

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enalapril Comp ratiopharm 20 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMSETNING

En tablett inneholder 20 mg enalaprilmaleat og 12,5 mg hydroklortiazid.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Hvit rund tablett med delestrek Ø 8mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon når monoterapi med ACE-hemmer ikke har gitt tilstrekkelig effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er en tablett om dagen.

Behandlingen bør startes med enalapril 20 mg/hydroklortiazid 6 mg. Enalapril Comp ratiopharm kan forsøkes dersom tilstrekkelig respons uteblir.

Diuretikabehandlede pasienter

Symptomatisk hypotensjon kan oppstå etter at behandling med enalaprilmaleat 20 mg/hydroklortiazid 6 mg startes. Dette skjer oftere hos pasienter som ervolum- og/eller saltdepleterte på grunn av tidligere diuretikabehandling. Diuretikumet bør derfor seponeres 2-3 dager før behandlingsstart med enalapril 20 mg/hydroklortiazid 6 mg (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Siden startdosen med enalapril hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 30 og 80 ml/min) er 5 - 10 mg, anbefales ikke Enalapril Comp som startbehandling hos disse (se pkt. 4.4).

Enalapril Comp er kontraindisert hos pasienter med kreatininclearance 30 ml/min eller mindre.

Spesielle pasientgrupper

Hos salt-/volumdepleterte pasienter, er startdosen 5 mg enalapril eller mindre. Individuell dosetitrering med enalapril og hydroklortiazid anbefales.

Bruk til eldre pasienter

Bruk hos eldre pasienter har vist like god effekt som hos yngre hypertensive pasienter. Ta hensyn til nyrefunksjon ved dosering.

Pediatrisk populasjon

Anbefales ikke brukt hos barn under 18 år, på grunn av manglende informasjon om sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Enalapril Comp ratiopharm kan administreres oralt som en enkeltdose/dag med eller uten mat.

Individuell dosetitrering med begge virkestoffer anbefales.

Når klinisk passende, kan direkte bytte fra ACE-hemmer monoterapi til fast kombinasjon vurderes.

4.3 Kontraindikasjoner

Legemidlet må ikke brukes i følgende tilfeller:

- overfølsomhet overfor enalapril, andre angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere, hydroklortiazid, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- pasienter som tidligere har fått angioneurotisk ødem (Quinckes ødem) ved behandling med en ACE-hemmer og/eller pasienter med arvelig eller idiopatisk angioødem.
- i løpet av andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- overfølsomhet overfor sulfonamid-deriverte legemidler.
- alvorlig nyresvikt (kreatininclearance ≤ 30 ml/min).
- anuri
- alvorlig leversvikt/leverencefalopati.
- samtidig bruk av enalapril/hydroklortiazid og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- samtidig bruk med sakubitril/valsartan. Dette legemidlet skal ikke påbegynnes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen av sakubitril/valsartan (se også pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vedrørende enalapril/hydroklortiazid

Hypotensjon og elektrolyttforstyrrelser

Symptomatisk hypotensjon forekommer sjelden hos pasienter med ukomplisert hypertensjon. Hos pasienter med hypertensjon som får enalapril/hydroklortiazid, er sannsynligheten for symptomatisk hypotensjon større hvis pasienten har hatt væskemangel, f.eks. forårsaket av diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast (se pkt. 4.5 og 4.8). Regelmessig måling av serumelektrolytter bør foretas med passende intervaller hos slike pasienter. Det må utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom, siden et stort fall i blodtrykket hos disse kan forårsake myokardinfarkt eller cerebrovaskulær skade. Symptomatisk hypotensjon er observert hos hypertensive pasienter med hjertesvikt, med eller uten relatert nyreinsuffisiens.

Hvis hypotensjon oppstår, skal pasienten plasseres i liggende stilling, og om nødvendig få tilført intravenøs infusjon av saltoppløsning. En forbigående hypotensiv respons er ikke en

kontraindikasjon for ytterligere doser som vanligvis kan gis uten problem så snart blodtrykket har økt etter volumekspansjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Enalapril/hydroklortiazid bør ikke administreres til pasienter med nyreinsuffisiens (kreatininclearance <80 ml/minutt og >30 ml/minutt) før titrering av enalapril har vist behov for dosen i denne formuleringen (se pkt. 4.2).

