

Enalapril Comp STADA®

R F

STADA Nordic

Tablett 20 mg/6 mg

(Ljusblå, runda, odragerade, bikonvexa tabletter.)

ACE-hämmare och diuretika

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Enalapril

Hydroklortiazid

ATC-kod:

C09BA02

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-06-09.

Indikationer

Essentiell hypertoni som inte kan behandlas med enbart en ACE-hämmare.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min).
- Anuri.
- Anamnes på angioödem associerat med tidigare behandling med en ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioneurotiskt ödem.
- Överkänslighet mot sulfonamid-derivat.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet).
- Allvarlig leverinsufficiens.
- Samtidig användning av Enalapril Comp Stada och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan på grund av ökad risk för angioödem. Behandling med Enalapril Comp Stada får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan, en produkt som innehåller neprilysinhämmare (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Dosering

Dosering

Rekommenderad dos är 1 tablett dagligen.

Diuretikabehandlade patienter

Symtomatisk hypotension kan uppstå efter en initialdos av Enalapril Comp Stada. Detta är vanligare hos patienter som har volym- eller saltbrist som ett resultat av tidigare diuretisk terapi.

Diuretikabehandlingen bör avslutas 2–3 dagar före insättande av Enalapril Comp Stada (se avsnitt Interaktioner).

Nedsatt njurfunktion

Eftersom startdosen enalapril för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance >30 ml/min till <80 ml/min) är 5 – 10 mg, rekommenderas inte Enalapril Comp Stada som initialterapi för dessa patienter. (Se avsnitt Varningar och försiktighet).

Enalapril Comp Stada är kontraindicerat för patienter som har ett kreatininclearance ≤ 30 ml/min.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning

Varningar och försiktighet

Enalaprilmaleat hydroklortiazid

Hypotension och elektrolytvätskerubbningar

Symtomatisk hypotension ses sällan hos patienter med okomplicerad hypertoni. Hos hypertensiva patienter som får Enalapril Comp Stada, uppträder hypotension mer troligt om patienten har varit uttorkad t.ex. på grund av diuretikabehandling, saltrestriktion i dieten, diarré eller kräkningar (se avsnitt Interaktioner och Biverkningar). Regelbunden bestämning av serumelektrolyter bör göras vid lämpliga intervall hos dessa patienter.

Särskild uppmärksamhet ska ges till patienter med ischemisk kardiovaskulär sjukdom hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan resultera i en hjärtinfarkt eller stroke. Hos hypertonipatienter med hjärtsvikt, med eller utan associerad njurinsufficiens har symtomatisk hypotension observerats.

Om blodtrycksfall uppträder skall patienten placeras i liggande ställning och, om det krävs, ges intravenös tillförsel av koksaltlösning. Ett övergående blodtrycksfall är ingen kontraindikation för fortsatt behandling, utan denna kan ges utan problem när blodtrycket har ökat efter volymexpansionen.

Nedsatt njurfunktion

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

Vissa hypertoni-patienter utan känd tidigare njursjukdom har utvecklat förhöjt blodurea och kreatinin när enalapril har getts samtidigt med diuretika (se Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion). Om detta uppträder ska behandlingen med Enalapril Comp Stada avbrytas.

Situationen bör medföra misstanke om underliggande njurartärstenos (se Enalaprilmaleat, Renovaskulär hypertoni).

Hyperkalemi

Kombinationen enalapril och en lågdos diuretika kan inte utesluta risken för att hyperkalemi ska uppstå (se Enalaprilmaleat, Hyperkalemi).

Litium

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

Laktos

Enalapril Comp Stada tabletter innehåller mindre än 200 mg laktos per tablett. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller upp mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. i huvudsak "natriumfritt".

Enalaprilmaleat

Aortastenos/hypertrof kardiomyopati

Som med alla vasodilaterare bör ACE-hämmare användas med försiktighet till patienter med obstruktion i utflödet från vänster kammare och undvikas i fall av kardiogen chock och hemodynamiskt signifikant obstruktion.

