

Enalapril Sandoz

R F_f

Sandoz AS

Tablett 10 mg

(Runda, platta, rödbruna tabletter med fasade kanter och skåra på ena sidan och vita fläckar på ytan och inuti tabletten.)

ACE-hämmare.

Aktiv substans:

Enalapril

ATC-kod:

C09AA02

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Enalapril Sandoz tablett 2,5 mg, 5 mg, 10 mg och 20 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2020-01-29.

Indikationer

- Behandling av hypertoni
- Behandling av symptomatisk hjärtsvikt

- Prevention av symptomatisk hjärtsvikt hos patienter med asymptomatisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion $\leq 35\%$)

(Se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll eller någon annan ACE-hämmare.
- Anamnes på angioödem vid tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Fertilitet, graviditet och amning).
- Samtidig användning av Enalapril Sandoz och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med Enalapril Sandoz får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Dosering

Dosering

Absorptionen av enalaprilmaleat tabletter påverkas inte av föda.

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

Hypertoni

Den initiala dosen är 5 till maximalt 20 mg, beroende på graden av hypertoni och patientens tillstånd (se nedan). Enalapril Sandoz 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, saltfattiga och/eller uttorkade, 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 inledning av behandlingen bör ske under medicinsk övervakning.

Tidigare behandling med höga doser av diuretika kan resultera i uttorkning och risk för hypotension när behandling med enalaprilmaleat 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 Sandoz. 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 enalaprilmaleat tillsammans med diuretika och då det är lämpligt, digitalis eller betablockerare. Startdosen för enalaprilmaleat hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt eller icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion är 2,5 mg och bör ges under noggrann medicinsk övervakning för att utvärdera den initiala effekten på blodtrycket. Vid avsaknad eller efter effektiv behandling av

symptomatisk hypotoni efter inledande behandling med enalaprilmaleat vid hjärtsvikt, bör dosen gradvis ökas till den vanliga underhållsdosen 20 mg, given som en enkel dos eller två uppdelade doser beroende på patientens tolerans. Denna dositrering rekommenderas att utföras under en period om 2 till 4 veckor. Den maximala dosen är 40 mg dagligen givet i två uppdelade doser.

Tabell 1: Föreslagen dositrering av enalaprilmaleat 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 i två uppdelade doser
Vecka 2	10 mg/dag i en enkeldos eller två uppdelade doser
Vecka 3 och 4	20 mg/dag i en enkeldos eller två uppdelade doser

*Särskild försiktighet bör iakttas hos patienter med nedsatt njurfunktion eller som samtidigt behandlas med diuretika (Se avsnitt Varningar och försiktighet).

Blodtryck och njurfunktion bör monitoreras noggrant före och efter behandling med enalaprilmaleat inleds (se avsnitt Varningar och försiktighet) eftersom hypotoni och (mer sällan) efterföljande njursvikt har rapporterats. Hos patienter som behandlas med diuretika, bör dosen om möjligt minskas innan behandling med enalaprilmaleat inleds. Uppkomsten av hypotoni efter den initiala

dosen av enalaprilmaleat betyder inte att hypotoni återkommer vid kronisk terapi med enalaprilmaleat 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.

Tabell 2: Dosering vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (KrCL) ml/min	Startdos mg/dag
$30 < \text{KrCL} < 80$ ml/min	5-10 mg
$10 < \text{KrCL} \leq 30$ ml/min	2,5 mg
$\text{KrCL} \leq 10$ ml/min	2,5 mg på dialysdagar*

*Se avsnitt Varningar och försiktighet – Hemodialyspatienter

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

Användning hos äldre

Dosen bör anpassas till njurfunktionen hos den äldre patienten (se avsnitt Varningar och försiktighet, Nedsatt njurfunktion).

Pediatrik population

Till patienter som kan svälja tabletter bör dosen anpassas individuellt enligt patientprofilen och blodtryckssvar. Den rekommenderade initiala dosen är 2,5 mg hos patienter 20 till <50 kg och 5 mg till patienter ≥ 50 kg. Enalapril Sandoz ges en gång dagligen. Dosen bör anpassas enligt patientens behov till maximalt

20 mg dagligen till patienter 20 till <50 kg och 40 mg till patienter ≥ 50 kg. (Se avsnitt Varningar och försiktighet).

