenpainelääkkeet

Muiden verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö voi voimistaa enalapriilin ja hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Nitroglyseriinin tai muiden nitraattien tai muiden vasodilataattorien samanaikainen käyttö voi edelleen alentaa verenpainetta.

Litium

Palautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiummyrkytyksiä on raportoitu yhtäaikaisen litiumin ja ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Samanaikainen tiatsididiureettien käyttö voi vielä suurentaa litiumpitoisuutta edelleen, ja siten lisätä ACE:n estäjien käyttöön liittyvää litiummyrkytyksen riskiä.

Enalapril comp ratiopharmin käyttöä yhdessä litiumin kanssa ei suositella, mutta jos näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä pidetään välttämättömänä, on potilaan seerumin litiumpitoisuuksia seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet)

Jatkuva tulehduskipulääkkeiden käyttö voi heikentää ACE:n estäjän verenpainetta alentavaa vaikutusta, ja se voi myös vähentää diureettien nestettä poistavaa, natriureettista sekä verenpainetta alentavaa vaikutusta.

NSAID-lääkkeillä (mukaan lukien COX-2-estäjät) ja angiotensiini II -reseptorin salpaajilla tai ACE:n estäjillä on additiivinen seerumin kaliumpitoisuutta suurentava vaikutus, ja ne voivat aiheuttaa munuaistoiminnan heikkenemistä. Tämä vaikutus on yleensä reversiibeli. Harvoissa tapauksissa voi myös ilmetä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Tämä koskee etenkin potilaita, joiden munuaisten toiminta on jo ennestään heikentynyt (kuten iäkkäät potilaat ja nestevajeesta kärsivät henkilöt; mukaan lukien diureettihoitoa saavat potilaat). Kyseessä olevaa yhdistelmähoitoa saavien potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaistoiminnan seuranta on harkittava yhdistelmälääkityksen aloituksen yhteydessä sekä määrävälein sen jälkeen.

Jodivarjoaineet

Jodivarjoaineiden käyttöön liittyy akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskin suureneminen, erityisesti suuria varjoaineannoksia käytettäessä.

Enalapriili

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpaus

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).

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

ACE:n estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliumin menetystä. Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin enalapriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät ja kaliumia sisältävät suolankorvikkeet saattavat johtaa merkittävään kaliumpitoisuuden nousuun seerumissa. 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 samanaikaista käyttöä

pidetään välttämättömänä, on yhteiskäytössä noudatettava varovaisuutta ja potilaan seerumin kaliumpitoisuutta seurattava riittävän usein (ks. kohta 4.4).

Diureetit (tiatsidi- tai loop-diureetit)

Aikaisempi diureettien käyttö suurina annoksia voi aiheuttaa nestevajausta ja hypotensiota enalapriilihoitoa aloitettaessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Liiallista verenpainetta alentavaa vaikutusta voidaan lieventää lopettamalla diureetin anto tai lisäämällä nestetilavuutta tai suolan saantia.

Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anestesia-aineet

Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten masennuslääkkeiden ja psykoosilääkkeiden samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa voi edelleen alentaa verenpainetta (ks. kohta 4.4).

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että ACE:n estäjien samanaikainen käyttö diabeteslääkkeiden (insuliinit, oraaliset diabeteslääkkeet) kanssa voi voimistaa näiden lääkeaineiden verensokeria alentavaa vaikutusta ja lisätä hypoglykemiariskiä. Tämä ilmiö esiintyy todennäköisimmin yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8).

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.

Alkoholi

Alkoholi voimistaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

Enalapriilia voidaan käyttää turvallisesti samanaikaisesti asetyyylisalisyylihapon (kardiologisin annoksin), 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).

Kulta

Nitritoidisia reaktioita (reaktion oireita ovat mm. kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu harvoin haittavaikutuksina potilailla, jotka ovat saaneet pistosmuotoista kulta (natriumaurotiomalaattia) ACE:n estäjähoitonsa (enalapriili mukaan lukien) yhteydessä.

Hydroklooritiatsidi

Non-depolarisoivat lihasrelaksantit

Tiatsidit saattavat lisätä tubokurariinin aikaansaamaa vastetta.

Alkoholi, barbituraatit ja opioidianalgeetit

Ortostaattisen hypotension pahenemista voi ilmetä.

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat valmisteet sekä insuliini)

Yhteiskäyttö voi vaatia diabeteslääkkeiden annostuksen muuttamista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Kolestyramiini- ja kolestipoliresiinit

Anioninvaihtohartsien käytön yhteydessä hydroklooritiatsidin imeytyminen voi jäädä tavallista heikommaksi. Kolestyramiiniresiinin kerta-annos sitoo hydroklooritiatsidia ja vähentää tämän imeytymistä ruoansulatuskanavasta jopa 85 %:lla. Kolestipoliresiinin kerta-annos puolestaan vähentää vastaavaa imeytymistä 43 %:lla. Sulfonamididiureetit on siksi otettava vähintään 1 tunti ennen näiden resiinin käyttöä tai 4 - 6 tuntia niiden jälkeen.

QT-väliä pidentävät lääkkeet (esim. kinidiini, prokainamidi, amiodaroni, sotaloli)

Lisääntynyt kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointes) riski.

Kalsiumsuolat ja D-vitamiini

Kun näitä aineita käytetään samanaikaisesti tiatsididiureettien kanssa, seerumin kalsiumpitoisuus voi suurentua vähentyneen eliminaation takia.

Digitalisglykosidit

Hypokalemia saattaa herkistää potilasta digitaalksen myrkyllisille vaikutuksille tai voi aiheuttaa liiallisen vasteen digitaalkselle (esim. voi lisätä ventrikulaarista ärtyvyyttä).

Kortikosteroidit, kortikotropiini (ACTH)

Yhteiskäyttö tehostaa elektrolyyttien, ja etenkin kaliumin, menetystä (hypokalemian riski).

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

Hydroklooritiatsidi saattaa lisätä kaliumin ja/tai magnesiumin menetystä.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)

Pressoriamiinien vaikutus voi heiketä.

Sytostaatit (esim. syklofosfamidi, fluorourasiili, metotreksaatti)

Tiatsidit saattavat vähentää sytotoksisten lääkkeiden erittymistä munuaisten kautta ja voi lisätä näiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

Prostaglandiinisyntetaasin estäjät

Joillakin potilailla prostaglandiinisyntetaasin estäjä voi heikentää diureettien diureettista, natriureettista ja verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Immunosuppressantit, systeemiset kortikosteroidit, prokainamidi

Leukosyyttien määrän väheneminen, leukopenia.