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har rapporterats i samband med enalaprilbehandling, i huvudsak hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom inkluderande njurartärstenos. Om njursvikten diagnostiseras direkt och behandlas adekvat är njursvikt associerad med enalapril företrädesvis reversibel (se avsnitt Dosering och Enalaprilmaleat-Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion).

Renovaskulär hypertension

Patienter med dubbelsidig njurartärstenos eller arteriostenos med endast en fungerande njure löper ökad risk för blodtrycksfall och njurinsufficiens vid behandling med ACE-hämmare. Njurfunktionen kan reduceras, trots endast små ändringar i serumkreatinin. Hos dessa patienter skall terapin inledas under noggrann medicinsk kontroll och övervakning av njurfunktionen.

Njurtransplantation

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

Hemodialyspatienter

Användning av enalapril är inte indicerat hos patienter som behöver dialys vid njursvikt. Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialysbehandlats med hög-permeabla membran (t.ex. AN69[®]) och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör det övervägas att använda en annan typ av dialysmembran eller en annan klass av antihypertensivt läkemedel.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som startar med kolestatisk gulsot eller hepatit och utvecklas vidare till fulminant levernekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får enalapril och som utvecklar gulsot eller kraftigt förhöjda leverenzymmer bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och erhålla lämplig medicinsk uppföljning (se Hydroklortiazid, Leversjukdom).

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som fått ACE-hämmare. Risken för neutropeni är liten hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplikationer. Enalapril bör användas med extrem försiktighet till patienter med kollagen vaskulär sjukdom, immunsuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid eller som har en kombination av dessa komplicerande faktorer. Detta gäller särskilt för patienter med nedsatt njurfunktion. Vissa av dessa patienter utvecklar allvarliga infektioner som i vissa fall inte har svarat på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril används till dessa patienter rekommenderas regelbundna mätningar av vita blodkroppar, och patienten skall instrueras om att rapportera varje tecken på infektion.

Hyperkalemi

Förhöjningar av serumkalium har observerats hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion, ålder (>70 år), diabetes mellitus, samtida händelser – särskilt dehydrering, akut hjärtinsufficiens, metabol acidosis och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos

patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt Interaktioner).
Hyperkalemi kan ge allvarliga, ibland dödliga, arytmier.

Hypoglykemi

Diabetespatienter som behandlas med orala antidiabetika eller insulin och som påbörjar en behandling med ACE-hämmare ska instrueras att noggrant kontrollera för hypoglykemi, särskilt under den första månaden med kombinerad användning (se Hydroklortiazid, Metabola och endokrina effekter i detta avsnitt och Interaktioner).

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare inklusive enalaprilmaleat. Detta kan uppträda när som helst under behandlingen. I sådana fall skall enalapril sättas ut genast och lämplig behandling och övervakning inledas, för att säkerställa att symtomen har upphört helt innan patienten skrivs ut. Även i de fall där svullnaden endast är begränsad till tungan, utan andningspåverkan, kan patienten behöva förlängd observation då behandling med antihistaminer och kortikosteroider inte alltid är tillräckligt.

I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats på grund av angioödem i samband med strupödem eller tungödem. Patienter med påverkan på tunga, glottis eller struphuvud kommer troligtvis att uppleva luftvägsobstruktion, särskilt de med en anamnes med luftvägsskirurgi. Där det är påverkan av tunga, glottis eller struphuvud, som sannolikt ger luftvägsobstruktion, ska lämplig behandling, som kan innefatta subkutan adrenalininjektion 1:1000

(0,3 ml till 0,5 ml) och/eller insatser för att säkerställa fria luftvägar, sätts in omgående.

Färgade patienter som tar ACE-hämmare har en högre incidens av angioödem än icke mörkhyade patienter. Det verkar dock som om mörkhyade patienter generellt har en förhöjd risk för angioödem.

