

## Enalapril Comp STADA®



STADA Nordic

Tablett 20 mg/12,5 mg

(vit, rund, platt tablett med fasad kant och brytskåra på ena sidan)

ACE-hämmare och diuretika

### Aktiva substanser:

Enalapril

Hydroklortiazid

### ATC-kod:

C09BA02

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen.

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2019-12-12.*

## Indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Den fasta kombinationen (20 mg enalaprilmaleat och 12,5 mg hydroklortiazid) är avsedd för patienter vars blodtryck ej stabiliseras av enbart enalaprilmaleat eller hydroklortiazid.

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot enalaprilmaleat, hydroklortiazid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 'Innehåll'.
- Allvarlig njurinsufficiens (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min).
- Anuri.
- Anamnes på angioneurotiskt ödem associerat med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Överkänslighet mot sulfonamid-derivat.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 'Varningar och försiktighet' och 'Fertilitet, graviditet och amning').
- Allvarlig leverinsufficiens.
- Samtidig användning av Enalapril Comp Stada och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (se avsnitt 'Interaktioner' och 'Farmakodynamik').
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med Enalapril Comp Stada får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 'Varningar och försiktighet' och 'Interaktioner').

## Dosering

### Dosering

Dosen Enalapril Comp Stada bestäms huvudsakligen utifrån svaret på enalaprilmaleatkomponenten i kombinationen. Individuell dositering av båda komponenterna kan rekommenderas. När det

är kliniskt lämpligt kan direkt byte från monoterapi till fast kombination övervägas.

### *Essentiell hypertoni*

Vanlig dos är en tablett dagligen.

Tabletterna kan tas oberoende av måltid.

### *Diuretikabehandlade patienter*

Diuretikabehandlingen bör avslutas 2 - 3 dagar innan behandling med enalapril/hydroklorotiazid 20 mg/12,5 mg påbörjas. Se avsnitt 'Varningar och försiktighet'.

### *Nedsatt njurfunktion*

Tiaziddiuretika kan vara olämpliga för patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva vid kreatininclearancevärden på  $\leq 30$  ml/min (dvs. moderat till svårt nedsatt njurfunktion). Se avsnitt 'Kontraindikationer'.

För patienter med nedsatt njurfunktion, vilkas kreatininclearance är mellan 30-80 ml/min, bör dosen enalapril titreras innan byte sker till Enalapril Comp Stada. Loopdiuretika är att föredra framför tiazider hos denna population. Dosen Enalapril Comp Stada bör hållas så låg som möjligt (se avsnitt 'Varningar och försiktighet'). Vid användning av Enalapril Comp Stada fordras regelbunden kontroll av njurfunktionen.

### *Pediatrik population*

Effekt och säkerhet har inte fastställts hos barn.

### *Äldre patienter*

Effekten och toleransen vid samtidig användning av enalaprilmaleat och hydroklortiazid har i kliniska studier visats vara lika bra hos äldre som hos yngre patienter. Dosen bör avpassas med hänsyn till den äldre patientens njurfunktion (se avsnitt 'Varningar och försiktighet', Nedsatt njurfunktion).

### **Administreringsätt:**

Oral användning

## **Varningar och försiktighet**

### **Enalaprilmaleat-hydroklortiazid**

#### ***Hypotension och elektrolytvätskerubbningar***

Symtomatisk hypotension ses sällan hos patienter med okomplicerad hypertoni. Hos hypertensiva patienter som får Enalapril Comp Stada, uppträder hypotension mer troligt om patienten har varit uttorkad t.ex. på grund av diuretikabehandling, saltrestriktion i dieten, diarré eller kräkningar (se avsnitt 'Interaktioner' och 'Biverkningar'). Regelbunden bestämning av serumelektrolyter bör göras vid lämpliga intervall hos dessa patienter. Särskild uppmärksamhet ska ges till patienter med ischemisk kardiovaskulär sjukdom hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan resultera i en hjärtinfarkt eller stroke. Hos hypertoni-patienter med hjärtsvikt, med eller utan associerad njurinsufficiens har symtomatisk hypotension observerats.

Om hypotension inträffar ska patienten placeras i liggande ställning och, om nödvändigt, ges intravenös infusion av koksaltlösning. Ett övergående blodtrycksfall är inte en kontraindikation till fortsatt behandling, vilka kan ges vanligen utan problem när blodtrycket har ökat efter volymexpansion.