Kihti-lääkkeet (esim. allopurinoli, brentsbromaroni)

Kihti-lääkkeen annosta voi olla tarpeen suurentaa, koska hydroklooritiatsidi yleensä lisää veren virtsahappopitoisuutta.

Kliininen kemia

Hydroklooritiatsidi voi vaikuttaa bentiromidikokeen tuloksiin. Tiatsidit voivat pienentää seerumin PBI:n (proteiiniin sitoutuneen jodin) pitoisuuksia ilman kilpirauhasen toimintahäiriön merkkejä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjät:

ACE:n estäjien käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (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 heikentyneitä munuaisten toimintaa, joka saattaa aiheuttaa raajojen jäykistymiä, kallon tai kasvojen epämuodostumia ja keuhkojen vajaakehitystä.

Jos sikiö on raskauden toisen ja 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 fetoplasentaalista 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

Enapril:

Vähäisten farmakokineettisten tutkimustulosten mukaan pitoisuudet rintamaidossa ovat olleet hyvin matalat (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävätkin kliinisesti merkityksettömiltä Enalapril comp ratiopharm in 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 ratiopharmin 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. Enalapril comp ratiopharmin käyttö imetyaikana ei ole suositeltavaa. Jos Enalapril comp ratiopharmia käytetään imetyksen aikana, annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajattaessa autolla tai käytettäessä tarkkuutta vaativia laitteita on syytä muistaa, että haittavaikutuksina saattaa joskus esiintyä huimausta ja väsymystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat huimaus ja väsymys. Nämä vaikutukset ovat yleensä olleet lieviä, eivätkä ne yleensä ole vaatineet hoidon lopettamista.

Seuraavaksi esitetään Enalapril comp ratiopharmille sekä vaikuttaville aineille, enalapriilille ja hydroklooritiatsidille, yksinään raportoidut haittavaikutukset kliinisten tutkimusten yhteydessä ja markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA:n elinjärjestelmän ja yleisyysluokituksen mukaisesti: 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).

	<i>hyvin yleinen</i>	<i>yleinen</i>	<i>melko harvinainen</i>	<i>harvinainen</i>	<i>hyvin harvinainen</i>	<i>tuntematon</i>
<i>Infektiot</i>						sialadeniitti
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>						Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä (tyvisolu-syöpä ja okasolusyöpä)
<i>Veri ja imukudos</i>			anemia (myös aplastinen ja hemolyttinen)	neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, leukopenia, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet.		
<i>Immuunijärjestelmä</i>						anafylaktiset reaktiot.
<i>Umpieritys</i>						antidiureettise

						n hormonin epäasianmuutoksen erityksen oireyhtymä (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		hypokalemia, kolesteroli ja, triglyseridipitoisuuksien nousu, hyperurikemia	hypoglykemia (ks. kohta 4.4), hypomagnesiumia, kihti	veren glukoosipitoisuuden nousu	hyperkalsemia (ks. kohta 4.4)	glykosuria
<i>Hermosto ja psyykkiset häiriöt</i>		päänsärky, masennus, pyörtyminen, makuaistimusten muutokset	sekavuus, uneliaisuus, unettomuus, hermostuneisuus, parestesiat, huimaus, heikentynyt sukupuoli-vietti	poikkeavat unet, unihäiriöt, pareesi (hypokalemiasta johtuen)		levottomuus, pyörtyttävä olo.
<i>Silmät</i>	näön hämärtyminen					ksantopsia (keltaisena näkeminen), akuutti likinäköisyys, akuutti ahdaskulma-glaukooma, suonikalvon effuusio
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			tinnitus			
<i>Sydän ja verisuonisto</i>	heitehuimaus	hypotensio, ortostaattinen hypotensio, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia	punastuminen, sydämentykytykset; sydäninfarkti tai aivohalvaus, mahdollisesti liiallisen verenpaineen alenemisen vuoksi riskipotilailla (ks. kohta 4.4)	Raynaud'n oireyhtymä		nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti).
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	yskä	hengenahdistus	vuotava nuha, kurkkukipu ja äänen käheys, bronkospasmit/astma	keuhkoinfektio, hengitysvaikeudet (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema), riniitti, allerginen alveoliitti / eosinofiilinen pneumonia.	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)	

<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	pahoinvointi	ripuli, vatsakipu, makuaistin muutokset	ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, ruokahaluttomuus, maha-ärsytys, suun kuivuminen, peptiset haavat, ilmavaivat	suutulehdus/afta, kielitulehdus	interstinaalinen angioedeema.	
<i>Maksa ja sappi</i>				maksan vajaatoiminta, maksanekroosi (saattaa olla kuolemaan johtava), hepatiitti (joko hepatosellulaarinen tai kolestaattinen), ikterus, kolekystiitti (etenkin potilailla, joilla jo ennestään on sappikivitauti).		
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		ihottuma (eksanteema), yliherkkyysreaktiot/angioedeema (kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään edeemaa on raportoitu; ks. kohta 4.4)	hikoilu, kutina, urtikaria, alopecia	erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, purppura, kutaaninen lupus erythematosus, erythroderma, pemfigus. Seuraavanlaista, useista eri oireista muodostuvaa oireyhtymää on myös raportoitu: Oireyhtymään voi kuulua yksi tai useampi seuraavista oireista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihaskivut/myosiitti, nivelkivut/artriitti,		

				positiiviset tumavasta-aineet, kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Eksanteemaa, valoherkkyyttä ja muita iho-oireita voi myös esiintyä.		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		lihaskrampit	nivelkivut			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria	vähävirtsaisuus, interstitiaalinfriitti.		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			impotenssi	gynekomastia		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	heikkous	väsytys	sairauden tunne, kuume			
<i>Tutkimukset</i>		hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu	veren ureapitoisuuden nousu, hyponatremia	maksientsyymien ja bilirubiinipitoisuuksien nousu		

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Enalapril comp ratiopharmin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisiä tietoja. Hoito on oireidenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Yliannostustapauksessa Enalapril comp ratiopharm -hoito on keskeytettävä ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti. Jos tablettien ottamisesta ei ole kulunut pitkää aikaa,

suositeltuja toimenpiteitä ovat oksennuttaminen, lääkehiilen tai laksatiivin anto. Nestevajaus, mahdolliset elektrolyytihäiriöt ja hypotensio on korjattava tavanomaisin toimenpitein.

