

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enalapril Vitabalans 5 mg tabletit

Enalapril Vitabalans 10 mg tabletit

Enalapril Vitabalans 20 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää enalapriilimaleaattia 5 mg, 10 mg tai 20 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Enalapril Vitabalans 5 mg: Tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, litteitä ja niissä on toisella puolella jakouurre. Tabletin halkaisija on 8 mm.

Enalapril Vitabalans 10 mg: Tabletit ovat punaruskeita, pyöreitä, litteitä ja niissä on toisella puolella jakouurre. Tabletin halkaisija on 8 mm.

Enalapril Vitabalans 20 mg: Tabletit ovat vaalean oransseja, pyöreitä, litteitä ja niissä on toisella puolella jakouurre. Tabletin halkaisija on 8 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

- Hypertension hoito.
- Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito.
- Oireisen sydämen vajaatoiminnan ehkäisy potilailla, joilla on oireeton vasemman kammion toimintahäiriö (ejektiofraktio  $\leq 35\%$ , ks. kohta 5.1).

#### 4.2. Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annos sovitaan yksilöllisesti potilasprofiilin ja verenpainevasteen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

##### Hypertensio

Hypertension vaikeusasteen ja potilaan tilan mukaan aloitusannos on 5-20 mg (korkeintaan) (ks. alla). Enalapril Vitabalans otetaan kerran vuorokaudessa. Lievässä hypertensiossa suositeltu aloitusannos on 5-10 mg. Potilailla, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuus on suuri (esim. renovaskulaarinen hypertensio, suola- ja /tai nestevajaus, sydämen dekompenaatio tai vaikea hypertensio), saattaa verenpaine laskea liikaa aloitusannoksen jälkeen. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan 5 mg, ja hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa.

Aikaisempi suurten diureettiannosten käyttö saattaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajasta ja muodostaa hypotensioriskin. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan

5 mg. Mikäli mahdollista, diureettihoito tulee keskeyttää 2-3 päivää ennen enalapriilihoidon aloittamista. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata.

Tavallinen ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa. Ylläpitoannos on korkeintaan 40 mg vuorokaudessa.

#### Sydämen vajaatoiminta/oireeton vasemman kammion toimintahäiriö

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa enalapriilia käytetään diureettien, ja mikäli aiheellista digitaalisen tai beetasalpaajien lisäksi. Potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion toimintahäiriö, Enalapril Vitabalansin aloitusannos on 2,5 mg, ja se tulee antaa lääkärin huolellisen valvonnan alaisena, jotta aloitusannoksen vaikutus verenpaineeseen voidaan todeta. Mikäli Enalapril Vitabalans-hoidon aloittamisen yhteydessä sydämen vajaatoimintapotilaalla ei ole esiintynyt oireista hypotensiota tai kun se on tehokkaasti hoidettu, annos tulee nostaa asteittain tavanomaiseen 20 mg:n ylläpitoannokseen, joka voidaan antaa kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna sen mukaan, miten potilas sietää hoitoa. Annoksen säätäminen suositellaan tehtäväksi 2-4 viikon kuluessa. Enimmäisannos on 40 mg vuorokaudessa kahteen annokseen jaettuna.

Ehdotus enalapriiliannoksen säätämiseksi sydämen vajaatoiminnassa ja oireettomassa vasemman kammion toimintahäiriössä

<b>Viikko</b>	<b>Annos mg/vrk</b>
1.viikko	1.-3. vuorokausi: 2,5 mg/vrk* kerta-annoksena 4.-7. vuorokausi: 5 mg/vrk kahteen annokseen jaettuna
2.viikko	10 mg/vrk kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna
3. ja 4.viikko	20 mg/vrk kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna

\*Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai jotka käyttävät diureetteja (ks. kohta 4.4).

Potilaan verenpainetta ja munuaistoimintaa tulee seurata tarkoin sekä ennen enalapriilihoidon aloittamista että sen jälkeen (ks. kohta 4.4), sillä potilailla on esiintynyt hypotensiota ja (harvemmin) siitä johtuvaa munuaisten vajaatoimintaa. Diureettihoitoa saavien potilaiden diureettiannosta tulee mahdollisuuksien mukaan pienentää ennen enalapriilihoidon aloittamista. Aloitusannoksen jälkeinen hypotensio ei tarkoita, että hypotensiota esiintyisi myös pitkäaikaishoidossa, eikä se edellytä enalapriilihoidon lopettamista. Myös potilaan seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava.

#### Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Enalapriilin annosteluvälejä tulee yleensä pidentää ja/tai annosta pienentää.

<b>Kreatiinipuhdistuma (Krea Cl) ml/min</b>	<b>Aloitusannos mg/vrk</b>
30 < Krea Cl < 80 ml/min	5 – 10 mg
10 < Krea Cl < 30 ml/min	2,5 mg
Krea Cl ≤ 10 ml/min	2,5 mg dialyysipäivinä*

\*Ks. kohta 4.4 - Hemodialyysipotilaat. Enalapriilaatti poistuu verestä dialyysissä. Muina päivinä annostus tulee sovittaa verenpainevasteen mukaan.

#### Käyttö ikääntyneillä potilailla

Annoksen tulee vastata ikääntyneen potilaan munuaistoimintaa (ks. kohta 4.4 - Munuaisten vajaatoiminta).

### Pediatriset potilaat

Enalapriilin käytöstä hypertensiivisillä lapsipotilailla on vain vähän kliinisistä tutkimuksista saatua kokemusta (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2). Potilaille, jotka pystyvät nielemään tabletteja, annos sovitetaan yksilöllisesti potilasprofiilin ja verenpainevasteen mukaisesti. Suositeltava aloitusannos on 2,5 mg vähintään 20 kg mutta alle 50 kg painaville potilaille ja 5 mg vähintään 50 kg painaville. Enalapriilia annetaan kerran vuorokaudessa. Annostus tulee sovittaa potilaan tarpeiden mukaisesti.

Enimmäisannos vähintään 20 kg mutta alle 50 kg painaville on 20 mg/vrk ja vähintään 50 kg painaville 40 mg/vrk (ks. kohta 4.4).

Koska enalapriilin käytöstä vastasyntyneille ja lapsipotilaille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, on vain vähän kokemusta, valmistetta ei suositella tällaisille potilaille.

### Antotapa

Suun kautta otettava.

Ruoka ei vaikuta enalapriilin imeytymiseen.

### **4.3. Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai toiselle ACE:n estäjälle.
- Anamneesissa angioedeema aikaisemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Enalapril Vitabalans -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Oireinen hypotensio

Oireista hypotensiota on todettu harvoin hypertensiopotilailla, joilla ei ollut komplikaatioita. Oireinen hypotensio on todennäköisempää sellaisilla enalapriilia käyttävillä hypertensiopotilailla, joilla on diureettihoidon, suolarajoituksen, dialyysin, ripulin tai oksentelun aiheuttama hypovolemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista hypotensiota on todettu potilailla, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa ilman munuaisten vajaatoimintaa tai yhdessä sen kanssa. Sitä esiintyy todennäköisimmin vaikea-asteista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eli potilailla, jotka käyttävät suuriannoksisia loop-diureetteja, tai joilla on hyponatremia tai munuaisten toiminnanvaja. Tällaisia potilaita on tarkkailtava huolellisesti hoitoa aloitettaessa sekä aina, kun enalapriili- ja/tai diureettiannosta muutetaan. Samankaltainen menettely saattaa olla tarpeen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus ja joilla liiallinen verenpaineen lasku saattaisi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

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

Joillakin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden verenpaine on normaali tai alhainen, enalapriili saattaa alentaa systeemistä verenpainetta entisestään. Tämä on odotettu vaikutus eikä

yleensä vaadi hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, annoksen pienentäminen ja/tai diureetti- ja/tai enalapriilihoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

#### Aortta- tai mitraaliläppästennoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <80 ml/min) enalapriilin aloitusannostus tulee sovittaa potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2) ja seuraavat annokset hoitovasteen mukaisesti. Näillä potilailla seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuden rutiiniseuranta kuuluu osaksi tavallista hoitoa.