Patienter med angioödem i anamnesen, icke relaterat till ACE-hämmare, kan löpa en ökad risk för angioödem under behandling med ACE-hämmare (se också avsnitt Kontraindikationer).

Patienter som samtidigt får behandling med ACE-hämmare och neprilysinhämmare (t.ex. sakubitril, racekadotril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt Interaktioner). Kombinationen av enalapril med sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem (se avsnitt Kontraindikationer). Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av enalapril. Om behandlingen med sakubitril/valsartan avbryts, får behandlingen med enalapril inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

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 Interaktioner). Försiktighet bör iakttas när behandling med

racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktoida reaktioner under hyposensibilisering

Patienter som får ACE-hämmare under pågående hyposensibilisering med insektsgift (t.ex. bi- eller getinggift) kan i sällsynta fall utveckla livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att tillfälligt sätta ut behandlingen med ACE-hämmare före varje hyposensibilisering.

Anafylaktoida reaktioner under LDL-aferes

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare under lågdensitetslipoprotein (LDL)-aferes med dextransulfat fått livshotande anafylaktiska reaktioner.

Dessa reaktioner undveks genom att tillfälligt sätta ut behandlingen med ACE-hämmare innan varje aferes.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan är vanligen icke-produktiv och ihållande och försvinner efter avbruten behandling.

Hosta orsakad av ACE-hämmare bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar angiotensin II-bildning och försämrar förmågan hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller anestesi med substanser som ger hypotension, att kompensera via renin-angiotensinsystemet. Hypotension som uppkommer på grund

av denna mekanism kan korrigeras med volymexpansion (se avsnitt Interaktioner).

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare skall inte påbörjas under graviditet. Såvida inte behandling med ACE-hämmare är absolut nödvändig skall i möjligaste mån byte till alternativt hypertoniläkemedel göras hos patienter som planerar graviditet, och då till ett läkemedel med känd säkerhetsprofil under graviditet. Om patienten blir gravid skall behandlingen avbrytas genast och, om relevant, skall behandling med ett alternativt läkemedel inledas (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet).

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare förefaller enalapril sänka blodtrycket mindre effektivt hos färgade patienter än hos andra etniska grupper, möjligen beroende på en högre prevalens av låg renin-aktivitet i den mörkhyade, hypertensiva populationen.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (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 Interaktioner och Farmakodynamik).

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.

Hydroklortiazid

Nedsatt njurfunktion

Tiazider är möjligen inte lämpliga diuretika hos patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva vid kreatininclearance på 30 ml/min eller lägre (dvs. måttlig eller svår njursvikt) (se avsnitt Dosering och Enalaprilmaleat-hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion).

Leversjukdom

Tiazider skall användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan framkalla leverkoma (se Enalaprilmaleat, Leversvikt).

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika inklusive insulin kan vara nödvändig (se Enalaprilmaleat, Hypoglykemi).

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

Tiazidbehandling har satts i samband med hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Denna effekt på hyperurikemi verkar vara

dosrelaterad och är inte kliniskt signifikant vid en dos om 6 mg hydroklortiazid i detta läkemedel. Enalapril kan också öka urinsyran i urinen och därmed försvaga den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

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

Tiazider (inklusive hydroklortiazid) kan orsaka vätske- eller elektrolytrubbningar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningssignaler för vätske- och elektrolytrubbningar är muntorrhet, törst, svaghet, letargi, somnolens, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, muskelsvaghet, lågt blodtryck, stora urinmängder, takykardi och gastrointestinal störning såsom illamående och kräkning.

Hypokalemi kan utvecklas under användning av tiaziddiuretika, men samtidig terapi med enalapril kan minska diuretikaframkallad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst för patienter med levercirros, snabb urinutsöndring, otillräckligt intag av elektrolyter via födan och hos patienter som får en kombinerad terapi med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt Interaktioner).