Enalapriilimaleaatti

Yliannostuksen huomattavin tähän mennessä raportoitu vaikutus on voimakas hypotensio, joka alkaa noin kuusi tuntia tablettien ottamisen jälkeen ja samanaikaisesti reniini-angiotensiini-järjestelmän salpauksen kanssa, sekä stupor. ACE:n estäjien yliannostuksen oireita voivat olla esim. verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, palpitaatio, bradykardia, huimaus, ahdistus ja yskä. 300 mg:n enalapriilimaleaattiannoksen jälkeen seerumissa on todettu 100-kertainen ja 440 mg:n enalapriilimaleaattiannoksen jälkeen 200-kertainen enalapriilaattipitoisuus verrattuna terapeuttisten annosten jälkeen todettuihin pitoisuuksiin.

Hoitosuositus yliannostapauksissa on laskimonsisäinen suolaliuosinfuusio. Jos verenpaine laskee, tulee potilas siirtää sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusio ja/tai laskimonsisäiset katekoliamiinit voivat myös tulla kyseeseen näiden ollessa saatavilla. Jos annostuksesta on lyhyt aika, pyritään eliminoimaan enalapriilimaleaatti (esim. oksentaminen, mahahuuhtelu, absorboivien aineiden annostus ja natriumsulfaatti). Enalapriilaatti voidaan poistaa yleisestä verenkierrosta hemodialyysin avulla (katso kohta 4.4). Tahdistinhoitoa voidaan käyttää, jos bradykardia hoidosta huolimatta jatkuu. Elintoimintoja, seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuuksia on jatkuvasti seurattava.

Hydroklooritiatsidi

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, yhdistelmävalmisteet.
ATC-koodi: C09BA02

Enalapril comp ratiopharm on angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjän (enalapriilin) ja diureetin (hydroklooritiatsidin) yhdistelmä.

Vaikutusmekanismi

Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (ACE) on peptidyylidipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I:n muuttumista verisuonia supistavaksi angiotensiini II:ksi. Imeytymisen jälkeen enalapriili hydrolysoituu enalapriilaatiksi, joka estää ACE:tä. ACE:n estyminen pienentää angiotensiini II:n pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymiseen (reniinin vapautumista estävän negatiivisen palautteen estymisen takia) ja aldosteronin erityksen vähenemiseen.

ACE on identtinen kininaasi II:n kanssa. Siksi enalapriili voi myös estää bradykiniinin, voimakkaan verenpainetta alentavan peptidin, hajoamista. Tämän mekanismin osuus enalapriilin tehon suhteen on kuitenkin vielä selvittämättä. Vaikka uskotaan, että enalapriili alentaa verenpainetta lähinnä estämällä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää, jolla on tärkeä osa verenpaineen säätelyssä, enalapriili voi myös alentaa verenpainetta verenpainetauti sairastavilla potilailla, joiden reniiniipitoisuudet ovat pienet.

Hydroklooritiatsidi on nestettä poistava ja verenpainetta laskeva aine, joka lisää plasman reniiniaktiivisuutta. Kummankin vaikuttavan aineen verenpainetta laskeva vaikutus on additiivinen ja

kestää tavallisesti 24 tuntia. Niiden verenpainetautipotilaiden osuus, joilla ilmenee tyydyttävä hoitovaste enalapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmälle on suurempi kuin niiden, joilla vaste ilmenee jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta erikseen käytettäessä.

Enalapril comp ratiopharmin sisältämä enalapriili vähentää tavallisesti hydroklooritiatsidista johtuvaa kaliumkatoa.

Klininen teho ja turvallisuus

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 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-melanoomatyyppinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen 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 Farmakokinetiikka

Enalapriili

Imeytyminen

Suun kautta otettu enalapriilimaleaatti imeytyy nopeasti ja sen huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1 tunnin kuluessa. Virtsassä todettujen enalapriilimäärien perusteella voidaan päätellä, että suun kautta otetusta enalapriiliannoksesta imeytyy 60 – 70 %.

Samanaikaisesti nautitulla ruualla ei ole vaikutusta enalapriilin imeytymiseen.

Imeytymisen jälkeen suurin osa enalapriilista hydrolysoituu nopeasti enalapriilaatiksi, joka on voimakas ACE:n estäjä. Enalapriilaatin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 3 – 4 tunnin kuluessa enalapriilin oraalisen annoksen ottamisesta. Imeytyneen ja hydrolysoituneen enalapriilin määrä ovat samoja eri suurilla annoksilla suositetulla terapeuttisella annosalueella.

Eliminaatio

Enalapriili erittyy ensisijaisesti munuaisten kautta. Pääkomponentit virtsassä 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.

Erityisryhmät

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

Altistuminen enalapriilille ja enalapriilaatille on suurempaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annosteltaessa 5 mg:n kerta-annos potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma 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 (kreatiniinipuhdistuma 30 ml/min) AUC oli noin kahdeksankertainen ja enalapriilaatin puoliintumisaika toistuvan annostelun jälkeen pidentynyt. Enalapriilaatti voidaan poistaa systeemisestä verenkierröstä hemodialyysillä.

Imetys

5 synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg 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 enalapriilaatin 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 enalapriilaatin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 0,75 mikrog/l n. 9 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Enalapriilin ja enalapriilaatin kokonaismäärät mitattuna rintamaidosta 24 tunnin kuluessa olivat 1,44 mikrog/l ja 0,63 mikrog/l. Enalapriilaatin pitoisuudet rintamaidossa olivat mittaamattomissa (<0,2 mikrog/l) 4 tuntia 5 mg kerta-annoksen 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 metaboloitu, vaan erittyy nopeasti munuaisten kautta. Yli 61 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy 24 tunnin kuluessa muuttumattomana.

Erytisryhmät

Lääkkeen puoliintumisaika on pidentynyt potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

Enalapriili – hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Yhtäaikainen toistuva enalapriilimaleaatin ja hydroklooritiatsidin käyttö eri annoksilla ei vaikuta lainkaan tai juuri lainkaan näiden lääkeaineiden hyötyosuuksiin. Yhdistelmätabletti on yhdistelmän erikseen annettujen lääkeaineiden kanssa bioekvivalentti.