### ***Nedsatt njurfunktion***

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

Vissa hypertoni-patienter utan känd tidigare njursjukdom har utvecklat förhöjt blodurea och kreatinin när enalapril har getts samtidigt med diuretika (se Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 'Varningar och försiktighet'). Om detta uppträder ska behandlingen med Enalapril Comp Stada avbrytas. Situationen bör medföra misstanke om underliggande njurartärstenos (se Enalaprilmaleat, Renovaskulär hypertoni i avsnitt 'Varningar och försiktighet').

Användning av Enalapril Comp Stada i kombination med aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 'Kontraindikationer').

### ***Hyperkalemi***

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

### ***Litium***

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

### ***Laktos***

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

### ***Natrium***

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

### **Enalaprilmaleat**

#### ***Aortastenosis/hypertrofisk kardiomyopati***

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

#### ***Nedsatt njurfunktion***

Njursvikt har rapporterats i samband med enalaprilbehandling, huvudsakligen hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inkluderande njurartärstenos. Om njursvikten snabbt upptäcks och behandlas adekvat är njursvikt i samband med enalapril-behandling vanligtvis reversibel (se avsnitt 'Dosering' och Enalaprilmaleat-Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 'Varningar och försiktighet').

#### ***Renovaskulär hypertension***

Det finns en ökad risk för hypotension och nedsatt njurfunktion när patienter med bilateral njurartärstenos eller artärstenos till endast en fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Förlust av

njurfunktion kan uppkomma med endast små förändringar i serumkreatinin. Hos dessa patienter ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning och monitorering av njurfunktionen.

### ***Njurtransplantation***

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

### ***Hemodialyspatienter***

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

### ***Leversvikt***

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

### ***Neutropeni/Agranulocytos***

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

### ***Hyperkalemi***

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



njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 'Interaktioner').  
Hyperkalemi kan ge allvarliga, ibland dödliga, arytmier.

### ***Diabetespatienter***

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

### ***Överkänslighet/angioödem***

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

I väldigt sällsynta fall har dödsfall rapporterats på grund av angioödem i samband med strupödem eller tungödem. Patienter med påverkan på tunga, glottis eller struphuvud kommer troligtvis att uppleva luftvägsobstruktion, särskilt de med en anamnes med luftvägskirurgi. Där det är påverkan av tunga, glottis eller struphuvud, som sannolikt ger luftvägsobstruktion, ska lämplig

behandling, som kan innefatta subkutan adrenalininjektion 1:1000 (0,3 ml till 0,5 ml) och/eller insatser för att säkerställa fria luftvägar, sätts in omgående.

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

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

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av enalapril. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt '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 försämrade andning) (se avsnitt 'Interaktioner'). Försiktighet bör iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

### ***Anafylaktoida reaktioner, under hyposensibilisering***

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

### ***Anafylaktoida reaktioner under LDL-aferes***

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare under lågdensitetslipoprotein (LDL)-aferes med dextransulfat fått livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att tillfälligt sätta ut behandlingen med ACE-hämmare innan varje aferes.

### ***Hosta***

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt är hostan vanligen icke-produktiv, ihållande och försvinner när behandlingen avbryts. Hosta orsakad av ACE-hämmare bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

### ***Kirurgi/Anestesi***

Enalapril blockerar angiotensin II-bildning och försämrar förmågan hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller anestesi med substanser som ger hypotension, att kompensera via renin-angiotensinsystemet. Hypotension som uppkommer på grund av denna mekanism kan korrigeras med volymexpansion (se avsnitt 'Interaktioner').

### ***Graviditet***

Behandling med ACE-hämmare 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***

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

### ***Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)***

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

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

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

## **Hydroklortiazid**

### ***Nedsatt njurfunktion***

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

### ***Leversjukdom***

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

### ***Metaboliska och endokrina effekter***

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika inklusive insulin kan vara nödvändig (se Enalaprilmaleat, Diabetespatienter i avsnitt 'Varningar och försiktighet').

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

Tiazidbehandling kan framkalla hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Denna effekt på hyperurikemi verkar vara dosrelaterad och är inte kliniskt signifikant vid en dos om 6 mg

hydroklortiazid. Enalapril kan också öka urinsyran i urinen och därmed försvaga den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

Som för alla patienter som får diuretikabehandling ska regelbunden bestämning av serumelektrolyterna göras vid lämpliga intervall.