Enalapriilin käytön yhteydessä on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa, ja tätä on tavattu lähinnä potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena jokin munuaissairaus, kuten munuaisvaltimon ahtauma. Jos enalapriilihoidosta johtuva munuaisten vajaatoiminta havaitaan nopeasti ja hoidetaan asianmukaisesti, se on yleensä korjaantuva.

Veren urea- ja kreatiniiniarvot ovat suurentuneet enalapriilin ja diureetin samanaikaisen antamisen seurauksena joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole aikaisempaa munuaissairautta. Enalapriiliannostuksen pienentäminen ja/tai diureetin käytön lopettaminen saattaa olla tarpeen. Tällaisissa tapauksissa potilaalla saattaa olla munuaisvaltimon ahtauma (ks. kohta 4.4 - Renovaskulaarinen hypertensio).

#### Renovaskulaarinen hypertensio

ACE:n estäjät saattavat suurentaa hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on kummankin munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma. Munuaisten toiminta saattaa lakata ilman, että seerumin kreatiniinissa havaitaan merkittävää muutosta. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa lääkärin huolellisessa valvonnassa pienillä annoksilla. Annos tulee säätää huolellisesti ja munuaisten toimintaa tulee seurata.

#### Munuaisensiirto

Enalapriilin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta. Enalapriilihoitoa ei tämän vuoksi suositella.

#### Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjähoitoon on joskus liittynyt oireyhtymä, joka alkaa keltaisuudella tai maksatulehduksella ja etenee äkilliseen maksanekroosiin ja johtaa (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismeja ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla esiintyy keltaisuutta tai huomattavaa maksaentsyymien nousua, tulee ACE:n estäjähoito keskeyttää ja aloittaa asianmukainen hoito.

#### Neutropenia/agranulosytoosi

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

#### Yliherkkyys/angioedeema

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

Kuolemaan johtaneita angioedeematapauksia, joihin on liittynyt kurkunpään tai kielen turvotusta, on raportoitu hyvin harvoin. Hengitysteiden tukkeutuminen on mahdollista potilailla, joilla esiintyy kielen, ääniraon tai kurkunpään angioedeemaa. Tämä koskee erityisesti potilaita, joille on tehty hengitystieleikkaus. Hengitysteiden tukkeutumisen mahdollisesti aiheuttavassa kielen, ääniraon tai kurkunpään angioedeemassa tulee heti aloittaa asianmukainen hoito, esim. adrenaliiniliuoksen 1:1000 (0,3-0,5 ml) antaminen ihon alle ja/tai hengitysteiden pitäminen avoimena.

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

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

ACE:n estäjähoidon yhteydessä mustaihoisilla potilailla on todettu muita potilaita yleisemmin angioedeemaa.

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

#### Anafylaktiset reaktiot Hymenoptera-siedätyshoidon aikana

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

#### Anafylaktiset reaktiot LDL-afereesin aikana

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

#### Hemodialyysipotilaat

Anafylaktisia reaktioita on todettu potilailla, joiden dialyysissä on käytetty high-flux-kalvoja (esim. AN 69®) ja jotka ovat saaneet samanaikaisesti ACE:n estäjähoidon. Tällaisilla potilailla tulee harkita muunlaisten dialyysikalvojen tai erityyppisen verenpainelääkkeen käyttöä.

#### Hypoglykemia

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia käyttävien diabeetikkojen verensokeria tulee seurata huolella ensimmäisen ACE:n estäjähoidokauden aikana (ks. kohta 4.5).

#### Yskä

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

#### Leikkaukset/anestesia

Suurten leikkausten yhteydessä tai käytettäessä verenpainetta alentavia anestesia-aineita enalapriili estää kompensatorisen reniininerityksen aiheuttaman angiotensiini II:n muodostumisen. Mikäli verenpaine laskee ja sen katsotaan johtuvan tästä syystä, verenpaine voidaan korjata plasmavolyymin lisäyksellä.

#### Hyperkalemia

Joillakin ACE:n estäjähoitoa, kuten enalapriilia saavilla potilailla on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan huononeminen, ikä (yli 70 vuotiaat), diabetes, samanaikaiset kliiniset tilat, erityisesti dehydraatio, akuutti sydämen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi sekä kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktonin, eplerenonin, triamterenin tai amiloridin), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolavalmisteen samanaikainen käyttö sekä muiden sellaisten lääkkeiden käyttö, joihin liittyy seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista (esim. hepariini). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolavalmisteen käyttö, varsinkin jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden huomattavaan suurenemiseen. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Jos enalapriilin ja jonkun yllämainitun lääkkeen samanaikaista käyttöä pidetään aiheellisenä, niitä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava usein (ks. kohta 4.5).

#### Seerumin kaliumpitoisuus

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisiä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

#### Litium

Litiumin ja enalapriilin yhdistämistä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

#### Pediatriset potilaat

Valmisteen tehokkuudesta ja turvallisuudesta on hyvin vähän kokemusta hypertensiivisillä yli 6-vuotiailla lapsilla; muista käyttöaiheista ei ole kokemusta. Farmakokineettistä tietoa on vain vähän saatavilla yli 2 kuukauden ikäisistä lapsista (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2). Enalapriilia ei suositella lapsille muihin käyttöaiheisiin kuin hypertensioon.

Tutkimustiedon puuttumisen vuoksi enalapriilia ei suositella annettavaksi vastasyntyneille eikä lapsipotilaille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/1,73 m<sup>2</sup> (ks. kohta 4.2).

#### Raskaus

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

#### Etniset erot

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

#### 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.

### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

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

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

#### Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

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

#### Siklosporiini

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

#### Hepariini

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

#### Diureetit (tiatsidit tai loop-diureetit)

Aikaisempi diureettien käyttö suurina annoksina saattaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajausta tai hypotensiota (ks. kohta 4.4). Verenpainetta alentavaa vaikutusta voidaan lievittää diureettihoidon lopettamisella, lisäämällä nesteen tai suolan saantia, tai aloittamalla enalapriilihoito pienellä annoksella (ks. kohta 4.2).

#### Muut verenpainelääkkeet

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

#### Litium

Seerumin litiumpitoisuuksien palautuvaa suurenemista ja toksisuutta on havaittu litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä. ACE:n estäjien ja tiatsididiureettien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa litiumpitoisuutta entisestään ja lisätä litiumin toksisuusriskiä. Enalapriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta jos molempia lääkkeitä pidetään välttämättömänä, tulee seerumin litiumpitoisuutta seurata huolella (ks. kohta 4.4).

#### Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anesteetit/narkootiset aineet

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

#### Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Tulehduskipulääkkeen jatkuva käyttö saattaa vähentää ACE:n estäjän verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeillä (mukaan lukien COX-2 estäjät) ja ACE:n estäjillä on additiivinen vaikutus seerumin kaliumin nousuun, mikä saattaa huonontaa munuaisten toimintaa. Nämä vaikutukset eivät yleensä ole pysyviä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on vaarantunut, kuten vanhuksilla tai nestevajauksesta kärsivillä, mukaan lukien diureettilääkitystä saavat potilaat. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmälääkityksen aloituksen yhteydessä ja määrävälein sen jälkeen.

#### Kultavalmisteet

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

#### Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

#### Diabeteslääkkeet

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

#### Alkoholi

Alkoholi tehostaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

#### Asetyyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

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

#### Allopurinoli, immunosupressorit, ja prokainamidi

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa lisää leukopenian riskiä.

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto



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

#### 4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

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

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

Jos sikiö on raskauden toisen 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).

##### Imetys

Vähäisten farmakokineettisten tutkimustulosten mukaan pitoisuudet rintamaidossa ovat olleet hyvin matalat (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävätkin kliinisesti merkityksettömiltä, Enalapril Vitabalans-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana, jos lapsi on keskosena syntynyt ja ensimmäisinä viikkoina synnytyksen jälkeen, sillä on olemassa teoreettinen riski kardiovaskulaarisille ja munuaisiin kohdistuville vaikutuksille eikä ole riittävästi kliinistä käyttökokemusta.

Vanhempia imeväisiä rintaruokkiville äideille voidaan harkita Enalapril Vitabalans-valmisteen käyttöä, jos hoito on tarpeen äidille ja jos imeväistä seurataan haittavaikutusten varalta.

#### 4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ajoittaisen heitehuimauksen tai väsymyksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon ajoneuvoja kuljettaessa.

#### 4.8. Haittavaikutukset

Raportoituja enalapriilin haittavaikutuksia ovat mm:

- Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

- Hyvin harvinainen (< 1/10 000),
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Veri ja imukudos:

melko harvinaiset: anemia (myös aplastinen ja hemolyyttinen)  
 harvinaiset: neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet

Umpieritys:

tuntematon: epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityis (SIADH)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

melko harvinaiset: hypoglykemia (ks. kohta 4.4)

Psyykkiset häiriöt:

yleiset: masennus  
 melko harvinaiset: sekavuus, unettomuus, hermostuneisuus  
 harvinaiset: epänormaalit unet, unihäiriöt

Hermosto:

yleiset: päänsärky  
 melko harvinaiset: uneliaisuus, parestesia, kiertoaiumaus

Silmät:

hyvin yleiset: näön hämärtyminen

Sydän:

yleiset: rintakipu, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia.  
 melko harvinaiset: sydämentykytys, sydäninfarkti\*

Verisuonisto:

hyvin yleiset: heitehuimaus  
 yleiset: hypotensio (myös ortostaattinen hypotensio), synkopee.  
 melko harvinaiset: ortostaattinen hypotensio tai aivoverisuonitapahtuma\*, joka on saattanut johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)  
 harvinaiset: Raynaud'n ilmiö

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

hyvin yleiset: yskä  
 yleiset: hengenahdistus  
 melko harvinaiset: rinorea, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi/astma  
 harvinaiset: keuhkoinfiltraatit, riniitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia

Ruoansulatuselimistö:

hyvin yleiset: pahoinvointi  
 yleiset: ripuli, vatsakipu, makuaistin muutokset  
 melko harvinaiset: ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, anoreksia, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava  
 harvinaiset: stomatiitti/aftahaavaumat, kielitulehdus  
 hyvin harvinaiset: suolen angioedeema

Maksa ja sappi:

harvinaiset: maksan vajaatoiminta, hepatiitti (joko hepatosellulaarinen tai kolestaattinen), hepatiitti (johon liittyy nekroosi), kolestaasi (myös keltaisuus)

Iho ja ihonalainen kudokset:

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

melko harvinaiset: voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö  
harvinaiset: erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigus, erythroderma

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

Munuaiset ja virtsatiet:

melko harvinaiset: munuaisten toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria  
harvinaiset: oliguria

Sukupuolielimet ja rinnat:

melko harvinaiset: impotenssi  
harvinaiset: gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

hyvin yleiset: astenia  
yleiset: väsymys  
melko harvinaiset: lihaskrampit, punastuminen, korvien soiminen, sairautentunne, kuume

Tutkimukset:

yleiset: hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen  
melko harvinaiset: veren ureapitoisuuden suureneminen, hyponatremia  
harvinaiset: maksaentsyymien nousu, seerumin bilirubiinin nousu

\*Ilmaantuvuudet olivat samat kuin plaseboryhmässä ja aktiivivertailuaineryhmässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

#### **4.9. Yliannostus**

Enalapriilinyliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa. Huomattavimmat toistaiseksi todetut yliannostuksen vaikutukset ovat voimakas hypotensio, joka alkaa noin kuusi tuntia tablettien ottamisen jälkeen ja ajoittuu reniini-angiotensiinijärjestelmän salpaukseen, sekä stupor. ACE:n estäjän yliannostuksen oireita saattavat olla verenkiertosokki, elektrolyytitasapainon häiriöt, munuaisten

vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä. Suun kautta otetun 300 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen seerumissa on todettu 100-kertainen ja 440 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen 200-kertainen enalapriilipitoisuus hoitoannosten jälkeisiin tavanomaisiin pitoisuuksiin verrattuna.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjät; ATC-koodi C09AA02.

Enalapriili on kahden aminohapon, L-alaniinin ja L-proliinin johdos. Angiotensiinia konvertoiva entsyymi (ACE) on peptidyylidipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I muuttumista verenpaineta nostavaksi angiotensiini II:ksi. Enalapriili hydrolysoituu imeytymisen jälkeen enalapriiliksi, joka on ACE:n estäjä. Tämä vähentää angiotensiini II:n pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymiseen ja aldosteronin erityksen vähentymiseen.

ACE on identtinen kininaasi II -entsyymin kanssa. Näin ollen enalapriilipitoisuus saattaa myös estää voimakkaan verenpainetta alentavan peptidin, bradykiniinin, hajoamista. Tämän seikan osuutta Enalapril Vitabalansin terapeuttisiin vaikutuksiin ei kuitenkaan toistaiseksi tunneta.

#### Vaikutusmekanismi

Vaikka enalapriili alentaa ilmeisesti verenpainetta lähinnä estämällä reniini-angiotensiinijärjestelmää, enalapriili alentaa verenpainetta myös potilailla, joilla veren reniiniipitoisuudet ovat pienet.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Enalapriili laskee hypertensiopotilaan verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa. Pystyyn nousuun liittyvä oireinen verenpaineen lasku on harvinaista.

Joillakin potilailla verenpaineen lasku optimaaliselle tasolle voi kestää useita viikkoja. Yhtäkkiseen enalapriilin käytön lopettamiseen ei ole liittynyt nopeaa verenpaineen nousua.