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 lääkeluokkana osoitettu aiheuttavan haittavaikutuksia sikiökauden lopussa, mistä on seurauksena sikiökuolemia ja synnynnäisiä kehityshäiriöitä, etenkin kallossa. Fetotoksisutta, kohdunsisäisen kasvun hidastumista ja ductus arteriosuksen auki jäämistä on myös raportoitu. Näiden kehityshäiriöiden uskotaan osaksi johtuvan ACE:n estäjien välittömästä vaikutuksesta sikiön reniini-angiotensiinijärjestelmään ja osaksi iskemiasta, joka johtuu emon verenpaineen laskusta ja fetoplasentaalisen verenkierron sekä sikiön hapen- ja ravintoaineiden saannin vähenemisestä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
natriumvetykarbonaatti
itärkkelys, esigelatinoitu
talkki
magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/OPA/Al/PVC-läpipainopakkaus

14, 20, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 60, 98, 98x1, 100, 100x1 tabl.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

14278

9. MYYNTILUVAN MYÖTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.11.2000

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.2.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enalapril comp ratiopharm 20 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 122,16 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit, rund, platt tablett med fasade kanter och en brytskåra på den ena sidan. Diameter 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertoni.

Kombinationen med fasta doser i Enalapril comp ratiopharm är inte lämplig för att inleda en behandling. Enalapril comp ratiopharm är avsedd att ersätta kombinationen av 20 mg enalaprilmaleat och 12,5 mg hydroklortiazid hos patienter som har stabiliserats på de enskilda aktiva substanserna, givna i samma proportioner som i kombinationsläkemedlet men i form av separata preparat.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen Enalapril comp ratiopharm bör i första hand baseras på responsen på enalaprilmaleat-komponenten i kombinationspreparatet.

En individuell dositering med bägge aktiva substanserna kan rekommenderas.

Kombinationen med fasta doser bör ersätta monoterapi med de individuella aktiva substanserna.

Essentiell hypertoni

Vanlig dos är 1 tablett en gång per dag.

Tabletterna kan tas oavsett matintag.

Föregående diuretisk behandling

Behandling med diuretika bör avslutas 2–3 dagar innan Enalapril comp ratiopharm sätts in. Se avsnitt 4.4.

Dosering vid njurinsufficiens

Tiaziddiuretika kan vara olämplig diuretikabehandling för patienter med nedsatt njurfunktion och de är ineffektiva vid kreatininclearance ≤ 30 ml/min (d.v.s. vid måttlig eller svår njurinsufficiens). Se avsnitt 4.3.

Enalaprildosen ska titreras hos patienter med nedsatt njurfunktion vars kreatininclearance ≥ 30 ml/min före övergång till Enalapril comp ratiopharm. Loopdiuretika är att föredra framom tiazider för denna patientgrupp. Dosen av enalaprilmaleat och hydroklortiazid ska hållas så låg som möjligt (se avsnitt 4.4). Vid användning av Enalapril comp ratiopharm krävs kontroll av njurfunktionen.

Pediatrik population

Preparatets säkerhet och effekt vid behandling av barn har inte fastställts.

Äldre patienter

Effekt och tolerabilitet av samtidig behandling med enalaprilmaleat och hydroklortiazid har i kliniska studier visat sig vara lika god för äldre som yngre patienter. Vid fysiologiskt nedsatt njurfunktion rekommenderas en initialdos på en halv tablett en gång dagligen.

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- svår njurinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min)
- anuri
- anamnes på angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare
- ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- överkänslighet mot sulfonamidderivat
- graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- svår leverinsufficiens
- samtidig användning av Enalapril comp ratiopharm och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med *diabetes mellitus* eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1)
- samtidig användning av kombinationspreparat med sakubitril och valsartan. Enalapril får inte påbörjas förrän minst 36 timmar förflutit efter den sista dosen av en kombination med sakubitril och valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Kombinationen av enalaprilmaleat och hydroklortiazid

Hypotoni och elektrolyt- samt vätskebalansrubbnings

Symtomatisk hypotoni ses sällan vid okomplicerad hypertoni. Hos hypertensiva patienter som får Enalapril comp ratiopharm, är symtomatisk hypotoni mer sannolik om patienten har varit uttorkad t.ex. till följd av diuretikabehandling, saltfattig diet, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Regelbunden bestämning av serumelektrolyter bör göras med lämpliga intervaller hos dessa patienter. Särskild uppmärksamhet ska också ges till patienter med ischemisk hjärt- eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan leda till myokardinfarkt eller stroke. Hos hypertoni-patienter med hjärtsvikt, med eller utan associerad njurinsufficiens, har symtomatisk hypotoni observerats.

Om hypotoni uppträder skall patienten placeras i ryggläge och, vid behov, ges fysiologisk saltlösning som intravenös infusion. Ett övergående hypotensivt terapisvar utgör inte någon kontraindikation för fortsatt behandling, vilken vanligtvis kan ges utan problem när blodtrycket har ökat efter volymexpansionen.

Nedsatt njurfunktion

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

Vissa hypertoni-patienter utan tidigare känd njursjukdom har utvecklat förhöjt blodurea och -kreatinin när enalapril har getts samtidigt med diuretika (se avsnitt 4.4). Om detta uppträder ska behandlingen med Enalapril comp ratiopharm avbrytas. I denna situation bör möjligheten av underliggande njurartärstenos övervägas (se avsnitt 4.4).

Regelbunden kontroll av njurfunktion rekommenderas vid användning av Enalapril comp ratiopharm.

Hyperkalemi

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

Litium

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

Pediatrik population

Det finns begränsad erfarenhet avseende effekt och säkerhet hos hypertensiva barn, särskilt för kombinationen av enalapril och hydroklortiazid.

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.

Aortastenosis/Hypertrofisk kardiomyopati

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

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenosis. Om den upptäcks snabbt och behandlas adekvat, är njursvikt i samband med behandling med enalapril oftast reversibel (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Renovaskulär hypertoni

Patienter med dubbelsidig njurartärstenos eller artärstenos med endast en fungerande njure löper ökad risk för hypotoni och njurinsufficiens vid behandling med ACE-hämmare. Förlust av njurfunktion kan ske även med små förändringar i serumkreatinin. Hos dessa patienter ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk kontroll och övervakning av njurfunktionen.

Njurtransplantation

Erfarenhet saknas angående administrering av enalapril till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Behandling med enalapril rekommenderas därför inte.

Hemodialyspatienter

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

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som startar med kolestatisk gulsot eller hepatit och utvecklas vidare till fulminant levernekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller kraftigt förhöjda leverenzymen bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få adekvat medicinsk kontroll (se avsnitt 4.4).

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplikationer. Enalapril ska användas med extrem försiktighet till patienter med kollagen vaskulär sjukdom, patienter som behandlas med immunsuppressiva medel, allopurinol eller prokainamid eller som har en kombination av dessa riskfaktorer. Detta gäller särskilt för patienter med redan existerande nedsatt njurfunktion. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i ett fåtal fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril används till dessa patienter rekommenderas regelbundna mätningar av vita blodkroppar, och patienten skall instrueras om att rapportera varje tecken på eventuell infektion.