Tiaziderna (inklusive hydroklortiazid) kan orsaka vätske- eller elektrolytobalans (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningssignaler på vätske- eller elektrolytobalans är muntorrhet, törst, svaghet, letargi, somnolens, rastlöshet, muskelsmärta eller kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, tackykardi och gastrointestinala rubbningar såsom illamående och kräkningar.

Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med enalapril minska diuretika-inducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, hos patienter som har snabb diures, hos patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 'Interaktioner').

Hyponatremi kan uppstå hos ödematösa patienter vid varm väderlek. Kloridbrist är vanligtvis mild och kräver vanligtvis inte behandling.

Tiazider kan minska urinkalciumutsöndringen och orsaka en intermittent och lätt förhöjning av serumkalcium i frånvaron av kända störningar i kalciummetabolismen. Uttalad hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparathyroidism. Tiazider ska sättas ut innan paratyroidfunktionen testas.

Tiazider has visats öka urinutsöndringen av magnesium, vilket kan orsaka hypomagnesemi.

### ***Överkänslighet***

Hos patienter som får tiazider kan överkänslighetsreaktioner förekomma med eller utan en anamnes på allergi eller bronkialastma. Försämring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiazider.

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

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesionser.

Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer.

Misstänkta hudlesionser ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier.

Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 'Biverkningar').

## **Interaktioner**

### **Enalaprilmaleat-Hydroklortiazid**

### ***Andra antihypertensiva läkemedel***

Samtidig användning av dessa läkemedel (t.ex. betablockerare, metyldopa, kalciumkanalblockerare) kan förstärka den hypotensiva effekten av enalapril och hydroklortiazid. Samtidig behandling med nitroglycerin och andra nitrater, eller andra vasodilaterare kan ytterligare sänka blodtrycket.

### ***Litium***

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

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

### ***Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel***

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

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



### ***Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)***

Det har i litteraturen rapporterats att hos patienter med etablerad aterosklerotisk sjukdom, hjärtsvikt eller diabetes med organskada, har dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet visats vara förenad med en högre frekvens av hypotoni, synkope, hyperkalemi och försämrad njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av enskilt läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Dubbel blockad (t.ex. genom att lägga till en ACE hämmare till en angiotensin II receptorantagonist) bör begränsas till enstaka individer och ske med noggrann uppföljning av njurfunktion

### ***Joderat kontrastmedel***

Ökade risken av akut njurinsufficiens särskilt vid höga doser av joderade kontrastmedel.

### ***Enalaprilmaleat***

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

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

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

### ***Ciklosporin***

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

### ***Heparin***

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

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

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

### ***Tricykliska antidepressiva/Antipsykotika/Anestetika***

Samtidig behandling med vissa anestetika, tricykliska antidepressiva och antipsykotika och ACE-hämmare kan resultera i ytterligare minskning av blodtrycket (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

### ***Sympatomimetika***

Sympatomimetika kan minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

### ***Antidiabetika***

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

### ***Alkohol***

Alkohol ökar den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

### ***Acetylsalicylsyra, trombolytika och betablockerare***

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

### ***Guld***

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

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

Samtidig behandling med ACE-hämmare och 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').

### **Hydroklortiazid**

#### ***Icke-depolariserande muskelrelaxantia***

Tiazider kan öka svaret på tubokurarin.

#### ***Alkohol, barbiturater eller opioidanalgetika***

Förstärkning av ortostatisk hypotension kan förekomma.

#### ***Antidiabetika (orala och insulin)***

Dosjustering av antidiabetika kan bli nödvändigt (se avsnitt 'Biverkningar').

#### ***Kalciumsalter och vitamin D***

Ökade serumkalciumnivåer på grund av minskad utsöndring kan förekomma när de ges samtidigt med tiaziddiuretika.

#### ***Kolestyramin och kolestipolresiner***

Absorption av hydroklortiazid är försämrad i närvaro av anjonbytesresiner. Sulfonamiddiuretika ska tas minst 1 timme före eller 4 till 6 timmar efter dessa läkemedel. Singeldoser av antingen

kolestyramin eller kolestipolresiner binder hydroklortiaziden och reducerar dess absorption från magtarmkanalen med upp till 85 respektive 43 %.

***Förlängning av QT-intervallet (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol) och andra läkemedel förknippade med torsades de pointes.***

På grund av risken för hypokalemi ska försiktighet iakttas när hydroklortiazid ges samtidigt med läkemedel förknippade med torsades de pointes, t.ex. vissa antiarytmika, vissa antipsykotika och andra läkemedel kända för att inducera och öka risken för torsades de pointes.