Noen hypertensive pasienter uten tydelig foreliggende nyresykdom har utviklet økt blodurea og kreatinin når enalapril har vært gitt samtidig med et diuretikum (se pkt. 4.4-*Enalapril-Nyresvikt; Hydroklortiazid-Nyresvikt*). Dersom dette forekommer, bør behandlingen med Enalapril Comp ratiopharm seponeres. Denne situasjonen kan skyldes mulig underliggende nyrearteriestenose (se pkt. 4.4- *Enalapril- Renovaskulær hypertensjon*).

Hyperkalemi

Kombinasjonen av enalapril og et lavdosert diuretikum kan ikke utelukke muligheten for at hyperkalemi kan oppstå (se pkt. 4.4 *Enalapril- Hyperkalemi*).

Litium

Kombinasjonen av litium med enalapril og diuretika anbefales vanligvis ikke (se pkt. 4.5).

Vedrørende enalapril

Aorta- eller mitralklaffstenose/hypertrofisk kardiomyopati

I likhet med alle vasodilatorer bør ACE-hemmere gis med forsiktighet hos pasienter med valvulær eller aortisk outflow-obstruksjon i venstre ventrikkle, og unngås i tilfeller med kardiogen sjokk og hemodynamisk signifikant obstruksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Nyresvikt har blitt rapportert i forbindelse med enalapril, hovedsakelig hos pasienter med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose. Nyresvikt i forbindelse med behandling med enalapril er vanligvis reversibelt hvis det oppdages raskt og behandles på riktig måte (se pkt 4.2 og 4.4 – Enalapril/Hydroklortiazid-Nedsatt nyrefunksjon; Hydroklortiazid-Nedsatt nyrefunksjon).

Renovaskulær hypertensjon

Det er økt risiko for hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til én enkelt fungerende nyre behandles med ACE-hemmere. Tap av nyrefunksjon kan forekomme med kun små endringer i serumkreatininnivået. Hos disse pasientene skal behandlingen initieres under tett medisinsk oppfølging, med lave doser, forsiktig titrering og overvåking av nyrefunksjonen.

Nyretransplantasjon

Det mangler erfaring når det gjelder administrasjon av enalapril hos pasienter som nylig har gjennomgått en nyretransplantasjon. Behandling med enalapril anbefales derfor ikke.

Hemodialysepasienter

Bruk av enalapril er ikke indisert hos pasienter som trenger dialyse grunnet nyresvikt. Anafylaktoide reaksjoner er rapportert for pasienter som har fått dialyse med høyfluksmembraner (f.eks. AN 69®) og som samtidig har fått behandling med en ACE-hemmer. Hos slike pasienter må det vurderes om det kan brukes en annen type dialysemembran eller en annen klasse antihypertensiva.

Leversvikt

ACE-hemmere har i sjeldne tilfeller blitt assosiert med et syndrom som starter med kolestatisk ikterus eller hepatitt, og som utvikler seg til fulminant hepatisk nekrose og (noen ganger) dødsfall. Mekanismen til dette syndromet er uklar. Pasienter som tar ACE-hemmere og som utvikler ikterus eller får en markert økning av leverenzymene, må slutte å ta ACE-hemmeren og få nødvendig medisinsk oppfølging (se pkt. 4.4-Hydroklortiazid-Leversvikt).

Nøytropeni/agranulocytose

Nøytropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anemi er rapportert hos pasienter som behandles med ACE-hemmere. Hos pasienter med normal nyrefunksjon og ingen andre kompliserende faktorer, forekommer nøytropeni sjelden. Enalapril må brukes med svært stor forsiktighet hos pasienter med kollagen vaskulær sykdom samt hos pasienter som får immunsuppressiv behandling eller behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombinasjon av disse kompliserende faktorene, spesielt hvis pasienten har eksisterende nedsatt nyrefunksjon. Noen av disse pasientene utviklet alvorlige infeksjoner, som i noen få tilfeller ikke responderte på intensiv antibiotikabehandling. Hvis enalapril brukes hos slike pasienter, anbefales regelmessig overvåking av antall hvite blodlegemer, og pasientene må instrueres om å rapportere ethvert tegn på infeksjon.