Hyperkalemi/kaliumhalt i serum

Höjda nivåer av serumkalium har observerats hos patienter som har behandlats med ACE-hämmare, inklusive enalapril. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Om patientens njurfunktion är normal, är denna effekt i vanliga fall inte av betydelse. Riskfaktorer för utveckling av hyperkalemi innefattar njursvikt, försämrad njurfunktion, relativt hög ålder (> 70 år), *diabetes mellitus*, övriga samtida händelser särskilt dehydrering, akut hjärtinsufficiens, metabol acidos och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut, eller andra läkemedel förknippade med ökning av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim, kotrimoxazol, d.v.s. en kombination av trimetoprim och sulfametoxazol samt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare). Användning av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltsubstitut, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, kan leda till en signifikant ökning i serumkalium. Hyperkalemi kan ge allvarliga, ibland dödliga, arytmier. Om samtidig användning av enalapril och någon av ovan nämnda substanser bedöms vara nödvändig, ska de

användas med försiktighet och med frekvent övervakning av serumkalium samt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Primär hyperaldosteronism

Användningen av Enalapril comp ratiopharm rekommenderas inte, eftersom patienter med primär hyperaldosteronism inte svarar på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av RAAS-systemet.

Diabetespatienter

Diabetespatienter som behandlas med orala antidiabetika eller insulin och som påbörjar en behandling med ACE-hämmare ska instrueras att noggrant kontrollera glukosvärdena i blodet p.g.a. en risk för hypoglykemi, särskilt under den första månadens behandling (se avsnitt 4.5).

Överkänslighet/angioödem

Angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Detta kan uppstå när som helst under behandlingen. I sådana fall skall Enalapril comp ratiopharm genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att säkerställa att symtomen har upphört helt innan patienten skrivs ut. Även i de fall där svullnaden endast är begränsad till tungan, utan andningspåverkan, kan patienten behöva förlängd observation då behandling med antihistaminer och kortikosteroider inte alltid är tillräckligt. I väldigt sällsynta fall har dödsfall rapporterats på grund av angioödem i samband med strupödem eller tungödem. Patienter med påverkan på tunga, glottis och/eller struphuvud kommer troligtvis att uppleva luftvägsobstruktion, särskilt de med en anamnes med luftvägskirurgi. I fall där det är frågan om en påverkan av tunga, glottis eller struphuvud som sannolikt ger luftvägsobstruktion, ska lämplig behandling, som kan innefatta subkutan adrenalininjektion 1:1000 (0,3 ml till 0,5 ml) och/eller insatser för att säkerställa fria luftvägar, sättas in omgående.

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

Patienter med anamnes på angioödem utan samband med ACE-hämmare, kan löpa större risk för angioödem också under behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av ACE-hämmare och kombinationspreparat med sakubitril och valsartan är kontraindicerad p.g.a. en ökad risk för angioödem. En behandling med sakubitril och valsartan får inte inledas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av enalapril. En behandling med enalapril får inte inledas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av ett kombinationsläkemedel med sakubitril och valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

En samtidig användning av ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan öka risken för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Om patienten sedan tidigare behandlas med någon ACE-hämmare, ska försiktighet iakttas vid behandlingsstart med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin.

Anafylaktoida reaktioner under hyposensibilisering mot Hymenoptera

Patienter som fått ACE-hämmare under pågående hyposensibilisering mot insektgift (*Hymenoptera*) har i sällsynta fall uppvisat livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att tillfälligt sätta ut behandlingen med ACE-hämmare före varje hyposensibilisering.

Anafylaktoida reaktioner i samband med LDL-aferes

Sällsynta fall av livshotande anafylaktoida reaktioner har utvecklats hos patienter som genomgår low density lipoprotein (LDL)-afäres med dextransulfat och använder ACE-hämmare. Dessa reaktioner undveks genom att tillfälligt sätta ut behandlingen med ACE-hämmare innan varje afäres.

Hosta

Hosta har rapporterats i samband med användning av ACE-hämmare. Den är till sin karaktär icke-produktiv, ihållande och försvinner vid utsättande av behandlingen. Hosta inducerad av ACE-hämmare bör betraktas som en del av differentialdiagnostiken vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar angiotensin II-bildning och försämrar därför blodtryckskompensationsförmågan via RAS hos patienter som undergår större kirurgiska ingrepp eller som ges anestesi med substanser som ger hypotoni. Hypotoni som uppkommer på grund av denna mekanism kan korrigeras med volymexpansion (se avsnitt 4.5).

Graviditet

ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar en eventuell graviditet erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6)

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare, förefaller enalapril sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta personer än hos icke-färgade, möjligen beroende på en högre prevalens av lågt reninstatus inom den svarthyade hypertensiva populationen.

Hydroklortiazid

Nedsatt njurfunktion

Tiazider lämpar sig nödvändigtvis inte som diuretika hos patienter med nedsatt njurfunktion, och de är ineffektiva vid kreatininclearance på 30 ml/min eller lägre (d.v.s. vid måttlig eller svår njursvikt) (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4 Kombinationen av enalaprilmaleat och hydroklortiazid/Nedsatt njurfunktion samt Enalaprilmaleat/Nedsatt njurfunktion).

Hos patienter med njursjukdomar kan tiazider påskynda utvecklingen av azotemi. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan kumulativa effekter av läkemedlet förekomma. Om en progressiv njurdysfunktion, som karakteriseras av en ökning i icke-proteinbundet kväve utvecklas, bör nödvändigheten av behandlingen noga omprövas och ett avbrytande av den diuretiska behandlingen övervägas (se avsnitt 4.3).

Leversjukdomar

Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom också små förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika, inklusive insulin, kan vara nödvändigt (se avsnitt 4.4 Enalaprilmaleat/Diabetespatienter). Latent diabetes mellitus kan bli manifest vid tiazidbehandling (se avsnitt 4.5).

Ökning av kolesterol- och triglyceridnivåer kan vara associerade med behandling med tiaziddiuretika, men vid doser om 12,5 mg hydroklortiazid rapporterades minimal eller ingen effekt. I kliniska studier med 6 mg hydroklortiazid rapporterades inte heller någon kliniskt signifikant effekt på halterna av glukos, kolesterol, triglycerid, natrium, magnesium eller kalium.