Oraalisen enalapriiliannoksen jälkeen tehokas ACE-aktiiviteetin estyminen tapahtuu tavallisesti 2 – 4 tunnin kuluttua. Verenpainetta alentava vaikutus alkaa noin tunnin kuluttua, ja verenpaineen lasku on suurimmillaan 4 – 6 tunnin kohdalla. Vaikutuksen kesto on suhteessa annokseen. Suositeltuja annoksia käytettäessä antihypertensiiviset ja hemodynaamiset vaikutukset jatkuvat vähintään 24 tunnin ajan.

Essentiaalisessa hypertensiossa verenpaineen alenemiseen liittyy tavallisesti ääreisvaltimoiden vastuksen väheneminen ja sydämen minuuttitilavuuden lisääntyminen, ilman että syke juurikaan muuttuu. Enalapriili saa tavallisesti aikaan munuaisten verenvirtauksen lisääntymisen; glomerulusfiltraatio ei juurikaan muutu. Natriumia tai vettä ei hoidossa tavallisesti kerry elimistöön. Potilailla, joilla se oli alentunut, glomerulusten suodatusnopeus tavallisesti kasvoi.

Lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui munuaistautia sairastavia diabeetikkoja ja ei-diabeetikkoja, enalapriili vähensi albuminuriaa, virtsaan erittyvän IgG:n määrää ja virtsan

kokonaisproteiinipitoisuutta. Kun enalapriilia käytetään yhdessä tiatsididiureettien kanssa, verenpainetta alentava vaikutus on vähintään additiivinen. Enalapriili saattaa lieventää tiatsidien aiheuttamaa hypokalemiata tai kokonaan estää sen.

Suun kautta tai injektiona annettu enalapriili vähensi ääreisvastusta ja alensi verenpainetta sydämen vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa, joita hoidettiin digitaalisella ja diureeteilla. Sydämen minuuttitilavuus lisääntyi ja syke (joka sydämen vajaatoiminnassa on tavallisesti koholla) aleni. Lisäksi keuhkokapillaarien kiilapaine aleni, ja NYHA (New York Heart Association) -kriteerien mukainen rasituksensieto parani ja sydämen vajaatoiminta lieveni. Nämä vaikutukset jatkuivat pitkäaikaishoidossa. Lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa enalapriili hidasti sydämen laajentuman ja hypertrofian sekä vajaatoiminnan etenemistä, mikä näkyi vasemman kammion loppudistolisen ja loppusystolisen tilavuuden pienenemisenä ja ejektiofraktion paranemisenä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (SOLVD Prevention Trial) tutkittiin potilaita, joilla oli oireeton vasemman kammion toimintahäiriö (LVEF < 35 %). 4228 potilasta satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (n=2117) tai enalapriilia (n=2111). Sydämen vajaatoimintatapauksia ja kuolemantapauksia oli plaseboryhmässä 818 (38,6 %) ja enalapriiliryhmässä 630 (29,8 %) (riskin vähenemä 29 %, 95 % luottamusväli; 21–36 %; p < 0,001). Plaseboryhmästä 518 (24,5 %) ja enalapriiliryhmästä 434 (20,6 %) kuoli tai joutui sairaalaan uuden sydämen vajaatoiminnan kehittymisen tai taustalla olevan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi (riskin vähenemä 20 %; 95 % luottamusväli; 9–30 %; p < 0,001).

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (SOLVD Treatment trial) tutkittiin potilaita, joilla oli oireinen systolisesta toimintahäiriöstä johtuva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio < 35 %). 2569 potilasta, jotka saivat sydämen vajaatoimintaan tavanomaista hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (n=1284) tai enalapriilia (n=1285). Kuolemantapauksia oli plaseboryhmässä 510 (39,7 %) ja enalapriiliryhmässä 452 (35,2 %) (riskin vähenemä 16 %, 95 % luottamusväli, 5–26 %, p < 0,0036). Kardiovaskulaarikuolemia oli plaseboryhmässä 461 ja enalapriiliryhmässä 399 (riskin vähenemä 18 %, 95 % luottamusväli, 6–28 %, p < 0,002), ja tämä johtui lähinnä siitä, että progressiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvien kuolemien määrä väheni (tapauksia plaseboryhmässä 251 ja enalapriiliryhmässä 209, riskin vähenemä 22 %, 95 % luottamusväli, 6–35 %). Potilaita kuoli tai joutui sairaalaan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi aikaisempaa vähemmän (tapauksia plaseboryhmässä 736 ja enalapriiliryhmässä 613, riskin vähenemä 26 %, 95 % luottamusväli, 18–34 %, p < 0,0001). Kaikenkaikkiaan SOLVD-tutkimuksessa enalapriili vähensi vasemman kammion toimintahäiriötä sairastavien potilaiden sydäninfarktiriskeä 23 %, (95 % luottamusväli, 11–34 %; p < 0,001) ja epästabiliista angina pectoriksesta johtuvaa sairaalahoidon tarvetta 20 % (95 % luottamusväli, 9–19 %; p < 0,001).

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 tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 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.

#### Pediatriset potilaat

Käytöstä hypertensiivisten, yli 6-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on niukasti kokemusta. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 110 hypertensiivistä, iältään 6–16-vuotiasta, vähintään 20 kg painavaa lapsipotilasta, joiden glomerulusfiltraatio oli  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , annettiin alle 50 kg painaville potilaille enalapriilia joko 0,625 mg, 2,5 mg tai 20 mg/vrk ja yli 50 kg painaville joko 1,25 mg, 5 mg tai 40 mg/vrk. Kerran vuorokaudessa annettu enalapriili alensi verenpainetta annosvasteisesti. Annosvasteinen verenpainetta alentava vaikutus oli yhdenmukainen kaikissa alaryhmissä (ikä, Tanner-vaihe, sukupuoli, ihonväri). Pienimmät tutkitut annokset 0,625 mg tai 1,25 mg eli keskimäärin 0,02 mg/kg/vrk eivät kuitenkaan näyttäneet alentavan kaikkien potilaiden verenpainetta yhtä tehokkaasti. Suurin tutkittu annos oli 0,58 mg/kg/vrk (enintään 40 mg). Lapsi- ja aikuispotilaiden haittavaikutusprofiilit eivät poikenneet toisistaan.

## **5.2. Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

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

Suun kautta annostellusta enalapriilista suuri osa hydrolysoituu imeytymisen jälkeen nopeasti enalapriilaatiksi, joka on voimakas ACE-estäjä. Enalapriilaatti saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa noin 4 tunnin kuluttua suun kautta otetusta tablettimuotoisesta enalapriiliannoksesta. Peroraalisen enalapriilin toistuvassa käytössä enalapriilaatin efektiivinen kumulatiivinen puoliintumisaika on 11 tuntia. Potilaissa, joiden munuaiset toimivat normaalisti, seerumin vakaan tilan enalapriilipitoisuudet saavutettiin 4 hoitopäivän jälkeen.

#### Jakaantuminen

Enalapriilaatti ei sitoudu plasman proteiineihin yli 60 %:sti missään terapeuttisesti merkitsevässä pitoisuudessa.

#### Biotransformaatio

Enalapriililla ei ole havaittu muuta merkitsevää metaboliareaktiota kuin hydrolysoituminen enalapriilaatiksi.