Serumkalium

Økning av serumkalium er observert hos noen pasienter som har blitt behandlet med ACE-hemmere, inkludert enalapril. Risikofaktorer for utvikling av hyperkalemi inkluderer nedsatt nyrefunksjon, forverret nyrefunksjon, høy alder (> 70 år), diabetes mellitus, hypoaldosteronisme, interkurrente hendelser, særlig dehydrering, akutt hjertedekompensasjon, metabolsk acidose.

ACE-hemmere kan forårsake hyperkalemi fordi de hemmer frigjøring av aldosteron. Effekten er vanligvis ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Imidlertid kan hyperkalemi oppstå hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller hos pasienter som bruker kaliumtilskudd (inkludert salterstatninger), kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, epleron, triamteren eller amilorid), eller bruk av andre medikamenter som er assosiert med økning i serumkalium (f.eks. heparin, trimetoprim/sulfametoksazol) og spesielt aldosteronantagonister eller angiotensinreseptorantagonister. Kaliumsparende diuretika og angiotensinreseptorantagonister bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker ACE-hemmere, og serumkalium og nyrefunksjon bør monitoreres (se pkt. 4.5).

Hyperkalemi kan forårsake alvorlig, noen ganger fatal, arytmi. Dersom samtidig bruk av enalapril og noen av de ovennevnte midlene anses hensiktsmessig anbefales regelmessig måling av serumkalium (se pkt. 4.4 -*Enalapril/Hydroklortiazid-Hyperkalemi; Hydroklortiazid-Metabolske og endokrine effekter* og 4.5).

Diabetespasienter

Diabetespasienter som behandles med perorale antidiabetika eller insulin, og som skal starte behandling med ACE-hemmere, skal informeres om at de må være ekstra oppmerksomme på symptomer på hypoglykemi, spesielt i de første månedene med samtidig bruk (se pkt. 4.4-*Hydroklortiazid-Metabolske og endokrine effekter* og 4.5).

Hypersensitivitet/angioødem

Angioneurotisk ødem i ansiktet, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynx er rapportert hos pasienter behandlet med ACE-hemmere, inkludert enalapril. Dette kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt i behandlingen. I slike tilfeller må enalaprilbehandlingen umiddelbart avsluttes, og egnet overvåking bør igangsettes for å sikre fullstendig symptomlindring før pasienten skrives ut. I tilfeller der hevelse har begrenset seg til ansikt og lepper, går tilstanden som regel tilbake uten behandling, selv om antihistaminer har vært til hjelp for å lindre symptomene. Selv i tilfeller hvor det bare ses opphovning av tungen, uten respiratoriske problemer, kan det være nødvendig å holde pasienten under

observasjon over lengre tid, da behandling med antihistaminer og kortikosteroider muligens ikke er tilstrekkelig.

I svært sjeldne tilfeller har det vært rapportert om dødsfall på grunn av angioødem forbundet med ødem i strupehodet eller tungen. Det er stor sannsynlighet for at pasienter med hevelse i tungen, glottis eller strupehodet vil oppleve luftveisobstruksjon. Dette gjelder spesielt pasienter som har gjennomgått operasjoner i luftveiene. Der det er påvirkning av tunge, glottis eller larynx, som sannsynlig kan gi luftveisobstruksjon, må det umiddelbart gis riktig akuttmedisinsk behandling. Dette kan inkludere subkutan adrenalinoppløsning 1:1000 (0,3 ml til 0,5 ml) og/eller tiltak som sikrer frie luftveier.

Hos mørkhudete pasienter (svarte) som tar ACE-hemmere er det rapportert høyere forekomst av angioneurotisk ødem sammenlignet med ikke-mørkhudete pasienter. Generelt sett ser det imidlertid ut til at mørkhudete har økt risiko for angioødem.

Pasienter med tidligere angioødem uten relasjon til ACE-hemmer behandling, kan ha økt risiko for angioødem mens de får en ACE-hemmer (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av ACE-hemmere med sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem. Behandling med sakubitril/valsartan skal ikke påbegynnes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen av dette legemidlet. Behandling med dette legemidlet skal ikke påbegynnes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen av sakubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av ACE-hemmere med rasekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til økt risiko for angioødem (f.eks. hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) (se pkt. 4.5). Forsiktighet bør utvises når rasekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin påbegynnes hos en pasient som allerede bruker en ACE-hemmer.