Enalaprilmaleat rekommenderas inte till neonater och barn med glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m², eftersom inga data finns tillgängliga.

Administrationssätt

Intas via munnen

Varningar och försiktighet

Symptomatisk hypotoni

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får enalaprilmaleat, 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 Interaktioner och Biverkningar). Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan koppling till nedsatt njurfunktion, har symptomatisk hypotoni observerats. Detta uppstår troligast hos patienter med mer allvarliga former av hjärtsvikt, som visar sig i användningen av höga doser av loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandling inledas under medicinsk övervakning och patienten bör följas noggrant när dosen av enalaprilmaleat och/eller diuretika ändras. Liknande överväganden kan gälla patienter med ischemisk hjärt- eller cerebrovaskulär sjukdom hos vilka ett stort blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

Om hypotoni uppkommer, bör patienter placeras i liggande läge och om nödvändigt, få en intravenös infusion av vanlig

natriumkloridlösning. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för fortsatt dosering, som vanligtvis kan ges utan problem när blodtrycket har höjts efter volymökning.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt som har normalt eller lågt blodtryck, kan ytterligare sänkning av systemiskt blodtryck ske med enalaprilmaleat. Denna effekt är förutsedd och är vanligtvis inte skäl till att upphöra med behandling. Om hypotonin blir symptomatisk, kan en dosreduktion och/eller utsättning av diuretika och/eller enalaprilmaleat vara nödvändig.

Aorta- eller mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati

Som med alla kärlvidgande läkemedel, bör ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med hinder i klaffarna och utflödestrakten från vänsterkammaren, samt undvikas vid kardiogen chock och hemodynamiskt avsevärda hinder.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bör den initiala dosen av enalaprilmaleat anpassas till patientens kreatininclearance (se avsnitt Dosering) och sedan som en funktion av patientens svar på behandling. Rutinmässig kontroll av kalium och kreatinin är en del av den normala medicinska behandlingen av dessa patienter.

Njursvikt har rapporterats i samband med enalaprilmaleat 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 enalaprilmaleatbehandling vanligtvis reversibel.

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom, har utvecklat ökningar av blodurea och serumkreatinin när enalaprilmaleat har getts samtidigt med ett diuretikum. Dosminskning av enalaprilmaleat och/eller utsättning av diuretikumet kan vara nödvändig. Denna situation bör visa en möjlig bakomliggande njurartärstenos (se avsnitt Varningar och försiktighet, Renovaskulär hypertoni).

Renovaskulär hypertoni

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

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av enalaprilmaleat hos nyligen njurtransplanterade patienter. Behandling med enalaprilmaleat rekommenderas därför inte.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot eller hepatit och vidare 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 behandling 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 med normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer uppkommer sällan neutropeni. Enalaprilmaleat 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 enalaprilmaleat används till sådana patienter, bör periodisk kontroll av vita blodkroppar ske och patienter uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansiktet, extremiteter, läppar, tunga, stämbanden och/eller struphuvudet har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive enalaprilmaleat. Detta kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall, bör enalaprilmaleat genast sättas ut och lämplig övervakning bör inledas för att försäkra sig om fullständig tillbakagång av symptom innan patienten skrivs ut. Även för patienter utan andnöd och där svullnaden är begränsad till tungan, kan förlängd observationsperiod behövas, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall på grund av angioödem som involverar struphuvudet eller tungan rapporterats. Det är troligt att patienter hos vilka tungan, stämbanden eller struphuvudet involveras får luftvägsobstruktion, speciellt om de tidigare

genomgått luftvägskirurgi. När tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade, finns risk för luftvägshinder. Adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning 1:1000 (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 Sandoz. Behandling med Enalapril Sandoz får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av 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.

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

Patienter med angioödem i anamnesen ej relaterat till ACE-hämmarterapi kan ha en högre risk för angioödem vid användning av en ACE-hämmare (se också avsnitt Kontraindikationer).

Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering med gift från steklar

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

Anafylaktiska reaktioner vid LDL-aferes

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

Hemodialyspatienter

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyseras med högpermeabla dialysmembran 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 grupp.

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 Interaktioner).