#### Eliminaatio

Enalapriilaatti erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Pääkomponentit virtsassa ovat enalapriilaatti, jonka osuus on noin 40 % kokonaisannoksesta, sekä muuttumaton enalapriili (noin 20 %).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriili- ja enalapriilaattialtistus on suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vakaassa tilassa enalapriilaatin AUC 5 mg/vrk -annoksen jälkeen oli suunnilleen kaksi kertaa suurempi lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 40–60 ml/min) sairastavilla potilailla kuin potilailla, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinin puhdistuma  $\leq 30 \text{ ml/min}$ ) AUC kasvoi noin kahdeksankertaiseksi. Tämän asteisessa munuaisten vajaatoiminnassa toistuvien enalapriilimaleaattiannosten jälkeen todettu

enalaprilaatin tehollinen puoliintumisaika on pidentynyt ja vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika pitkittynyt (ks. 4.2. Annostus ja antotapa).

Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta dialyysin avulla. Puhdistuma dialyysin avulla on 62 ml/min.

#### Lapset ja nuoret

Toistuvaisannosten farmakokinetiikkaa selvittävään tutkimukseen osallistui 40 hypertensiivistä vähintään 2 kuukauden ja enintään 16 vuoden ikäistä tyttöä ja poikaa, jotka saivat enalapriilimaleaattia 0,07 – 0,14 mg/kg/vrk. Enalapriilaatin farmakokinetiikka lapsissa ei poikennut suuresti aikuisista aiemmin saaduista tuloksista. Näiden tietojen perusteella AUC näyttää suurenevan iän myötä, kun tulokset suhteutetaan ruumiin painoon nähden. Tätä suurenemista ei kuitenkaan havaittu silloin, kun tuloksia suhteutetaan kehon pinta-alaan nähden. Vakaassa tilassa enalapriilaatin kumuloitumisen keskimääräinen tehollinen puoliintumisaika oli 14 tuntia.

#### 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 rintamaidosta 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 kerta-annoksen 5 mg jälkeen yhdeltä naiselta ja 10 mg jälkeen kahdelta naiselta; enalapriilaatin pitoisuuksia ei mitattu.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella enalapriili ei vaikuta rottien hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskäyttäytymiseen, eikä se ole teratogeeninen. Tutkimuksessa, jossa naarasrotille oli annettu lääkettä ennen parittelun alkamista ja lääkitystä jatkettu koko tiineyden ajan, havaittiin poikaskuolleisuuden lisääntyneen imetyksen aikana. Tämä yhdiste läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon. ACE: estäjät ovat lääkeryhmänä sikiötoksisia (aiheuttavat sikiövaurioita ja/tai kuolemia), jos niitä annetaan raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Esigelanoitu tärkkelys  
Kalsiumvetyfosfaatti dihydraatti  
Talkki  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni K29/32  
Natriumvetykarbonaatti

Enalapril Vitabalans 10 mg:  
Rautaoksidi, punainen (E 172)

Enalapril Vitabalans 20 mg:  
Rautaoksidi, keltainen (E 172)  
Rautaoksidi, punainen (E 172)

## **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3. Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4. Säilytys**

Säilytä alle 25 °C

## **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

28, 30, 56, 60, 98, 100 tablettia läpipainopakkauksessa (Al/Al).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Vitabalans Oy  
Varastokatu 8  
13500 Hämeenlinna  
FINLAND  
Tel: +358 (3) 615600  
Fax: +358 (3) 6183130

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

Enalapril Vitabalans 5 mg: 21833  
Enalapril Vitabalans 10 mg: 21834  
Enalapril Vitabalans 20 mg: 21835

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.01.2007  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.1.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**



26.03.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Enalapril Vitabalans 5 mg tabletter  
Enalapril Vitabalans 10 mg tabletter  
Enalapril Vitabalans 20 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg, 10 mg eller 20 mg enalaprilmaleat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Enalapril Vitabalans 5 mg tablett: Tabletterna är vita, runda och platta med brytskåra på ena sidan. Diametern är 8 mm.

Enalapril Vitabalans 10 mg tablett: Tabletterna är rödbruna, runda och platta med brytskåra på ena sidan. Diametern är 8 mm.

Enalapril Vitabalans 20 mg tablett: Tabletterna är ljusorange, runda och platta med brytskåra på ena sidan. Diametern är 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av hypertoni
- Behandling av symptomatisk hjärtsvikt
- Prevention av symptomatisk hjärtsvikt hos patienter med asymptomatisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion <35%), se avsnitt 5.1.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Dosen bör anpassas individuellt enligt patientprofilen och blodtryckssvar (se avsnitt 4.4).

##### Hypertoni

Den initiala dosen är 5 mg till maximalt 20 mg, beroende på graden av hypertoni och patientens tillstånd (se nedan). Enalapril Vitabalans ges en gång dagligen. Vid mild hypertoni är den rekommenderade startdosen 5 till 10 mg. Patienter med ett starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (t.ex. renovaskulär hypertoni, salt- och/eller vätskebrist, hjärtinkompensation eller allvarlig hypertoni) kan få ett kraftigt blodtrycksfall efter den initiala dosen. En startdos om 5 mg eller lägre rekommenderas till sådana patienter, och behandlingen bör inledas under medicinsk övervakning.

Tidigare behandling med höga doser av diuretika kan resultera i uttorkning och risk för hypotoni när behandling med enalapril inleds. En initial dos om 5 mg eller lägre rekommenderas till sådana patienter. Om möjligt bör behandling med diuretika avbrytas 2-3 dagar före behandlingsstart med enalapril. Njurfunktion och serumkalium bör monitoreras.

Den vanliga underhållsdosen är 20 mg dagligen. Den maximala underhållsdosen är 40 mg dagligen.

#### Hjärtsvikt/icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion

Vid behandling av symptomgivande hjärtsvikt används enalapril tillsammans med diuretika och, då det är lämpligt, tillsammans med digitalis eller beta-blockerare. Hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt eller icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion är startdosen Enalapril Vitabalans 2,5 mg, vilken bör ges under noggrann medicinsk övervakning, för att utvärdera den initiala effekten på blodtrycket. Vid avsaknad av, eller efter effektiv behandling av, symptomatisk hypotoni efter inledande behandling med Enalapril Vitabalans vid hjärtsvikt, bör dosen gradvis ökas till den vanliga underhållsdosen 20 mg. Underhållsdosen bör ges som en enkeldos eller uppdelad på två doser, beroende på patientens tolerans. Denna dositering bör utföras under en period om 2 till 4 veckor. Den maximala dosen är 40 mg dagligen, uppdelad på två doser.

Föreslagen dositering av Enalapril Vitabalans hos patienter med hjärtsvikt/icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion:

Vecka	Dos (mg/dag)
Vecka 1	Dag 1 till 3: 2,5 mg/dag* i en enkeldos Dag 4 till 7: 5 mg/dag uppdelat på två doser
Vecka 2	10 mg/dag i en enkeldos eller uppdelat på två doser
Vecka 3 och 4	20 mg/dag i en enkeldos eller uppdelat på två doser

\*Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter som har nedsatt njurfunktion eller som samtidigt behandlas med diuretika (se avsnitt 4.4).

Blodtryck och njurfunktion bör monitoreras noggrant både före och under behandling med enalapril (se avsnitt 4.4), eftersom hypotoni och (mer sällan) efterföljande njursvikt har rapporterats. Hos patienter som behandlas med diuretika, bör dosen om möjligt minskas innan behandling med enalapril inleds. Uppkomst av hypotoni efter den initiala dosen betyder inte att hypotoni återkommer vid kronisk terapi med enalapril och utesluter inte fortsatt användning av läkemedlet. Serumkalium och njurfunktion bör också monitoreras.

