

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Enalapril Sandoz 2,5 mg tabletter

Enalapril Sandoz 5 mg tabletter

Enalapril Sandoz 10 mg tabletter

Enalapril Sandoz 20 mg tabletter

## 2 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).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

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.

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

(Se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Absorptionen av enalaprilmaleat tabletter påverkas inte av föda.

Dosen bör anpassas individuellt enligt patientprofilen (se avsnitt 4.4) 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 dositering rekommenderas att utföras under en period om 2 till 4 veckor. Den maximala dosen är 40 mg dagligen givet i två uppdelade doser.

## Föreslagen dositering av enalaprilmaleat hos patienter med hjärtsvikt/icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion

Vecka	Dos mg/dag
Vecka 1	<b>Dag 1 till 3:</b> 2,5 mg/dag* i en enkeldos <b>Dag 4 till 7:</b> 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 iakttagas hos patienter med nedsatt njurfunktion eller som samtidigt behandlas med diuretika (Se avsnitt 4.4).

Blodtryck och njurfunktion bör monitoreras noggrant före och efter behandling med enalaprilmaleat inleds (se avsnitt 4.4) eftersom hypotoni och (mer sällan) efterföljande njursvikt har rapporterats. Hos patienter som behandlas med diuretika, bör dosen om möjligt minskas innan behandling med 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 enalaprilmaleat förlängas och/eller dosen minskas.

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

\*Se avsnitt 4.4 - Hemodialyspatienter

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

### Användning hos äldre

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

### Pediatrik population

Erfarenheten av användning i kliniska prövningar av enalaprilmaleat hos hypertensiva barn är begränsad (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Till patienter som kan svälja tabletter bör dosen anpassas individuellt enligt 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 4.4). Enalaprilmaleat rekommenderas inte till neonater och barn med glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eftersom inga data finns tillgängliga.

## 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 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 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Enalapril Sandoz och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

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 4.4 och 4.5).

## 4.4 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 4.5 och 4.8). 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 kärilvidgande 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  $< 80 \text{ ml/min}$ ) bör den initiala dosen av enalaprilmaleat anpassas till patientens kreatininclearance (se avsnitt 4.2) 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 det upptäcks snabbt och behandlas korrekt är njursvikt i samband med enalaprilmaleatbehandling vanligtvis reversibelt.

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom, har utvecklat ökning 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 4.4, 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 leverenzymerna 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 adrenalinslösning 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 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t ex svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iakttagas 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 4.3).

### **Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering med geting- eller bigift**

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid hyposensibilisering med geting- eller bigift upplevt livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare innan 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 4.5, Antidiabetika).

### **Hosta**

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karakteristiskt 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 enalaprilmaleat 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 enalaprilmaleat. 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 hjärtdekomensation, 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. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptor-blockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

### **Litium**

Kombinationen av litium och enalaprilmaleat rekommenderas generellt inte (se avsnitt 4.5).

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

### **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 4.2, 5.1 och 5.2). 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 m<sup>2</sup>, eftersom data inte finns tillgängligt (se avsnitt 4.2).

### **Graviditet**

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

### **Etniska skillnader**

Såsom andra ACE-hämmare är enalaprilmaleat 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.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### **Läkemedel som medför ökad risk för angioödem**

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4). Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

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

ACE-hämmare minskar diuretikainducerad kaliumförlust. Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med enalapril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iakttagas 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 pga. visad hypokalemi bör de användas med försiktighet och regelbunden kontroll av serumkalium (se avsnitt 4.4).

### **Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)**

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

### **Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av 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 4.3, 4.4 och 5.1).

### **Andra blodtryckssänkande medel**

Samtidig användning av dessa medel kan förstärka de hypotensiva effekterna av enalaprilmaleat. 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 enalaprilmaleat med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras (se avsnitt 4.4).

### **Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika**

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

### **Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)**

NSAID (inklusive COX-2 hämmare) och 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). Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

### **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 4.4 och 4.8).

### **Ciklosporin**

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

### **Heparin**

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

### **Alkohol**

Alkohol förbättrar den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

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

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

### **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.

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

### *Graviditet*

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas.

Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad får 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 skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3). 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 4.3 och 4.4).

#### Amning

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i modersmjölk (se avsnitt 5.2). Trots att dessa koncentrationer förefaller vara kliniskt irrelevanta, rekommenderas inte användning av Enalapril 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.

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

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

### 4.8 Biverkningar

Biverkningar som rapporterats för enalaprilmaleat inkluderar:

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet			anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
Endokrina systemet						tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
Metabolism och nutrition			hypoglykemi (se avsnitt 4.4).			
Psykiska störningar		depression				

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			förvirring, insomni, nervositet	drömstörningar, sömnstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel	huvudvärk, svimning, smakförändring	somnolens, parestesi, vertigo			
Ögon	dimsyn					
Öron och balansorgan			tinnitus			
Hjärtat		bröstsmärta, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi	palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse*, eventuellt sekundärt till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)			
Blodkärl		hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni),	rodnad, ortostatisk hypotoni	Raynauds fenomen		
Andningsvägar, bröstorga och mediastinum	hosta	dyspné	rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma	lunginfiltrat, rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni		
Magtarmkanalen	illamående	diarré, magsmärta	ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår	stomatit/aftösa sår, glossit	intestinalt angioödem	
Lever och gallvägar				leversvikt, hepatit - antingen		