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter utsatt terapi. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som del av differentialdiagnosen vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större kirurgi eller vid anestesi med medel som ger hypotoni, blockerar enalapril angiotensin II-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. 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. 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 njurinsufficiens, nedsatt njurfunktion, äldre över 70 år, diabetes mellitus, interkurrenta tillstånd, speciellt dehydrering, akut hjärtdekompensation, metabolisk acidosis och hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika (t ex spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), eller de patienter som tar andra läkemedel som associeras med ökning av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Användning av kaliumsupplement, kaliumsparande diuretika eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan leda till en påtaglig ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka

allvarliga och ibland fatala arytmier. Om det har konstaterats att enalapril kan användas samtidigt med något av de ovannämnda ämnena ska dessa användas med försiktighet och serumkaliumhalten ska kontrolleras regelbundet. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptor-blockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt Interaktioner).

Litium

Kombinationen av litium och enalapril rekommenderas generellt inte (se avsnitt Interaktioner).

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 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.

Laktos

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

Natrium

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

Pediatrisk population

Erfarenheten av effekt och säkerhet hos hypertensiva barn >6 år gamla är begränsad, men ingen erfarenhet finns för övriga indikationer. För barn över 2 månader gamla finns begränsat med farmakokinetiska data (se avsnitt Dosering, Farmakodynamik och Farmakokinetik). Enalaprilmaleat rekommenderas inte till barn för andra indikationer än hypertoni.

Enalaprilmaleat rekommenderas inte till nyfödda och till barnpatienter med en glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m², eftersom data inte finns tillgängligt (se avsnitt Dosering).

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 Kontraindikationer och Fertilitet, graviditet och amning).

Etniska skillnader

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

Interaktioner

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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). 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).

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, eplerenon, 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 ovannämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad bör de användas med försiktighet och regelbunden kontroll av serumkalium (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet). De hypotensiva effekterna kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller saltintag eller genom att enalaprilbehandlingen inleds med låga doser.

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

med ACE-hämmare. Användning av enalapril med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Samtidig användning av vissa anestetiska läkemedel, tricykliska antidepressiva och antipsykotika med ACE-hämmare kan ge ytterligare minskning av blodtrycket (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive selektiva cyklooxyneas-2 (COX-2) hämmare kan minska effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedelsprodukter. Därför kan det hända att den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorblockeraren eller ACE-hämmarna kan försvagas av NSAID inklusive selektiva COX-2 hämmare.

Samtidig administration av NSAID (inklusive COX-2 hämmare) och **angiotensin II-receptorblockerare eller ACE-hämmare** ger 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 patienter med minskad blodvolym, inklusive patienter med diuretika behandling). Därför ska denna kombination ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. 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 enalaprilmaleat.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier antyder att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetiska läkemedel (insulin, perorala hypoglykemiska medel) kan ge en bättre blodglukossänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta fenomen tycktes vara mer troligt att förekomma under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Ciklosporin

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

Heparin

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

Alkohol

Alkohol förbättrar den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika och β -blockerare

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts bland vuxna.

Graviditet

ACE-hämmare bör inte användas 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 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 Prekliniska uppgifter). Oligohydramnios hos modern, som troligen

tyder på nedsatt njurfunktion hos fostret, har förekommit och kan resultera i kontrakturer av extremiteter, kranofaciala missbildningar 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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Amning

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 Sandoz 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 Sandoz hos en ammande moder övervägas om behandlingen är nödvändig för modern och barnet följs upp med avseende på biverkningar.

Trafik

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

Biverkningar

Följande oönskade biverkningar har rapporterats för enalapril i kliniska studier och utifrån erfarenheter efter att produkten har godkänts:

Tabell 3: Önskade effekter av enalapril

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/1000$ till $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet			anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	neutropeni, sänkning av hemoglobin, sänkning av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimm		

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/1000 till <1/10000)	Mycket sällsynta (<1/10000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				una sjukdomar		
Endokrina systemet						tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
Metabolism och nutrition			hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet).			
Psykiska störningar		depression	förvirring, insomni,			

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/1000$ till $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			nervositet	drömstörningar, sömnstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel	huvudvärk, svimning, smakförändring	somnolens, paresesi, vertigo			
Ögon	dimsyn					
Öron och balansorgan			tinnitus			
Hjärtat		bröstsmärtor, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi	palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse			

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/1000 till <1/10000)	Mycket sällsynta (<1/10000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			eventuellt sekundärt till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt Varningar och försiktighet)			
Blodkärl		hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni),	rodnad, ortostatisk hypotoni	Raynauds fenomen		
Andningsvägar,	hosta	dyspné	rinorré, halsont	lunginfiltrat, rinit,		