#### Dosering vid nedsatt njurfunktion

Generellt sett bör intervallen mellan doserna av enalapril förlängas och/eller dosen minskas.

Kreatininclearance (KrCL) ml/min	Startdos mg/dag
30<KrCL<80 ml/min	5 - 10 mg
10<KrCL<30 ml/min	2,5 mg
KrCL≤10 ml/min	2,5 mg på dialysdagar*

\* Se avsnitt 4.4 – Hemodialyspatienter.

Enalaprilat är dialyserbart. Dosering på dagar utan dialys bör anpassas efter blodtryckssvaret.

#### Användning hos äldre

Dosen bör anpassas till njurfunktionen hos den äldre patienten (se avsnitt 4.4 - Nedsatt njurfunktion).

#### Pediatrisk population

Erfarenheten från kliniska prövningar av användning av enalapril hos hypertensiva barn är begränsad (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2). Till patienter som kan svälja tabletter, bör dosen anpassas individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar. Den rekommenderade initiala dosen är 2,5 mg hos patienter

som väger 20 till <50 kg och 5 mg till patienter som väger  $\geq 50$  kg. Enalapril ges en gång dagligen. Dosen bör anpassas enligt patientens behov till maximalt 20 mg dagligen till patienter som väger 20 till <50 kg och 40 mg till patienter som väger  $\geq 50$  kg (se avsnitt 4.4).

Enalapril rekommenderas inte till nyfödda och till barn med glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eftersom inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Administreringsväg: Oral användning.

Absorptionen av Enalapril Vitabalans påverkas inte av föda.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon annan ACE-hämmare.
- Anamnes på angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5)
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Enalapril Vitabalans och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Symptomatisk hypotoni

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får enalapril är det mer troligt att symptomatisk hypotoni uppkommer om patienten har blivit uttorkad, t.ex. av diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion, har symptomatisk hypotoni observerats. Denna uppstår mest sannolikt hos patienter med mer allvarliga former av hjärtsvikt, som visar sig i användning av höga doser av loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under medicinsk övervakning, och patienten bör följas noggrant närhelst dosen av enalapril och/eller diuretika ändras. Liknande försiktighetsmått kan vara befogade för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

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

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

#### Aorta- eller mitralisklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

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

### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bör den initiala dosen av enalapril anpassas efter kreatininclearance (se avsnitt 4.2) och fortsatt dosering efter patientens svar på behandlingen. Rutinmässig kontroll av kalium och kreatinin är en del av den normala medicinska behandlingen av dessa patienter.

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om den upptäcks snabbt och behandlas korrekt, är njursvikt i samband med enalaprilbehandling vanligtvis reversibel.

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom, har utvecklat ökning av blodurea och serumkreatinin när enalapril givits samtidigt med ett diuretikum. Dosminskning av enalapril och/eller utsättning av diuretikum kan bli nödvändig. Eventuell förekomst av underliggande njurartärstenos skall beaktas (se avsnitt 4.4 - Renovaskulär hypertoni).

### Renovaskulär hypertoni

En ökad risk för hypotoni och njurinsufficiens föreligger när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensam fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Förlust av njurfunktion kan ske med endast små förändringar av serumkreatinin. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning, med låga doser, försiktig titrering och övervakning av njurfunktion.

### Njurtransplantation

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

### Leversvikt

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

### Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplicerande faktorer uppkommer sällan neutropeni. Enalapril bör användas med extrem försiktighet hos patienter med kollagen vaskulär sjukdom, immunosuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om tidigare nedsatt njurfunktion föreligger. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril används till sådana patienter, bör halten av vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

### Överkänslighet/angioneurotiskt ödem

Angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare. Detta kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska enalapril genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att fullständig tillbakagång av symptomen ska kunna säkerställas innan patienten skrivs ut. Även för patienter utan andnöd och där svullnaden är begränsad till tungan, kan förlängd observationsperiod behövas, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall på grund av angioödem som involverar struphuvudet eller tungan rapporterats. Det är troligt att patienter hos vilka tungan, stämbanden eller struphuvudet involveras får luftvägsobstruktion, speciellt om de tidigare genomgått luftvägsskirurgi. När tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade, finns risk för luftvägshinder. Adekvat terapi, som kan inkludera subkutan

adrenalinlösning 1:1000 (0,3 till 0,5 ml), och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten skall genast vidtas.

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av enalapril. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

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

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke svarta.

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

#### Anafylaktoida reaktioner vid hyposensibilisering med geting- eller bigift

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

#### Anafylaktoida reaktioner vid LDL-aferes

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

#### Hemodialyspatienter

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla membran (t.ex. AN 69®) och samtidigt behandlades med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller ett antihypertensivt medel från en annan läkemedelsklass.

#### Hypoglykemi

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som inleder behandling med en ACE-hämmare, bör uppmanas att noggrant kontrollera hypoglykemi, speciellt under den första månaden med kombinerad behandling. (Se avsnitt 4.5)

#### Hosta

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

#### Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar bildningen av angiotensin II sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning hos patienter som genomgår större operationer eller ges anestesi med medel som framkallar hypotoni. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism, kan den korrigeras genom volymexpansion.

#### Hyperkalemi

Ökningar av serumkalium har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar: patienter med njurinsufficiens, nedsättning av njurfunktionen, ålder (>70 år), diabetes mellitus, interkurrenta

tillstånd, speciellt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium, eller patienter som tar andra läkemedel som associeras med ökning av serumkalium (t.ex. heparin). Användning av kaliumsupplement, kaliumsparande diuretika eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan leda till en påtaglig ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga och ibland fatala arytmier. Om samtidig användning av enalapril och något av ovan nämnda medel anses lämpligt, ska de användas med försiktighet och med frekvent kontroll av serumkalium. (Se avsnitt 4.5).

#### Serumkalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptor-blockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

#### Litium

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

#### Pediatrisk population

Erfarenheten av effekt och säkerhet hos hypertensiva barn >6 år gamla är begränsad. För övriga indikationer finns ingen erfarenhet. Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn över 2 månader (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2). Enalapril rekommenderas inte till barn för andra indikationer än hypertoni.

Enalapril rekommenderas inte till nyfödda och till barn med en glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eftersom inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.2).

#### Graviditet

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

#### Etniska skillnader

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

#### 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.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

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

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

### Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

ACE-hämmare minskar diuretikainducerad kaliumförlust. Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med enalapril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iaktas när enalapril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av enalapril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

### Ciklosporin

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

### Heparin

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

### Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist och leda till en ökad risk för hypotoni vid behandlingsstart med enalapril (se avsnitt 4.4). De hypotensiva effekterna kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller ökat saltintag eller genom att enalaprilbehandlingen inleds med låga doser (se avsnitt 4.2).

### Andra blodtryckssänkande medel

Samtidig användning av dessa medel kan förstärka de hypotensiva effekterna av enalapril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra vasodilaterare, kan sänka blodtrycket ytterligare.

### Litium

Reversibla ökning av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan ytterligare öka nivåerna av litium och öka risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare. Användning av enalapril tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras (se avsnitt 4.4).

### Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

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

### Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

Kronisk administrering av NSAID kan reducera den antihypertensiva effekten av en ACE-hämmare.

NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis



reversibla. Akut njursvikt kan förekomma i sällsynta fall, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre och uttorkade patienter med diuretikabehandling). Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

#### Guld

Vasomotoriska reaktioner (symtom innefattar ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med guld i injektionsform (natriumaurotiomalat) samtidigt med en ACE-hämmare, inklusive enalapril.

#### Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

#### Antidiabetika

Epidemiologiska studier antyder att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, perorala hypoglykemiska medel) kan ge en ökad blodglukossänkande effekt och därmed risk för hypoglykemi. Detta fenomen tycktes vara mer sannolikt förekommande under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion. (Se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

#### Acetylsalicylsyra, trombolytika och $\beta$ -blockerare

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

#### Allopurinol, immunosuppressiva medel och prokainamid

Samtidig användning med ACE-hämmare ökar risken av leukopeni.

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

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

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

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

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

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

#### Amning

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Enalapril Vitabalans har mindre effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid bilkörning eller handhavande av maskiner bör man beakta att yrsel eller trötthet kan förekomma.

#### **4.8 Biverkningar**

Frekvensklassificering av biverkningar är 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)

Biverkningar som rapporterats för enalapril inkluderar:

##### Blodet och lymfsystemet:

mindre vanliga:	anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)
sällsynta:	neutropeni, sänkning av hemoglobin, sänkning av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar

##### Endokrina systemet:

okänd frekvens:	tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
-----------------	---

##### Metabolism och nutrition:

mindre vanliga:	hypoglykemi (se avsnitt 4.4)
-----------------	------------------------------

##### Psykiska störningar:

vanliga:	depression
mindre vanliga:	förvirring, insomni, nervositet
sällsynta:	drömstörningar, sömnstörningar

##### Centrala och perifera nervsystemet:

vanliga:	huvudvärk
mindre vanliga:	somnolens, parestesi, vertigo

##### Ögon:

mycket vanliga:	dimsyn
-----------------	--------

### Hjärtat:

vanliga: bröstsmärta, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi  
mindre vanliga: palpitationer, hjärtinfarkt\*

### Blodkärl:

mycket vanliga: yrsel  
vanliga: hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni), synkope  
mindre vanliga: ortostatisk hypotoni, cerebrovaskulär händelse\* möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)  
sällsynta: Raynauds fenomen

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

mycket vanliga: hosta  
vanliga: dyspné  
mindre vanliga: rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma  
sällsynta: lunginfiltrat, rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni

### Magtarmkanalen:

mycket vanliga: illamående  
vanliga: diarré, magsmärta, smakförändring  
mindre vanliga: ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår  
sällsynta: stomatit/aftösa sår, glossit  
mycket sällsynta: intestinallyt angioödem

### Lever- och gallvägar:

sällsynta: leversvikt, hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, hepatit inklusive nekros, kolestas (inklusive gulsot)

### Hud och subkutan vävnad:

vanliga: utslag, överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)  
mindre vanliga: diafores, pruritus, urtikaria, alopeci  
sällsynta: erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, pemfigus, erythrodermi

Ett symptomkomplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symptom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, förhöjda ANA-titrar, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet och andra dermatologiska yttringar kan förekomma.

### Njurar och urinvägar:

mindre vanliga: renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri  
sällsynta: oliguri

### Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

mindre vanliga: impotens  
sällsynta: gynekomasti

### Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

mycket vanliga: svaghet  
vanliga: trötthet  
mindre vanliga: muskelkramper, flush, tinnitus, sjukdomskänsla, feber

### Undersökningar:

vanliga:	hyperkalemi, öknningar av serumkreatinin
mindre vanliga:	ökningar av blodurea, hyponatremi
sällsynta:	förhöjda leverenzymmer, förhöjt serumbilirubin

\*Incidenstalen var jämförbara med de för placebo- och aktiv kontroll grupp i de kliniska prövningarna.

#### 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 via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Begränsade data är tillgängliga avseende överdosering av enalapril hos människa. De mest framträdande effekterna som hittills rapporterats vid överdosering är uttalad hypotoni, som uppkommer cirka sex timmar efter intag av tabletter, samtidigt med blockad av renin-angiotensin-systemet och stupor. Symptom som associeras med överdosering av ACE-hämmare inkluderar cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumenalaprilat-nivåer 100 och 200 gånger högre än normalt efter terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalapril.

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare. ATC-kod: C09AA02.

Enalapril Vitabalans är maleatsaltet av enalapril, ett derivat av två aminosyror, L-alanin och L-prolin. Angiotensin converting enzyme (ACE) är ett peptidyldipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Hämning av ACE leder till minskad mängd angiotensin II i plasma, vilket i sin tur leder till ökad reninaktivitet i plasma (på grund av avlägsnad negativ återkoppling på reninfrisättningen) och minskad aldosteronutsöndring.

ACE är identiskt med kininas II. Därför kan enalaprilat också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodepressorpeptid, men betydelsen av detta för de terapeutiska effekterna av Enalapril Vitabalans återstår att klargöra.

#### Verkningsmekanism

Trots att mekanismen genom vilken enalapril sänker blodtrycket antas primärt vara hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, är enalapril antihypertensivt även hos patienter med lågreninhypertoni.

#### Farmakodynamisk effekt

Administrering av enalapril till patienter med hypertoni resulterar i en sänkning av blodtrycket både i liggande och stående ställning utan att hjärtfrekvensen ökar signifikant.

Symptomatisk postural hypotoni är ovanlig. Hos vissa patienter kan flera veckors behandling krävas för att optimal blodtryckssänkning skall erhållas. Abrupt utsättning av enalapril har inte satts i samband med en snabb stegring av blodtrycket.

Effektiv hämning av ACE-aktivitet erhålls vanligtvis 2 till 4 timmar efter oral administrering av en engångsdos av enalapril. En begynnande sänkning av blodtrycket ses vanligtvis efter en timme och maximal sänkning 4 till 6 timmar efter administrering. Effektens varaktighet är dosberoende, men vid rekommenderade doser har antihypertensiva och hemodynamiska effekter visats kvarstå under minst 24 timmar.

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni, åtföljdes blodtryckssänkningen av minskad perifer arteriell resistens, ökad hjärtminutvolym och en liten eller ingen förändring av hjärtfrekvensen. Efter administrering av enalapril ökade blodflödet i njurarna, men den glomerulära filtrationshastigheten var oförändrad. Det fanns inga tecken på natrium- eller vätskeretention. Hos patienter med låg GFR före behandlingen ökade dock vanligtvis filtrationshastigheten.

I korttidsstudier på patienter med njursjukdom med och utan diabetes, sågs minskningar av albuminuri, utsöndring av IgG i urinen och total proteinmängd i urinen efter administrering av enalapril. När enalapril gavs tillsammans med diuretika av tiazidtyp var den blodtryckssänkande effekten av enalapril åtminstone additiv. Enalapril kan minska eller förhindra uppkomsten av tiazidinducerad hypokalemi.