***Digitalisglykosider***

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

***Kortikosteroider, ACTH***

Intensifierad elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

***Kaliumdiuretika (t.ex. furosemid), karbenoxolon, amfotericin B (parenteral) eller laxativmissbruk***

Hydroklortiazid kan öka förlusten av kalium och/eller magnesium.

***Pressoraminer (t.ex. noradrenalin)***

Effekten av pressoraminer kan minska.

***Immunsuppressiva läkemedel, systemiska kortikoider, prokainamid***

Minskat antal blodleukocyter, leukopeni

***Läkemedel mot gikt (t.ex. allopurinol, brenzbromaron)***

Läkemedel mot gikt kan behöva dosökas då hydroklortiazid tenderar att öka nivåerna av urinsyra.

### ***Cytostatika (t.ex cyklofosamid, fluorouracil metotrexat)***

Ökad benmärgstoxicitet (särskilt granulocytopeni). Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytostatika och förstärka deras myelosuppressiva effekt.

### ***Klinisk kemi***

Hydroklortiazid kan orsaka diagnostisk interferens av bentiromidprov. Tiazider kan minska serum-PBI-nivåerna (proteinbundet jod) utan tecken på tyroideastörningar.

### ***Prostaglandinsyntetas-hämmare***

Hos vissa patienter kan administrering av en prostaglandinsyntetas-hämmare reducera den diuretiska, natriuretiska och blodtryckssänkande effekten av diuretika.

## **Graviditet**

Kategori D.

*ACE hämmare*

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se "Varningar och försiktighet"). ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se "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, hypotension, hyperkalemi). (Se "Prekliniska uppgifter").

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 hypotension (se "Kontraindikationer" och "Varningar och försiktighet").

### *Hydroklortiazid*

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentär perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av

risken för minskad plasmavolymer och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt. Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

## **Amning**

Grupp III.

*Enalapril:*

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i modersmjölk (se "Farmakokinetik"). Trots att dessa koncentrationer förefaller vara kliniskt irrelevanta, rekommenderas inte användning av Enalapril Comp Stada vid amning av prematura barn eller under de närmsta veckorna efter förlossningen, på grund av möjlig risk för kardiovaskulära och renala effekter samt bristande klinisk erfarenhet.

I fall med äldre spädbarn kan användning av Enalapril Comp Stada hos en ammande moder övervägas om behandlingen är nödvändig för modern och barnet följs upp med avseende på biverkningar.

*Hydroklortiazid:*

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

## **Trafik**

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

## **Biverkningar**



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

Mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1000, <1/100), sällsynta (>1/10 000, <1/1000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### ***Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)***

Ingen känd frekvens: icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer).

### **Infektioner och infestationer**

*Ingen känd frekvens:* Sialoadenit.

### **Blodet och lymfsystemet**

*Mindre vanliga:* anemi, (inklusive aplastisk och hemolytisk).

*Sällsynta:* neutropeni, minskningar av hemoglobin, sänkt hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmun sjukdom.

### **Immunsystemet**

*Ingen känd frekvens:* anafylaktiska reaktioner.

### **Endokrina systemet**

*Ingen känd frekvens:* syndrom på inadekvat antidiuretisk hormonsekretion (SIADH).

## **Metabolism och nutrition**

*Vanliga:* hypokalemi, förhöjt kolesterol, förhöjda triglycerider, hyperurikemi.

*Mindre vanliga:* hypoglykemi (se avsnitt 'Varningar och försiktighet'), hypomagnesemi, gikt\*.

*Sällsynta:* förhöjt blodglukos.

*Mycket sällsynta:* hyperkalcemi (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

## **Centrala och perifera nervsystemet och psykiska störningar**

*Vanliga:* huvudvärk, depression, synkope, smakrubbningar.

*Mindre vanliga:* förvirring, somnolens, insomnia, nervositet, parestesi, yrsel, nedsatt libido\*.

*Sällsynta:* onormala drömmar, sömnstörningar, pares (på grund av hypokalemi).

*Ingen känd frekvens:* rastlöshet, svindel.

## **Ögon**

*Mycket vanliga:* Dimsyn.

*Ingen känd frekvens:* xantopsi.

## **Öron och balansorgan**

*Mindre vanliga:* Tinnitus.

## **Hjärtat och blodkärl**

*Mycket vanliga:* yrsel.

*Vanliga:* hypotension, ortostatisk hypotension, rytmrubbningar, angina pectoris, takykardi.