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/1000 till <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
bröstkor g och mediasti num			och heshet, bronkosp asm/ astma	allergisk alveolit/ eosinofil pneumo ni		
Magtarm kanalen	illamåen de	diarré, magsmä rta	ileus, pa nkreatit, kräkning, dyspepsi , förstöp ning, an orexi, magirrita tion, mu ntorrhet, magsår	stomatit/ aftösa sår, glos sit	intestinal t angioö dem	
Lever och gallvägar				leversvik t, hepatit - antingen hepatoce llulär		

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/1000$ till $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				eller kolestatisk, hepatit inklusive nekros, kolestas (inklusive gulsot)		
Hud och subkutan vävnad		utslag, överkänslighet/angioödem: angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband	diafores, pruritus, urtikaria, alopeci	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys,		Ett symptomkomplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/1000$ till $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet)		pemfigus, erytrodemi		symptom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, förhöjda ANA-titrar, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet och andra

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/1000 till <1/10000)	Mycket sällsynta (<1/10000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
						dermatologiska yttringar kan förekomma.
Muskuloskeletalsystemet och bindväv			muskelkramp			
Njurar och urinvägar			renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	oliguri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			impotens	gynekomasti		
	asteni	trötthet				

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/1000$ till $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället			sjukdomsskänska, feber			
Undersökningar		hyperkalemi, ökning av serumkreatinin	ökningar av blodurea, hyponatremi	förhöjda leverenzym, förhöjt serumbilirubin		

* Incidenstalen var jämförbara med de för placebo- och aktiv kontrollgrupp 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 till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

Rekommenderad behandling för överdosering är intravenös infusion av vanlig natriumkloridlösning. Om hypotoni uppkommer bör patienten placeras i chockposition. Om tillgängligt kan behandling med infusion av angiotensin II och/eller intravenösa katekolaminer också tas i beaktande. Om intaget skett nyligen, vidta åtgärder för att avlägsna enalaprilmaleat (t.ex. kräkning, magpumpning, administrering av absorbenter och natriumsulfat). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys (se avsnitt Varningar och försiktighet, Hemodialyspatienter).

Behandling med pacemaker är indicerat vid terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

Farmakodynamik

Enalapril Sandoz (enalaprilmaleat) 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 den kärlkontraherande substansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Hämning av ACE leder till minskad mängd angiotensin II i plasma, vilket 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 enalaprilmaleat också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent kärlkontraherande peptid, men betydelsen av detta för de terapeutiska effekterna av enalaprilmaleat återstår att klargöra.

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Administrering av enalaprilmaleat till patienter med hypertoni resulterar i en sänkning av både liggande och stående blodtryck utan en signifikant ökning av hjärtfrekvensen.

Symptomatisk postural hypotoni är ovanlig. Hos vissa patienter kan optimal blodtryckssänkning kräva flera veckors terapi. Abrupt utsättning av enalaprilmaleat har inte förknippats med en snabb ökning av blodtrycket.

Effektiv hämning av ACE-aktivitet uppkommer vanligtvis 2 till 4 timmar efter oral administrering av enalapril. Antihypertensiv aktivitet sågs vanligtvis vid en timme och den största minskningen av blodtrycket uppnåddes 4 till 6 timmar efter administrering. Effektens varaktighet är dosberoende, men vid rekommenderade doser har antihypertensiva och hemodynamiska effekter visats bestå under minst 24 timmar.

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni, följdes blodtryckssänkningen av minskat perifert arteriellt motstånd med en ökning i hjärtminutvolym och en liten eller ingen förändring av hjärtfrekvensen. Efter administrering av enalaprilmaleat ökade blodflödet i njurarna, men glomerulär filtrationshastighet var oförändrad. Det fanns inga tecken på natrium- eller vattenretention. Hos patienter med låga glomerulära filtrationshastigheter före behandlingen ökade dock vanligtvis hastigheterna.

I korttidsstudier på patienter med och utan diabetes med njursjukdom, sågs minskningar av albuminuri, utsöndring av IgG i urinen och total proteinmängd i urinen efter administreringen av enalapril.