Hos patienter med hjärtsvikt, som behandlades med digitalis och diuretika, förknippades behandling med oralt eller injicerat enalapril med minskningar av perifert motstånd och blodtryck. Hjärtminutvolymen ökade medan hjärtfrekvensen (vanligtvis förhöjd hos patienter med hjärtsvikt) minskade. Kapillärtrycket i lungorna minskade också. Uthålligheten vid ansträngning och svårighetsgraden av hjärtsvikten, enligt de kriterier som faststälts av New York Heart Association, förbättrades. Dessa effekter kvarstod vid kronisk behandling. Hos patienter med mild till måttlig hjärtsvikt fördröjde enalapril den progressiva hjärtdilateringen/-förstoringen och hjärtsvikten. Detta mättes som minskade slutdiastoliska och systoliska volymer i vänsterkammaren och förbättrad ejektionsfraktion.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenter-studie (SOLVD Prevention Trial) studerades en population med icke-symptomatisk vänsterkammardysfunktion (VKEF < 35 %). 4228 patienter randomiserades till antingen placebo (n=2117) eller enalapril (n=2111). I placebogruppen hade 818 patienter hjärtsvikt eller dog (38,6 %) jämfört med 630 i enalaprilgruppen (29,8 %) (riskreduktion: 29 %; 95 % konfidensintervall; 21 – 36 %; p<0,001). 518 patienter i placebogruppen (24,5 %) och 434 i enalaprilgruppen (20,6 %) dog eller blev inlagda på sjukhus pga. nytillkommen eller förvärrad hjärtsvikt (riskreduktion 20 %; 95 % konfidensintervall; 9 – 30 %; p<0,001).

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenter-studie (SOLVD Treatment Trial) studerades en population med symptomatisk kronisk hjärtsvikt pga. systolisk dysfunktion (VKEF < 35 %). 2569 patienter som fick standardbehandling för hjärtsvikt randomiserades till antingen placebo (n=1284) eller enalapril (n=1285). I placebogruppen dog 510 patienter (39,7 %) jämfört med 452 i enalaprilgruppen (35,2 %) (riskreduktion: 16 %; 95 % konfidensintervall; 5 – 26 %; p<0,0036). I placebogruppen inträffade 461 kardiovaskulära dödsfall jämfört med 399 i enalaprilgruppen

(riskreduktion: 18 %; 95 % konfidensintervall; 6 – 28 %;  $p < 0,002$ ), huvudsakligen beroende på en minskning av antalet dödsfall relaterade till avancerad hjärtsvikt (251 i placebogrupper mot 209 i enalaprilgruppen, riskreduktion 22 %; 95 % konfidensintervall; 6 – 35 %). Färre patienter dog eller blev inlagda på sjukhus pga. förvärrad hjärtsvikt (736 i placebogrupper och 613 i enalaprilgruppen; riskreduktion 26 %; 95 % konfidensintervall; 18 – 34 %;  $p < 0,0001$ ). Överlag i SOLVD-studien minskade enalapril risken för hjärtinfarkt med 23 % (95 % konfidensintervall; 11 – 34 %;  $p < 0,001$ ) och risken för sjukhusinläggning pga. instabil angina pectoris med 20 % (95 % konfidensintervall; 9 – 29 %;  $p < 0,001$ ) hos patienter med vänsterkammardysfunktion.

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

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

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

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

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

### Pediatrisk population

Erfarenheten av användning hos hypertensiva barn >6 år är begränsad. I en klinisk studie med 110 hypertensiva barn 6 till 16 år gamla med en kroppsvikt  $\geq 20$  kg och en glomerulär filtrationshastighet  $>30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, fick patienter som vägde  $<50$  kg antingen 0,625, 2,5 eller 20 mg enalapril dagligen och patienter som vägde  $\geq 50$  kg fick antingen 1,25, 5 eller 40 mg enalapril dagligen. Behandling med enalapril en gång dagligen sänkte blodtryckets dalvärde på ett dosberoende sätt. Den dosberoende antihypertensiva effekten av enalapril var genomgående i alla subgrupper (ålder, Tannerstadium, kön, etnisk härkomst). De lägsta doserna som studerades, 0,625 mg och 1,25 mg, vilka motsvarade i genomsnitt 0,02 mg/kg en gång dagligen, verkade dock inte ge stabil antihypertensiv effekt. Den maximala dosen som studerades var 0,58 mg/kg (upp till 40 mg) en gång dagligen. Biverkningsprofilen för barn skilde sig inte från den som setts hos vuxna patienter.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

### Absorption

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

Efter absorption hydrolyseras enalapril snabbt och i stor omfattning till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal serumkoncentration av enalaprilat uppnås cirka 4 timmar efter en oral dos av enalapril. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat efter upprepade doser av oralt enalapril är 11 timmar. Hos försökspersoner med normal njurfunktion uppnåddes steady-statekoncentrationer av enalaprilat efter 4 dagars behandling.

### Distribution

Bindningen av enalapril till humana plasmaproteiner överstiger inte 60 % inom det koncentrationsområde som är terapeutiskt relevant.

### Metabolism

Förutom omvandlingen till enalaprilat sker ingen signifikant metabolism av enalapril.

### Elimination

Enalaprilat utsöndras huvudsakligen via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat (cirka 40 % av dosen) och intakt enalapril (cirka 20 %).

### Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med mild till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 40-60 ml/min) var AUC (area under the curve) för enalaprilat vid steady state cirka två gånger högre än hos patienter med normal njurfunktion efter administrering av 5 mg en gång dagligen. Vid allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) ökade AUC cirka åtta gånger. Den effektiva halveringstiden efter multipla doser av enalaprilmaleat förlängs vid denna nivå av njurinsufficiens och tiden till steady state försenas (se avsnitt 4.2).

Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

### Barn och ungdomar

En farmakokinetisk studie med upprepade administrering utfördes på 40 pojkar och flickor med hypertoni i åldrarna 2 månader till 16 år efter daglig peroral administrering av 0,07 till 0,14 mg enalaprilmaleat per kg. Det fanns inga större skillnader i farmakokinetiken för enalaprilat hos barn jämfört med historiska data för vuxna. Resultaten antyder en ökning av AUC (normaliserad till dos per kroppsvikt) med ökande ålder, men en ökning av AUC ses dock inte när data normaliseras med avseende på kroppsyta. Vid steady state var den genomsnittliga effektiva halveringstiden för eliminering av enalaprilat 14 timmar.

### Amning

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor tyder inte på någon negativ effekt på fertilitet och inte på någon teratogenicitet. I en studie där honråttor doserades före parning och under havandeskapet förekom en ökad incidens av dödsfall hos råttvalpar under amning. Substansen passerar placenta och utsöndras i modersmjölk. Läkemedelsklassen ACE-hämmare har visats vara fosterskadande (orsakar skada och/eller fosterdöd) när de ges under den andra eller tredje trimestern.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Pregelatiniserad stärkelse  
Kalciumvätefosfatdihydrat  
Talk  
Magnesiumstearat  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidone K-29/32  
Natriumvätekarbonat

Enalapril Vitabalans 10 mg:  
Järnoxid, röd (E 172)

Enalapril Vitabalans 20 mg:  
Järnoxid, röd (E 172)  
Järnoxid, gul (E 172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

28, 30, 56, 60, 98, 100 tabletter i blister (Al/Al).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Vitabalans Oy  
Varastokatu 8  
13500 Hämeenlinna  
FINLAND  
Tel: +358 (3) 615600  
Fax: +358 (3) 6183130



## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Enalapril Vitabalans 5 mg: 21833

Enalapril Vitabalans 10 mg: 21834

Enalapril Vitabalans 20 mg: 21835

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13.01.2007

Datum för den senaste förnyelsen: 13.1.2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.03.2021