Vid varm väderlek kan hyponatremi uppträda hos patienter med ödem. Kloridförlusten är vanligtvis mild och kräver i de flesta fall ingen behandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka en intermittent och lätt stegring av serumkalcium, även vid frånvaro av kända störningar i kalciummetabolismen. Markerad hyperkalcemi kan vara ett tecken på en latent

hyperparathyroidism. Tiazider bör sättas ut, innan funktionstester av paratyroidea utförs.

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

Ögonsjukdomar

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom: Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtom omfattar akut insättande försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom timmar till veckor efter påbörjad behandling. Obehandlat trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Primär behandling består av utsättande av läkemedlet så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för akut trångvinkelglaukom kan vara tidigare behandling med sulfonamider eller penicillinallergi.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner kan uppträda hos patienter som får tiazidbehandling, med eller utan allergi eller bronkialastma i anamnesen. Försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus har rapporterats vid användning av tiazider.

Icke-melanom hudcancer: En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska

nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av hydroklorotiazid kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

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

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Enalapril Comp Stada sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Interaktioner

Enalaprilmaleat-Hydroklortiazid

Andra blodtryckssänkande läkemedel

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

Litium

Reversibla förhöjningar i serum-litiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning med ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan ytterligare öka litiumnivåerna och öka risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare.

Användning av Enalapril Comp Stada tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen bedöms nödvändig ska noggrann monitorering av serumlitiumnivåerna utföras (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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

Samtidig administrering av NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och angiotensin II-antagonister eller ACE-hämmare utövar en additiv effekt på ökningen i serumkalium och kan ge en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. I sällsynta fall kan akut njursvikt uppkomma, särskilt hos patienter med

nedsatt njurfunktion (såsom äldre eller patienter som är dehydrerade, inklusive dem på diuretikabehandling). Kombinationen bör därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Enalaprilmaleat

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

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium.

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med enalapril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iakttas när enalapril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av enalapril med ovan

nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad 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)

Föregående behandling med höga doser diuretika kan resultera i vätskebrist och risk för hypotension när enalaprilbehandling inleds (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet). Den blodtryckssänkande effekten kan minskas antingen genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom ökat volym- eller saltintag.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Samtidig behandling med vissa anestetika, tricykliska antidepressiva och antipsykotika kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier tyder på att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, orala hypoglykemika) kan orsaka ökad blodglukossänkning med risk för hypoglykemi. Detta är vanligast under de första veckorna med kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Alkohol

Alkohol ökar den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika och betablockerare

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

Guld

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

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

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 Varningar och försiktighet).

Neprilysin-hämmare

Patienter som samtidigt får behandling med ACE-hämmare och neprilysinhämmare (t.ex. sakubitril, racekadotril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt Varningar och försiktighet). Samtidig

användning av enalapril och sakubitril/valsartan är kontraindicerad, eftersom den samtidiga hämningen av neprilysin och ACE kan öka risken för angioödem. enalapril. Behandling med enalapril får inte inledas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Hydroklortiazid

Icke-depolariserande muskelrelaxantia

Tiazider kan öka svaret på tubokurarin.

Alkohol, barbiturater eller opioidanalgetika

Förstärkt ortostatisk hypotension kan uppträda.

Antidiabetika (orala och insulin)

Dosjustering av antidiabetika kan bli nödvändigt (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Kolestyramin och kolestipol

Absorption av hydroklortiazid är försämrad i närvaro av anjonbytesresiner.

Sulfonamiddiuretika skall tas åtminstone 1 timme före eller 4-6 timmar efter dessa läkemedel. Enstaka doser av kolestyramin och kolestipol binder hydroklortiazid och minskar dess absorption från mag-tarmkanalen med upp till 85 % respektive 43 %.

Förlängning av QT-intervallet (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Ökad risk för att utveckla torsades de pointes.