När enalaprilmaleat gavs tillsammans med diuretika av tiazidtyp var den blodtryckssänkande effekten av enalaprilmaleat

åtminstone additiv. Enalaprilmaleat kan minska eller förhindra uppkomsten av tiazidinducerad hypokalemi.

Hos patienter med hjärtsvikt som behandlades med digitalis och diuretika förknippades behandling med oralt eller parenteralt enalaprilmaleat med minskningar av perifert motstånd och blodtryck. Hjärtminutvolymen ökade medan hjärtfrekvensen (vanligtvis förhöjd hos patienter med hjärtsvikt) minskade. Kapillärtryck i lungorna minskade också. Ansträngningstoleransen och graden av hjärtsvikt, såsom uppmätt enligt New York Heart Association-kriterier, förbättrades. Dessa effekter kvarstod vid kronisk behandling.

Hos patienter med mild till måttlig hjärtsvikt försenade enalapril progressen av hjärtförstoring och hjärtsvikt, visat genom minskade slutdiastoliska och systoliska volymer i vänsterkammaren och förbättrad ejektionsfraktion.

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

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.

Klinisk effekt och säkerhet

En multicenter, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie (SOLVD Prevention Trial) undersökte 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; 2–36 %; $p < 0,001$).

518 patienter i placebogruppern (24,5 %) och 434 i enalaprilgruppen (20,6 %) dog eller blev inlagda på sjukhus för nyttillkommen eller förvärrad hjärtsvikt (riskreduktion 20 %; 95 % konfidensintervall; 9–30 %; $p < 0,001$).

En multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (SOLVD Treatment Trial) undersökte 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 placebogruppern dog 510 patienter (39,7 %) jämfört med 452 i enalaprilgruppen (35,2 %) (riskreduktion: 16 %; 95 % konfidensintervall; 5–26 %; $p < 0,0036$), i placebogruppern inträffade 461 kardiovaskulära dödsfall jämfört med 399 i enalaprilgruppen (riskreduktion: 18 %; 95 % konfidensintervall; 6–28 %; $p < 0,002$), huvudsakligen pga. en minskning av dödsfall pga. avancerad hjärtsvikt (251 i placebogruppern mot 209 i enalaprilgruppen, riskreduktion 22 %, 95 % konfidensintervall 6–35 %). Färre patienter dog eller blev inlagda på sjukhus för förvärrad hjärtsvikt (736 i placebogruppern och 613 i enalaprilgruppen; riskreduktion 26 %; 95 % konfidensintervall 18–34 %; $p < 0,0001$). Överlag i SOLVD-studien minskade enalaprilmedlet risken för hjärtinfarkt med 23 % (95 % konfidensintervall 11–34 %; $p < 0,001$) och minskade risken för sjukhusinläggning pga. instabil angina pectoris med 20 % (95 % konfidensintervall 9–29 %; $p < 0,001$) hos patienter med vänsterkammardysfunktion.

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 ≥ 20 kg och en glomerulär filtrationshastighet > 30 ml/min/ $1,73$ m², fick patienter som vägde < 50 kg antingen 0,625, 2,5 eller 20 mg enalapril dagligen och patienter som vägde ≥ 50 kg fick antingen 1,25, 5 eller 40 mg enalapril dagligen. Behandling med enalapril en gång dagligen sänkte dalvärdesblodtrycket 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, vilket motsvarar 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 barnpatienter var inte annorlunda från den som setts hos vuxna patienter.

Farmakokinetik

Absorption

Oralt enalapril absorberas snabbt, med högsta serumkoncentration av enalapril inom en timme. Baserat på återvunnen mängd i urin är absorptionsgraden av enalapril från orala enalapril tabletter cirka 60 %. Absorptionen av peroralt enalaprilmaleat påverkas inte av förekomsten av mat i mag-tarmkanalen.

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

Distribution

Över koncentrationsområdet som är terapeutiskt relevant överstiger inte bindningsgraden av enalaprilat till humana plasmaproteiner 60 %.

Metabolism

Förutom omvandlingen till enalaprilat finns inga belägg för en signifikant metabolism av enalapril.