*Mindre vanliga:* värmevallningar, palpitationer, hjärtinfarkt eller stroke, möjligen sekundärt till uttalad hypotension hos riskpatienter (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

*Sällsynta:* Raynauds fenomen .

*Ingen känd frekvens:* nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit).

## **Andningsvägar, bröstorg och mediastinum**

*Mycket vanliga:* Hosta.

*Vanliga:* Dyspné.

*Mindre vanliga:* Rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma.

*Sällsynta:* pulmonella infiltrat, andnöd (inklusive pneumonit och pulmonellt ödem), rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni.

## **Magtarmkanalen**

*Mycket vanliga:* illamående.

*Vanliga:* diarré, buksmärtor.

*Mindre vanliga:* ileus, pankreatit, kräkningar, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår, flatulens\*.

*Sällsynta:* stomatit/aftösa sår, glossit.

*Mycket sällsynta:* intestinalt angioödem.

## **Lever och gallvägar**

*Sällsynta:* leversvikt, hepatisk nekros (kan vara dödlig), hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, gulsot, kolecystit (särskilt hos patienter med befintlig kolelitiatis).

## **Hud och subkutan vävnad**

*Vanliga:* utslag (exantem), överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

*Mindre vanliga:* diafores, pruritus, urtikaria, alopeci, ansiktsrodnad.

*Sällsynta:* erytema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erythematosus, erythrodermi, pemfigus  
Ett symptomkomplex har rapporterats som kan innefatta visst eller allt av följande: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, ett positivt ANA, förhöjt ESR, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet eller andra dermatologiska symptom kan förekomma.

### **Muskuloskeletala systemet och bindväv**

*Vanliga:* muskelkramper<sup>†</sup>.

*Mindre vanliga:* myospasm, artralgi\*.

### **Njurar och urinvägar**

*Mindre vanliga:* renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri.

*Sällsynta:* oliguri, interstitiell nefrit.

### **Reproduktionsorgan och bröstkörtel**

*Mindre vanliga:* Impotens.

*Sällsynta:* Gynekomasti.

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

*Mycket vanliga:* Asteni.

*Vanliga:* Bröstsmärta, fatigue.

*Mindre vanliga:* Sjukdomskänsla, feber.

### **Undersökningar**

*Vanliga:* hyperkalemi, förhöjt serumkreatinin.

*Mindre vanliga:* förhöjt blodurea, hyponatremi.

*Sällsynta:* förhöjda leverenzymmer, förhöjt serumbilirubin.

*Ingen känd frekvens:* glukosuri.

\* Har endast setts för hydroklortiaziddoser om 12,5 mg och 25 mg

† Frekvensen av muskelkramper som vanlig gäller för doser av hydroklortiazid om 12,5 mg och 25 mg, medan frekvensen av händelsen är mindre vanlig för doser om 6 mg av hydroklortiazid.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Icke-melanom hudcancer*

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

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## Överdoser

Det finns ingen specifik information tillgänglig om behandling vid överdosering av Enalapril Comp Stada. Behandlingen är symtomatisk och understödande. Behandling med Enalapril Comp Stada ska avbrytas och patienten övervakas noggrant. Föreslagna

åtgärder innefattar framkallning av kräkning, administrering av aktivt kol och administrering av ett laxativ om intaget är nyligen gjort och korrigerig av dehydrering, elektrolytrubbning och hypotension med etablerade behandlingar.

## **Enalaprilmaleat**

Det mest framträdande symtomet på överdosering med enalaprilmaleat är allvarlig hypotension som uppträder i samband med blockad av renin-angiotensinsystemet cirka 6 timmar efter intag av tablettarna, samt stupor.

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

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

## **Hydroklortiazid**

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

## **Farmakodynamik**

Enalapril Comp STADA är en kombination av en ACE-hämmare (enalaprilmaleat) och ett diuretikum (hydroklortiazid).

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

ACE är identisk med kininas II. Därför kan enalapril också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodilator. Den terapeutiska effekten av detta är emellertid inte fastställd. Även om den gängse uppfattningen är att enalapril sänker blodtrycket huvudsakligen genom hämning av renin-angiotensin-aldosteron-systemet, vilket spelar en viktig roll i regleringen av blodtrycket, verkar enalapril blodtryckssänkande även i hypertensiva patienter med låga renin-nivåer.