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				hepatocellulär eller kolestatisk, hepatit inklusive nekros, kolestas (inklusive gulsot)		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		utslag, överkänslighet /angioödem: angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)	diafores, pruritus, urtikaria, alopeci	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, pemfigus, erythrodermi		Ett symptomkomplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symptom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/ myosit, artralgi/ artrit, förhöjda ANA-titrar, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet och andra dermatologiska yttringar kan förekomma.
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			muskelkramper			
<b>Njurar och urinvägar</b>			renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	oliguri		
			impotens	gynekomasti		

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel						
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället	asteni	trötthet	sjukdomskänsl a, feber			
Undersökningar		hyperkalemi, ökning av serumkreatinin	ökningar av blodurea, hyponatremi	förhöjda lever enzymer, 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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 4.9 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 4.4 Hemodialyspatienter). Behandling med pacemaker är indicerat vid terapieresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensinreceptorhämmare. ATC-kod: C09AA02.

Enalapril Sandoz (enalaprilmaleat) är maleatsaltet av enalapril, ett derivat av två aminosyror, L-alanin och L-prolin. *Angiotensin converting enzyme* (ACE) är ett peptidyl-dipeptidas 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 enalaprilmaleat. 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 enalaprilmaleat.

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 enalaprilmaleat progressen av hjärtförstoring och hjärtsvikt, visat genom minskade slutdiastoliska och systoliska volymer i vänsterkammaren och förbättrad ejektionsfraktion.

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 placebogrupperna hade 818 patienter hjärtsvikt eller dog (38,6 %) jämfört med 630 i enalaprilgruppen (29,8 %) (riskreduktion: 29 %; 95 % konfidensintervall; 21 - 36 %; p<0,001). 518 patienter i placebogrupperna (24,5 %) och 434 i enalaprilgruppen (20,6 %) dog eller blev inlagda på sjukhus för nytillkommen 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 placebogrupperna dog 510 patienter (39,7 %) jämfört med 452 i enalaprilgruppen (35,2 %) (riskreduktion: 16 %; 95 % konfidensintervall; 5 - 26 %; p<0,0036), i placebogrupperna 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 placebogrupperna mot 209 i enalaprilgruppen, riskreduktion 22 %, 95 % konfidensintervall 6 - 35 %). Färre patienter dog eller blev inlagda på sjukhus för förvärrad hjärtsvikt (736 i placebogrupperna och 613 i enalaprilgruppen; riskreduktion 26 %; 95 % konfidensintervall 18 - 34 %; p<0,0001). Överlag i SOLVD-studien minskade enalaprilmaleat 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  $\geq 20$  kg och en glomerulär filtrationshastighet  $>30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, fick patienter som vägde <50 kg antingen 0,625, 2,5 eller 20 mg enalapril dagligen och patienter som vägde  $\geq 50$  kg fick antingen 1,25, 5 eller 40 mg enalapril dagligen. Behandling med enalapril en gång dagligen sänkte 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.

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.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### 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 dosen och intakt enalapril (cirka 20 %).

### Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med mild till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 40-60 ml/min) var AUC 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  $\leq$ 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 4.2 Dosering och administrerings sätt). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

### Pediatrisk population

En farmakokinetisk studie med multipla doser utfördes på 40 hypertensiva manliga och kvinnliga barn i åldrarna 2 månader till  $\leq$ 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 kroppsyta. 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 viktanpassade dos. En kvinna som hade tagit 10 mg enalapril peroralt dagligen i 11 månader hade de högsta halterna av enalapril på 2 µg/L i mjölken, 4 timmar efter en dos och de högsta halterna av enalaprilat på 0,75 µg/L omkring 9 timmar efter dosen. Den totala mängden enalapril och enalaprilat mätt i mjölk under en 24-timmars period var 1,44 µg/L respektive 0,63 µg/L. Efter en singeldos på 5 mg hos en moder och 10 mg hos 2 mödrar fanns inga påvisbara halter av enalaprilat (<0,2 µg/L) efter 4 timmar; halterna av enalapril bestämdes ej.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Enalapril Sandoz 2,5 mg/5 mg tablett:

Hydroxiopropylcellulosa, 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.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Aluminium//OPA/Aluminium/PVC-bliester:

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.

## 6.4 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.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av aluminium//OPA/aluminium/PVC.

Förpackningsstorlekar:

[För 2,5 mg]

28, 30, 49, 50, 100, 100x1, 300 tabletter

[För 5 mg]

10, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 100x1, 300 och 500 tabletter

[För 10 mg]

28, 30, 50, 98, 100, 100x1 tabletter

[För 20 mg]

10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 100x1 och 500 tabletter.

HDPE-burk, PP-lock med försegling och torkmedel:

Förpackningsstorlekar:

[För 2,5 mg]

30, 100 och 250 tabletter.

[För 5 mg, 10 mg och 20 mg]

30, 100, 125 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

# 7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl

Österrike

# 8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tabletter 2,5 mg:15983

Tabletter 5 mg:15984

Tabletter 10 mg:15985

Tabletter 20 mg:15986

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

Första godkännandet: 2000-05-05

Förnyat godkännande: 2009-11-08

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

2019-04-03