Digitalisglykosider

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

Kortikosteroider, ACTH

Intensifierad elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Kaliumdiuretika (t.ex. furosemid), karbenoxolon eller laxativmissbruk

Hydroklortiazid kan öka förlusten av kalium och/eller magnesium.

Pressoraminer t.ex. noradrenalin

Effekten av pressoraminer kan minska.

Cytostatika (t.ex. cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytostatika och förstärka deras myelosuppressiva effekt.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

ACE-hämmare

ACE-hämmare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt Varningar och försiktighet). ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Epidemiologiska studier har inte entydigt kunnat visa på risk för teratogenicitet till följd av exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester; en mindre ökad risk kan dock inte

uteslutas. Såvida inte fortsatt behandling med ACE-hämmare är absolut nödvändig, skall patienter som planerar graviditet byta till alternativt blodtrycksläkemedel med känd säkerhetsprofil under graviditet.

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

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under den andra och tredje trimestern inducerar toxicitet i människofoster (minskad njurfunktion, oligohydramnios, retarderad skullförbening) samt hos nyfödda (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se också avsnitt Prekliniska uppgifter). Oligohydramnios hos modern, som troligtvis tyder på nedsatt njurfunktion hos fostret, har förekommit och kan resultera i kontrakturer av extremiteter, kranofaciala deformationer och hypoplastisk utveckling av lungorna.

Om exponering för ACE-hämmare skett från den andra trimestern, bör ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle utföras.

Spädbarn, vars mödrar har tagit ACE-hämmare, skall observeras noga med avseende på hypotoni (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Hydroklortiazid

Erfarenheten av användning av hydroklortiazid under graviditeten, särskilt under den första trimestern, är begränsad. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism finns risk för att användning under andra och tredje trimestern ger fetoplacental perfusion och

kan orsaka fetala och neonatala skador såsom ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller pre-eklampsi på grund av risken för minskad plasmavolym och placentahypoperfusion, utan en fördelaktig effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor förutom i undantagsfall när ingen annan behandling kan användas.

Amning

Enalapril:

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i modersmjölk (se avsnitt Farmakokinetik). Trots att dessa koncentrationer förefaller vara kliniskt irrelevanta, rekommenderas inte användning av Enalapril Comp Stada 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 Comp Stada hos en ammande moder övervägas om behandlingen är nödvändig för modern och barnet följs upp med avseende på biverkningar.

Hydroklortiazid:

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

Trafik

När man kör bil eller använder maskiner ska det tas i beaktning att tillfällig yrsel eller trötthet kan förekomma (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

I kliniska studier har biverkningar mestadels varit lindriga och övergående, och har i de flesta fall inte krävt att behandlingen avbryts.

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

Följande biverkningar har rapporterats för enalaprilmaleat/hydroklortiazid, enbart enalapril eller enbart hydroklortiazid antingen vid kliniska studier eller efter det att läkemedlet introducerades på marknaden innefattar:

Tabell 1. Biverkningar av enalaprilmaleat/hydroklortiazid

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och						Sialadenit

infestationer						
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)						Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)
Blodet och lymfsystemet			Anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	Neutropeni, sänkning av hemoglobin, sänkning av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgs-depression, leukopeni, pancytop		

				eni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
Immunsystemet						Anafylaktiska reaktioner
Endokrina systemet						Inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
Metabolism och nutrition		Hypokalemi, ökning av kolesterol, ökning av triglycerider, hyperurikemi	Hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet), hypomagnesiemi, gikt**	Förhöjta blodsocker	Hyperkalemi (se avsnitt Varningar och försiktighet)	
Psykiska störningar		Depression	Förvirring, somnolens,	Onormala drömmar		Rastlöshet