En tiazidbehandling kan framkalla hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Denna effekt som orsakar hyperurikemi verkar vara dosrelaterad, men den är inte kliniskt signifikant vid en dos om 6 mg hydroklortiazid. Enalapril kan å sin sida öka urinsyrehalten i urinen och därmed försvaga den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

Liksom vid all behandling med diuretika bör regelbunden bestämning av serumelektrolyter utföras med lämpliga intervall.

Tiazider (inklusive hydroklortiazid) kan orsaka rubbningar i vätske- och elektrolytbalansen (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningssignaler för vätske- och elektrolytrubbningar är xerostomi, törst, svaghet, letargi, somnolens, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskelsvaghet, hypotoni, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående och kräkningar.

Även om hypokalemi kan utvecklas under användning av tiaziddiuretika, kan samtidig terapi med enalapril minska diuretikaframkallad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med snabb diures, patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och hos patienter som får en samtidig terapi med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 4.5).

Vid varm väderlek kan hyponatremi uppträda hos patienter med ödem. Kloridförlusten är vanligtvis mild och kräver oftast ingen behandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och leda till en tillfällig och lätt ökning av kalcium i serum vid frånvaro av kända störningar i kalciummetabolismen. Uttalad hyperkalcemi kan vara ett tecken på en latent hyperparatyreoidism. Tiazider bör sättas ut innan paratyreoideafunktionen kontrolleras.

Tiazider har visats ge ökad urinutsöndring av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Icke-melanom hudcancer

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

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör också informeras om 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 undersökningen ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av hydroklortiazid kan också behövas 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 de uppkommer vanligen inom timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till

permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut läkemedlet 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 ratiopharm sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Dopingtest

Hydroklortiazid kan ge positivt resultat på dopingtest.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner kan uppträda hos patienter som får tiazidbehandling, oavsett om anamnes på allergi eller bronkialastma föreligger. Förvärrande eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiazider.

Hjälpämnen: Laktos och natrium

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationen av enalapril och hydroklortiazid

Andra antihypertensiva läkemedel

En samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av enalapril och hydroklortiazid. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater eller vasodilaterare kan ytterligare sänka blodtrycket.

Litium

Reversibla öknings av litiumkoncentrationerna i serum och litiumtoxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. En samtidig användning av tiaziddiuretika kan ytterligare öka litiumnivåerna och öka risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare.

Användning av Enalapril comp ratiopharm tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen bedöms nödvändig, ska noggrann monitorering av serumlitiumnivåerna utföras (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs)

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

NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och angiotensin II-antagonister eller ACE-hämmare utövar en additiv effekt på ökningen i serumkalium och kan ge en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter

är vanligtvis reversibla. I sällsynta fall kan akut njursvikt uppkomma, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre eller patienter som är dehydrerade, inklusive de på diuretikabehandling). Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att övervaka njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Joderade kontrastmedel

Joderade kontrastmedel ökar risken för akut njurinsufficiens, särskilt vid höga doser av joderade kontrastmedel.

Enalapril

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-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).

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut

ACE-hämmare minskar diuretikainducerad kaliumförlust. Även om kaliumhalten i serum normalt bibehålls inom gränserna för det normala, kan en del patienter som behandlas med enalapril uppvisa hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika (t.ex spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillägg och kaliuminnehållande saltsubstitut kan ge signifikanta ökning av serumkalium. Försiktighet krävs också om enalapril används i kombination med andra läkemedel som höjer serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (d.v.s. en kombination av trimetoprim och sulfametoxazol), eftersom trimetoprim har en känd kaliumsparande diuretisk effekt som påminner om amilorid. En kombination av enalapril och ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning anses nödvändig, ska försiktighet iakttas och frekvent övervakning av serumkalium utföras (se avsnitt 4.4).

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

En tidigare behandling med höga doser diuretika kan resultera i vätskebrist och hypotoni när enalaprilbehandling inleds (se avsnitt 4.2 och 4.4). Den överdrivet kraftiga blodtryckssänkande effekten kan minskas antingen genom att diuretikabehandlingen avbryts, eller genom ökat volym- eller saltintag.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Samtidig behandling med vissa anestetiska medel, tricykliska antidepressiva och antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan resultera i ytterligare blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier tyder på att samtidig behandling med ACE-hämmare och antidiabetika (insuliner, perorala antidiabetika) kan orsaka en ökad blodsockersänkande effekt med ökad risk för hypoglykemi. Detta tycks uppträda mer frekvent under de första veckorna av kombinationsbehandlingen och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

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.

Alkohol

Alkohol ökar den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolitika och betablockerare

Enalapril kan utan risk ges samtidigt med acetylsalicylsyra (vid kardiologiska doser), trombolitika 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).

Guld

Nitritoida reaktioner (symtom innefattar ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som får injicerbart guld (natriumauriomaalat) och samtidig behandling med ACE-hämmare inklusive enalapril.

Hydroklortiazid

Icke-depolariserande muskelrelaxantia

Tiazider kan öka svaret på tubokurarin.

Alkohol, barbiturater och opioidanalgetika

Potentiering av ortostatisk hypotoni kan förekomma.

Antidiabetika (oral och insulin)

Dosjustering av antidiabetika kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Kolestyramin och kolestipol

Absorptionen av hydroklortiazid är försämrad i närvaro av anjonbytesresiner. Enstaka doser av kolestyramin och kolestipol binder hydroklortiazid och minskar dess absorption från magtarmkanalen med upp till 85 % respektive 43 %. Sulfonamiddiuretika skall tas åtminstone 1 timme före eller 4 - 6 timmar efter dessa läkemedel.

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

Ökad risk för torsade de pointes.

Kalciumsalter och vitamin D

Förhöjda serumnivåer av kalcium på grund av minskad utsöndring kan förekomma vid samtidig administrering med tiaziddiuretika.

Digitalisglykosider

Hypokalemi kan öka eller överdriva hjärtats svar på den toxiska effekten av digitalis (t.ex. ökad ventrikulär irritabilitet).

Kortikosteroider, ACTH

Intensifierad elektrolytförlust, särskilt hypokalemi.

Kaliumdiuretika (t.ex. furosemid), karbenoxolon eller laxativmissbruk
Hydroklortiazid kan öka förlusten av kalium och/eller magnesium.

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin epinefrin)
Effekten av pressoraminer kan minska.

Cytostatika (t.ex. cyklofosfamid, fluorouracil, metotrexat)
Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytostatika och förstärka deras myelosuppressiva effekter.