Hydroklortiazid är en vätskedrivande och blodtryckssänkande substans som ökar plasmareninaktiviteten. Den blodtryckssänkande effekten av de två substanserna är additiv och varar vanligen i 24 timmar. Den andel av hypertensiva patienter

som får en tillfredsställande effekt av Enalapril Comp STADA, är högre än den andel som får en tillfredsställande effekt av endera av de aktiva substanserna i monoterapi.

Enalapril-komponenten i Enalapril Comp STADA minskar vanligen kaliumförlust orsakad av hydroklortiazid.

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom,



kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

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

## **Farmakokinetik**

### **Enalapril**

#### *Absorption*

Enalapril absorberas snabbt vid oral tillförsel och maximala plasma nivåer uppnås inom en timme. Att döma av de mängder som

uppmätts i urin, är absorptionen 60 - 70 % av oralt intaget enalapril. Absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag.

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

### *Eliminering*

Enalaprilat utsöndras primärt via njurarna. Huvudkomponenterna i urin är enalaprilat (cirka 40 % av dosen) och intakt enalapril. Det finns inga indikationer på någon större metabolism av enalapril förutom omvandlingen till enalaprilat. Plasmakoncentrationskurvan för enalaprilat visar en förlängd slutfas, vilken verkar vara förenad med bindningen till ACE. Hos individer med normal njurfunktion, uppnås steady-state-koncentrationer av enalaprilat i serum på 4:e dagen, om enalapril ges en gång dagligen. Efter upprepad dosering med enalapril är den effektiva halveringstiden (efter ackumulering) 11 timmar.

### *Särskilda populationer*

Hydrolys av enalapril till dess aktiva metabolit kan förlångsammas hos patienter med cirros. Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med kreatininclearance på 40 - 60 ml/min var steady-state AUC av enalaprilat ungefär dubbelt så stor som hos patienter med normal njurfunktion, efter administrering av 5 mg en gång dagligen. Vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min), ökade AUC åttafaldigt och den effektiva halveringstiden av enalaprilat

efter upprepad dosering var förlängd. Enalaprilat kan elimineras från cirkulationen via hemodialys.

### *Amning*

Efter en oral singeldos på 20 mg hos fem kvinnor i postpartumperioden var medelvärdet av de högsta halterna av enalapril i 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.

## **Hydroklortiazid**

### *Absorption*

Biotillgängligheten av hydroklortiazid är 60-80 %. Samtidigt födo intag ökar absorptionen något (ca 15 %).

### *Distribution*

Hydroklortiazid passerar placentabarriären men inte blod-hjärn-barriären.

### *Metabolism/eliminering*

Halveringstiden i plasma varierar mellan 5,6 och 14,8 timmar. Hydroklortiazid metaboliseras inte men utsöndras snabbt via njurarna. Minst 61% av en oral dos utsöndras oförändrat inom 24 timmar.

### *Särskilda populationer*

Halveringstiden är förlängd hos patienter med nedsatt njurfunktion.

## **Enalapril och hydroklortiazid i kombination**

### *Absorption*

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

## **Prekliniska uppgifter**

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visar inga särskilda risker för människa.

Reproduktionsstudier indikerar att enalapril inte har någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor, samt inte är teratogent. I en studie där honråttor fick doser före parning och under dräktighetsperioden, sågs en ökad dödlighet hos ungarna under doperioden. Enalapril har visats passera placenta och utsöndras i bröstmjolk. I djurförsök har ACE-hämmare visats orsaka skadliga effekter på den sena fosterutvecklingen, resulterande i fosterdöd och kongenitala missbildningar, speciellt avseende skallen. Fostertoxicitet, intrauterin tillväxthämning och öppen ductus arteriosus har även rapporterats. Dessa fynd under fosterutvecklingen tros delvis bero på en direkt effekt av

ACE-hämmare på renin-angiotensinsystemet hos fostret och delvis på den ischemi som orsakas av hypotoni hos modern samt minskningar i foster-placenta-blodflöde och syre-/näringstillförsel till fostret.

## **Innehåll**

En tablett innehåller 20 mg enalaprilmaleat och 12,5 mg hydroklortiazid

### **Hjälpämne med känd effekt:**

En tablett innehåller 122,16 mg laktosmonohydrat och 2,792 mg natrium.

### **Fullständig förteckning över hjälpämnen:**

Laktosmonohydrat, majsstärkelse stärkelse (pregelatiniserad), talk, natriumvätekarbonat, magnesiumstearat

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

3 år

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Tablett 20 mg/12,5 mg vit, rund, platt tablett med fasad kant och brytskåra på ena sidan*

100 tablett(er) blister, 256:63, F

98 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*