			sömlös het, nervositet, minskad libido**,	, sömnstör ningar		
Centrala och perif era nervsyst emet		Huvudvärk, synkope, smak-förändringar	Parestesi , vertigo	Pares (till följd av hypokalemi)		Svindel
Ögon	Dimsyn					Choroidal effusion, akut när synthet (myopi), akut trångvinkel-g laukom
Öron och balansor gan			Tinnitus			
Hjärtat		Rytm-störningar, angina pectoris, takykardi, hypotoni, ortost	Palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovasculär hä ndelser*,			

		atisk hypotoni	möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt Varningar och försiktighet)			
Blodkärl	Yrsel		Värmevallning	Raynauds fenomen		
Andningsvägar, bröstkor och mediastinum	hosta	Dyspné	Rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma	Lunginfiltrat, respiratorisk distress (bl.a. pneumoni och lungödem), rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni	akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt Varningar och försiktighet)	

Magtarm-kanalen	Illamåen de	Diarré, buksmär ta	Ileus, pankreat it, kräkning, dyspepsi , förstopp ning, ano rexia, magirrita tion, mu ntorrhet, magsår, flatulens **	Stomatit/ aftösa sår, glos sit	Intestinal t angioö dem	
Lever och gallvägar				Leversvi kt, levernek ros (kan vara fata l), hepati t – antingen hepatoce llulär eller kolestati sk, gulsot, kolecysti t (främst		

				patienter med tidigare kolelitis)		
Hud och subkutan vävnad		Utslag (exantema), överkänslighet/angioödem: angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Diafores, pruritus, urtikaria, alopeci, fotosensibilisering	Erythem, multiforme, Stevens Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erytematosus, erytrodermi, pemfigus		Ett symptom-komplex 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.
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Muskel-kramper*** *	Ledvärk*			
Njurar och urinvägar			Renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	Oliguri, Interstitiell nefrit		
Reproduktions-organ och bröstkörtel			Impotens	Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller	Asteni	Bröstsmärta, trötthet	Sjukdomskänsla, feber			

symtom vid administ rerings-s tället						
Undersö kningar		Hyperkal emi, ökningar av serum kreatinin	Ökningar av blodurea , hypona tremi	Förjörda leverenz ymer, förhöjt serumbili rubin		Glukosur i

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

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

*** Kategoriseringen av muskelkramper som en vanlig biverkning gäller för doser på 12,5 mg och 25 mg hydroklortiazid, medan kategoriseringen mindre vanlig gäller för doser på 6 mg hydroklortiazid.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka

läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Det finns ingen specifik information tillgänglig om behandling vid överdosering av Enalapril Comp Stada. Behandlingen är symtomatisk och understödjande. Behandling med Enalapril Comp Stada ska avbrytas och patienten övervakas noggrant. Föreslagna åtgärder innefattar framkallning av kräkning, administrering av aktivt kol och administrering av ett laxativ om intaget är nyligen gjort och korrigerig av dehydrering, elektrolytrubbning och hypotension med etablerade behandlingar.

Enalaprilmaleat

Det mest framträdande symtomet på överdosering är allvarlig hypotension, som uppträder i samband med blockad av renin-angiotensin-systemet ca. 6 timmar efter intag av tabletterna, samt stupor.

Symtom som uppträder vid överdosering av ACE-hämmare kan inkludera cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumenaprilatnivåer 100- och 200-faldigt högre än normalt efter terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalaprilmaleat.

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

Hydroklortiazid

De vanligaste tecknen och symtomen som observerats orsakas av saltbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) såväl som uttorkning på grund av överdriven diures. Om även digitalis intagits kan kaliumbristen åtföljas av hjärtarytmier.

Farmakodynamik

Enalaprilmaleat/hydroklortiazid 20 mg/6 mg är en formulering som består av en ACE-hämmare (enalaprilmaleat) och ett diuretikum (hydroklortiazid) och är effektivt vid behandling av hypertoni. Angiotensinkonverterande enzym (ACE) är ett peptidyldipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Hämning av ACE ger minskat angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad reninaktivitet i plasma (genom borttagning av negativ återkoppling av reninfrisättning) och minskad aldosteronutsöndring.