Prostaglandinsyntetashämmare
Hos vissa patienter kan administrering av en prostaglandinsyntetashämmare reducera den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av diuretika.

Immunosuppressiva, systemiska kortikoider, prokainamid
Minskning av antal vita blodkroppar, leukopeni.

Läkemedel mot gikt (t.ex. allopurinol, brenzbromaron)
Höjd dosering av läkemedel mot gikt kan behövas, eftersom hydroklortiazid tenderar att öka nivån av urinsyra.

Klinisk kemi
Hydroklortiazid kan orsaka diagnostisk störning i bentiromidtest. Tiazider kan minska serum-PBI (proteinbundet jod) utan tecken på tyreoidestörning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
ACE-hämmare:

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

Epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för fostermissbildningar i samband med exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester. Resultaten är dock inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Såvida inte fortsatt behandling med ACE-hämmare är absolut nödvändig, ska patienter som planerar graviditet byta till något alternativt blodtrycksläkemedel med känd säkerhetsprofil under graviditet.

När graviditet konstaterats ska behandling med ACE-hämmare avbrytas genast och, om relevant, en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under den andra och tredje trimestern inducerar toxicitet hos människofoster (neddsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) samt hos nyfödda (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se även 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 från den andra trimestern, rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn, vars mödrar har tagit ACE-hämmare, ska observeras noga med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Erfarenheten av användning av hydroklortiazid under graviditeten, särskilt under den första trimestern, är begränsad. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism finns risk för att användning under andra och tredje trimestern äventyras fetoplacental perfusion och kan orsaka fetala och neonatala skador såsom ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni. Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller pre-eklampsi på grund av risken för minskad plasmavolym och placentahypoperfusion, utan en fördelaktig effekt på sjukdomsförloppet. Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor förutom i undantagsfall när ingen annan behandling kan användas.

Amning

Enalapril:

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

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser kan orsaka intensiv diures och därigenom hämma mjölkproduktionen. Användning av Enalapril comp ratiopharm under amning rekommenderas inte. Om Enalapril comp ratiopharm används under amning, bör dosen hållas så låg som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid bilkörning och användning av precisionskrävande maskiner bör det beaktas att yrsel och trötthet ibland kan uppträda (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna var yrsel och trötthet. Dessa var vanligtvis milda och krävde sällan att behandlingen avbröts.

Biverkningar som rapporterats för Enalapril comp ratiopharm, enbart enalapril eller enbart hydroklortiazid antingen vid kliniska studier eller efter det att läkemedlet introducerades på marknaden listas i tabellen nedan.

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-organsystem och -frekvenskategorier. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Mycket sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
<i>Infektioner och infestationer</i>						sialoadenit
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)</i>						icke-melanom hudcancer (basalcells-cancer och skivepitel-cancer)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	neutropeni, sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, myelosuppression, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
<i>Immunsystemet</i>						anafylaktiska reaktioner
<i>Endokrina systemet</i>						syndrom på inadekvat antidiuretisk hormonsekretion (SIADH)
<i>Metabolism och nutrition</i>		hypokalemi, förhöjt kolesterol, förhöjda triglycerider, hyperurikemi	hypoglykemi (se avsnitt 4.4), hypomagnesemi, gikt	förhöjt blodglukos	hyperkalcemi (se avsnitt 4.4)	glykosuri
<i>Centrala och perifera nervsystemet och psykiska störningar</i>		huvudvärk, depression, synkope, smakrubbingar	förvirring, somnolens, insomni, nervositet, parestesi, yrsel, nedsatt libido	onormala drömmar, sömnstörningar, pares (på grund av hypokalemi)		rastlöshet, svindel
<i>Ögon</i>	dimsyn					xantopsi, akut myopi, akut trångvinkelglaukom, choroidal effusion
<i>Öron och balansorgan</i>			tinnitus			

	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Mycket sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
<i>Hjärtat och blodkärl</i>	yrsel	hypotoni, ortostatisk hypotoni, rytmrubbningar, <i>angina pectoris</i> , takykardi	rodnad, palpitationer, hjärtinfarkt eller stroke, möjligen sekundärt till uttalad hypotoni hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)	Raynauds syndrom		nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	hosta	dyspné	rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma	pulmonella infiltrat, andnöd (inklusive pneumonit och pulmonellt ödem), rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni	akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)	
<i>Magtarmkanalen</i>	illamående	diarré, buksmärtor, dysgeusi	ileus, pankreatit, kräkningar, dyspepsi, förstoppning, aptitlöshet, magirritation, muntorrhet, magsår, flatulens	stomatit/aftösa sår, glossit	intestinalt angioödem	
<i>Lever och gallvägar</i>				leversvikt, hepatisk nekros (kan vara dödlig), hepatit (antingen hepatocellulär eller kolestatisk), gulsot, kolecystit (särskilt hos patienter med befintlig kolelitiasis)		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		utslag (exantem), överkänslighet/	diafores, pruritus, urtikaria, alopeci	<i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons		

	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Mycket sällsynta</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
		angio-neurotiskt ödem: angio-neurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4).		syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erythematosus, erythrodermi, pemfigus Ett symtomkomplex har rapporterats som kan innefatta visst eller allt av följande: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myositis, artralgi/artrit, ett positivt ANA, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet eller andra dermatologiska symtom kan också förekomma		
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>		muskelkramper	artralgi			
<i>Njurar och urinvägar</i>			renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	oliguri, interstitiell nefrit		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			impotens	gynekomasti		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	asteni	trötthet	sjukdomskänsla, feber			
<i>Undersökningar</i>		hyperkalemi, förhöjt serumkreatinin	förhöjt blodurea, hyponatremi	förhöjda leverenzymmer, förhöjt serumbilirubin		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer:

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer (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 Överdoser

Specifik information med avseende på behandling av överdosering med Enalapril comp ratiopharm saknas. Behandlingen är symtomatisk och understödande. Behandlingen med Enalapril comp ratiopharm ska avbrytas och patienten övervakas noggrant. Föreslagna åtgärder innefattar framkallning av kräkning, administrering av aktivt kol och administrering av ett laxativ om intaget är nyligen gjort och korrigerig av dehydrering, elektrolytrubbning och hypotoni med etablerade behandlingar.

Enalaprilmaleat

Det mest framträdande symtomet på överdosering som hittills har rapporterats är allvarlig hypotoni, med början ca 6 timmar efter intag av tabletter, samtidigt med blockad av renin-angiotensin-systemet och stupor. Symtom som uppträder vid överdosering av ACE-hämmare kan inkludera cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumenalaprilatnivåer som var 100- och 200-faldigt högre än efter normala terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalaprilmaleat.