Eliminering

Enalaprilat utsöndras primärt renalt. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat, som svarar cirka 40 % av dos en 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 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 Dosering Dosering och administreringssätt). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

Pediatrik population

En farmakokinetisk studie med multipla doser utfördes på 40 hypertensiva manliga och kvinnliga barn i åldrarna 2 månader till

≤16 år efter daglig peroral administrering av 0,07 till 0,14 mg/kg enalaprilmaleat. Det fanns inga större skillnader i farmakokinetiken för enalaprilat hos barn jämfört med historiska data för vuxna. Data antyder en ökning av AUC (normaliserad till dos per kroppsvikt) med ökande ålder, men en ökning av AUC ses dock inte när data normaliseras enligt kroppsytan. Vid steady state var den genomsnittliga effektiva halveringstiden för ackumulering 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 vikthanpassade 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.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska data visar ingen speciell risk för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid

upprepade doser, genotoxicitet och karcinogenicitet. Reproduktiva toxicitetsstudier antyder att enalapril inte har någon effekt på fertilitet och reproduktiv kapacitet hos råttor och är inte teratogent. I en studie där honråttor doserades innan parning och under havandeskapet förekom en ökad incidens av dödsfall hos råttvalpar under amning. Substansen har visats passera placenta och utsöndras i mjölk. ACE-hämmare, som en klass, har visats vara fosterskadande (orsakar skada och/eller död hos fostret) när de ges under den andra eller tredje trimestern.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

2,5 mg tabletter: varje tablett innehåller 2,5 mg enalaprilmaleat.

5 mg tabletter: varje tablett innehåller 5 mg enalaprilmaleat.

10 mg tabletter: varje tablett innehåller 10 mg enalaprilmaleat.

20 mg tabletter: varje tablett innehåller 20 mg enalaprilmaleat.

Hjälpämne med känd effekt:

Enalapril Sandoz 2,5 mg tablett:

En tablett innehåller 61,7 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Enalapril Sandoz 5 mg tablett:

En tablett innehåller 123,3 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Enalapril Sandoz 10 mg tablett:

En tablett innehåller 118,4 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Enalapril Sandoz 20 mg tablett:

En tablett innehåller 111,9 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Förteckning över hjälpämnen

Enalapril Sandoz 2,5 mg/5 mg tablett:

Hydroxipropylcellulosa, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, natriumvätekarbonat och talk.

Enalapril Sandoz 10 mg tablett:

Laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, natriumvätekarbonat, röd järnoxid (E172) och talk.

Enalapril Sandoz 20 mg tablett:

Laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, natriumvätekarbonat, röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172) och talk.

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Aluminium//OPA/Aluminium/PVC-blister:

för 2,5 mg: 2 år

för 5 mg, 10 mg och 20 mg: 3 år

HDPE-burk:

Oöppnad burk: 2 år.

Hållbarhet vid användning efter öppnandet: 6 månader.

Särskilda förvaringsanvisningar

Aluminium//OPA/Aluminium/PVC-blister:

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen.
Fuktkänsligt.

HDPE-burk:

Förvaras vid högst 30 °C.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

Enalapril Sandoz 2,5 mg tabletter:

Runda, platta, vita tabletter med fasade kanter.

Enalapril Sandoz 5 mg tabletter:

Runda, platta, vita tabletter med fasade kanter och skåra på ena sidan.

Enalapril Sandoz 10 mg tabletter:

Runda, platta, rödbruna tabletter med fasade kanter och skåra på ena sidan och vita fläckar på ytan och inuti tabletten.

Enalapril Sandoz 20 mg tabletter:

Runda, platta, ljusorange tabletter med fasade kanter och skåra på ena sidan och vita fläckar på ytan och inuti tabletten.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Förpackningsinformation

Tablett 2,5 mg Runda, platta, vita tabletter med fasade kanter.

100 tablett(er) blister, 176:05, F

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), 318:02, F

100 x 1 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

30 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Tablett 5 mg Runda, platta, vita tabletter med fasade kanter och skåra på ena sidan.

100 tablett(er) blister, 74:49, F

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), 195:66, F

100 x 1 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

30 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Tablett 10 mg Runda, platta, rödbruna tabletter med fasade kanter och skåra på ena sidan och vita fläckar på ytan och inuti tabletten.

100 tablett(er) blister, 154:76, F

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk), 363:84, F

100 x 1 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

30 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Tablett 20 mg Runda, platta, ljusorange tabletter med fasade kanter och skåra på ena sidan och vita fläckar på ytan och inuti tabletten.

100 tablett(er) blister, 194:09, F

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), 266:27, F

100 x 1 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

30 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*