Hydroklortiazid är ett diuretikum och blodtryckssänkande medel som ökar reninaktiviteten i plasma. Mekanismen för den blodtryckssänkande effekten av tiazider är inte känd. Hydroklortiazid påverkar vanligen inte normalt blodtryck.

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

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

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

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

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

Dubbelblockad

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både

kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Icke-melanom hudcancer

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

Farmakokinetik

Absorption

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

enalaprilmaleat 60%. Absorptionen av peroralt enalapril påverkas inte av närvaro av föda i magtarmkanalen.

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Utsöndring av enalapril sker primärt via njurarna. De viktigaste komponenterna i urin är enalaprilat, vilket svarar för cirka 40 % av dosen, och intakt enalapril (cirka 20 %). Koncentrationsprofilen för enalaprilat visar en lång terminal fas som tycks vara förknippad med bindning till ACE. I försökspersoner med normal njurfunktion, uppnåddes steady state-nivåer av enalaprilat den fjärde dagen efter enalapril administrerad en gång dagligen. Den effektiva halveringstiden i plasma vid upprepade tillförsel är ca 11 timmar. Hydroklortiazid elimineras snabbt via njurarna. Minst 61 % av en peroral dos elimineras i oförändrad form inom 24 timmar. Halveringstiden i plasma varierar mellan 5,6 och 14,8 timmar.

Nedsatt njurfunktion

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

Amning

Efter en enkeldos på 20 mg peroralt hos 5 kvinnor postpartum, var den genomsnittliga maximala enalaprilatnivån 1,7 µg/l (mellan 0,54 och 5,9 µg/l) 4–6 timmar efter dosen. Den genomsnittliga toppnivån för enalapril var 1,7 µg/l (mellan 1,2 och 2,3 µg/l): de maximala värdena inträffade vid olika tidpunkter under

24-timmarsperioden. Med data för maximala mjölknivåer skulle det uppskattade maximala intaget hos ett spädbarn som endast dricker bröstmjolk bli cirka 0,16 % av moderns vikthanpassade dosering. En kvinna som hade tagit peroralt enalapril 10 mg dagligen under 11 månader hade maximala enalaprimjölknivåer på 2 µg/l 4 timmar efter en dos och maximala enalaprilatnivåer på 0,75 µg/l ungefär 9 timmar efter dosen. Den totala mängden av enalapril och enalaprilat mätt i mjölk under 24 timmarsperioden var 1,44 µg/l respektive 0,63 µg/l. Enalaprilatmjölknivåer var inte detekterbara (<0,2 µg/l) 4 timmar efter en enkeldos av enalapril 5 mg hos 1 mor och 10 mg hos 2 mödrar; enalaprilnivåer bestämdes inte.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionsstudier indikerar att enalapril inte har någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor, samt inte är teratogent. I en studie där honråttor fick doser före parning och under dräktighetsperioden, dog ett ökat antal råttungar under diperioden. Enalapril har visats passera placenta och utsöndras i bröstmjolk. Angiotensinkonverterande enzymhämmare, som läkemedelsklass, har visat sig vara fetotoxiska (orsaka skada och/eller död hos foster vid tillförsel under andra och tredje trimestern av graviditet).

Hydroklortiazid passerar placentabarriären men inte blod-hjärnbarriären.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller 20 mg enalaprilmaleat och 6 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 161,87 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll

Fullständig förteckning över hjälpämnen

Kroskarmellosnatrium

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Natriumvätekarbonat

Indigokarmin (E132)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Förvaras vid högst 30°C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett.

Ljusblå, runda, odragerade, bikonvexa tabletter.

Förpackningsinformation

Tablett 20 mg/6 mg Ljusblå, runda, odragerade, bikonvexa tabletter.

100 tablett(er) blister, 238:09, F