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

Hydroklortiazid

De vanligaste objektiva och subjektiva symtomen orsakas av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) så väl som dehydrering beroende på kraftig diures. Om digitalis dessutom ges, kan hypokalemin accentuera arytmier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, kombinationer.

ATC kod: C09BA02

Enalapril comp ratiopharm är en kombination av en angiotensinomvandlande enzyminhämmare (enalapril) och ett diuretikum (hydroklortiazid).

Verkningsmekanism

Angiotensin converting enzyme (ACE) är ett peptidyl-dipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Som resultat av ACE-hämningen minskar plasmanivåerna av angiotensin II, vilket i sin tur leder till en ökning av plasmareninaktiviteten (genom hämning av den negativa återkopplingen av reninfrisättning) och till en minskning av aldosteronutsöndringen.

ACE är identiskt med kininas II. Därför kan enalapril också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodepressorpeptid. Vilken betydelse detta har för den terapeutiska effekten av enalapril återstår emellertid att klargöras. Även om man anser att den primära mekanismen för enalapriels blodtryckssänkande effekt är en hämning av renin/angiotensin/aldosteron-systemet, vilket spelar en viktig roll i att reglera blodtrycket, så sänker enalapril blodtrycket också hos hypertensiva patienter som har låga reninhalter.

Hydroklortiazid är ett vätskedrivande och blodtryckssänkande medel som ökar plasmareninaktiviteten. De två aktiva substansernas blodtryckssänkande effekt är additiv och pågår vanligen under 24 timmar. Andelen av hypertensiva patienter som får tillfredsställande resultat med en kombination av enalapril och hydroklortiazid är större än den andel som får tillfredsställande resultat med någon av de två aktiva substanserna separat.

Enalaprilkomponenten i Enalapril comp ratiopharm minskar vanligen den kaliumförlust som förknippas med hydroklortiazid.

Klinisk effekt och säkerhet

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 biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt sett vanligare i aliskirengruppen än i placebogrupperna, och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogrupperna.

Icke-melanom hudcancer:

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid (HCTZ) och icke-melanom hudcancer (NMSC). I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcellscancer (BCC) och 8 629 fall av skivepitelcancer (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-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7 - 2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0 - 4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7 - 10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Enalapril

Absorption

Enalaprilmaleat absorberas snabbt när det intas peroralt och maximal serumhalt av enalapril uppnås inom en timme. Att döma av de mängder som uppmätts i urin är absorptionen 60–70 % av oralt intaget enalapril.

Absorptionen av enalapril från magtarmkanalen påverkas inte av föda.

Efter absorption hydrolyseras enalapril snabbt och till största delen till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal serumkoncentration av enalaprilat uppnås inom tre till fyra timmar efter en oral dos enalapril. Omfattningen av absorption och hydrolys av enalapril är densamma för varierande doser inom det rekommenderade terapeutiska dosintervallet.

Eliminering

Enalapril utsöndras primärt via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urinen är enalaprilat – ca 40 % av dosen – och intakt enalapril. Det finns inga indikationer på några större metaboliska omvandlingar av enalapril annat än till enalaprilat. Serumkoncentrationsprofilen för enalaprilat visar en förlängd slutfas vilken verkar vara förknippad med bindningen till ACE. Hos individer med normal njurfunktion uppnåddes steady state-serumkoncentrationer av enalaprilat på fjärde dagen efter administrering en gång per dag av enalapril. Efter upprepad dosering med enalapril är den effektiva halveringstiden (efter ackumulering) 11 timmar.

Särskilda populationer

Hydrolysen av enalapril till dess aktiva metabolit kan fördröjas hos cirrotiska patienter.

Exponeringen för enalapril och enalaprilat är förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kreatininclearance på 40–60 ml/min var steady-state AUC för enalaprilat efter administrering av 5 mg en gång dagligen ungefär dubbelt så stor som hos patienter med normal njurfunktion. Vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min), ökade AUC åttafaldigt och den effektiva halveringstiden för enalaprilat efter upprepad dosering var förlängd. Enalaprilat kan elimineras från cirkulationen via hemodialys.

Amning

Efter en oral singeldos på 20 mg hos fem kvinnor i postpartumperioden var medelvärdet av de högsta halterna av enalapril i bröstmjölk 1,7 mikrog/l (i intervallet 0,54 till 5,9 mikrog/l) 4 till 6 timmar efter

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

Hydroklortiazid

Absorption

Biotillgängligheten för hydroklortiazid är 60–80 %. Samtidigt födointag ökar absorptionen något (ca 15 %).

Distribution

Hydroklortiazid passerar placentabarriären men inte blod-hjärnbarriären.

Metabolism/eliminering

Halveringstiden för hydroklortiazid i plasma varierar mellan 5,6 och 14,8 timmar. Hydroklortiazid metaboliseras inte, utan det utsöndras snabbt via njurarna. Minst 61 % av den orala dosen elimineras oförändrad inom 24 timmar.

Särskilda populationer

Halveringstiden är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Enalapril/hydroklortiazid

Absorption

Samtidig administrering av enalaprilmaleat och hydroklortiazid i olika doser har liten eller ingen effekt på biotillgängligheten för dessa två substanser. Kombinationstabletten är biologiskt likvärdig med samtidig administrering av de två separata substanserna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxikologiska studier pekar inte på att enalapril har några effekter på fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor och det är inte teratogent. I en studie där honråttor fick doser före parning och under dräktighetsperioden, dog ett ökat antal rättungar under diperioden. Substansen har visats passera placenta och utsöndras i bröstmjölk. ACE-hämmare som läkemedelsklass har visat sig framkalla biverkningar som påverkar den sena fosterutvecklingen, vilket resulterar i fosterdöd och kongenitala effekter, speciellt påverkas skallen. Fostertoxicitet, intrauterin tillväxthämning och öppen *ductus arteriosus* har även rapporterats. Dessa utvecklingsstörningar tros delvis bero på en direkt verkan av ACE-hämmare på fostrets renin-angiotensinsystem och delvis på den ischemi som orsakats av hypotoni hos moder och ett minskat blodflöde mellan foster och placenta samt minskad syre-/näringstillförsel till fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
majsstärkelse
natriumvätekarbonat
pregelatiniserad stärkelse
talk
magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av Al/OPA/Al/PVC-folie.
14, 20, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 60, 98, 98x1, 100, 100x1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14278

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.11.2000

Datum för den senaste förnyelsen: 27.11.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.2.2024