Anafylaktoide reaksjoner ved hymenoptera-desensibilisering

I sjeldne tilfeller har pasienter som har fått ACE-hemmer i løpet av desensibilisering med hymenopteragift fått livstruende anafylaktoide reaksjoner. Disse reaksjonene kan unngås ved å midlertidig holde tilbake ACE-hemmer behandling før hver desensibilisering.

Anafylaktoide reaksjoner ved LDL-afere

I sjeldne tilfeller utvikler pasienter som får ACE-hemmere mens de gjennomgår low-density-lipoprotein (LDL)-afere med dextranulfat, livstruende anafylaktoide reaksjoner. Disse reaksjonene kan unngås ved å midlertidig holde tilbake ACE-hemmer behandling før hver afere.

Hoste

Hoste er rapportert ved bruk av ACE-hemmere. Hosten er typisk ikke-produktiv, hardnakket og gir seg ved avsluttet behandling. ACE-hemmer induisert hoste bør betraktes som en differensialdiagnose ved hoste.

Kirurgi/anestesi

Enalapril blokkerer angiotensin II-dannelsen, og hos pasienter som gjennomgår en større operasjon eller får anestesi med midler som forårsaker hypotensjon, svekkes derfor evnen til å kompensere via renin-angiotensin-systemet. Hypotensjon som oppstår på grunn av denne mekanismen, kan korrigeres ved volumekspansjon (se pkt. 4.5).

Etniske forskjeller

Som for andre ACE-hemmere er enalapril øyensynlig mindre effektiv i å senke blodtrykket hos mørhudete (svarte) pasienter enn hos ikke-mørkhudete, muligens fordi det er høyere prevalens av lav-renin status i den mørkhudete hypertensive befolkningen.

Graviditet

Behandling med ACE-hemmere bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med ACE-hemmere avbrytes umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Vedrørende hydroklortiazid

Nedsatt nyrefunksjon

Tiazider kan være uegnet som diuretika hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og er ineffektive ved kreatininclearance på 30 ml/min eller lavere (dvs. moderat eller alvorlig nyreinsuffisiens) (se pkt. 4.2 og 4.4-Enalapril/Hydroklortiazid-Nedsatt nyrefunksjon).

Leversvikt

Tiazider bør brukes med varsomhet til pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, da mindre forandringer i væske- og elektrolyttbalansen kan fremkalle hepatisk koma (se pkt. 4.4-Enalapril-Leversvikt).

Metabolske og endokrine virkninger

Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen. Dosejustering av antidiabetiske legemidler inkludert insulin kan bli nødvendig (se pkt. 4.4- Enalapril-Diabetespasienter).

Behandling med tiaziddiuretika kan være relatert til en økning i kolesterol- og triglyseridnivåene, imidlertid ved en dose på 12,5 mg hydroklortiazid, er det rapportert om minimale eller ingen effekter. I kliniske studier med 6 mg hydroklortiazid ble det heller ikke rapportert noen klinisk signifikant effekt på glukose, kolesterol, triglyserider, natrium, magnesium eller kalium.

Tiazidbehandling kan indusere hyperurikemi og/eller urinsyregikt hos visse pasienter. Denne hyperurikemiske effekten ser ut til å være doserelatert og er ikke klinisk signifikant ved en dose på 6 mg hydroklortiazid i dette produktet. Dessuten kan enalapril føre til økt mengde urinsyre i urinen, og derved motvirkes den hyperurikemiske effekten av hydroklortiazid.

Som for alle pasienter som behandles med diuretika, bør elektrolytter i serum kontrolleres med passende intervaller.

Tiazider (inkludert hydroklortiazid) kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsignaler på væske- eller elektrolyttforstyrrelse er xerostomi, tørste, svakhet, apati, somnolens, rastløshet,

muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast.

Selv om hypokalemi kan utvikles under behandling med tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med enalapril redusere diuretikainduisert hypokalemi. Risikoen for hypokalemi er størst hos pasienter med levercirrhose, hos pasienter med rask diurese, hos pasienter med inadekvat peroralt inntak av elektrolytter og hos pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider eller ACTH (se pkt. 4.5).

Hyponatremi kan forekomme hos ødematøse pasienter i varmt vær. Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan redusere urinutskillelse av kalsium og gi en tilbakevendende og lett økning av serumkalsium uten kjent feil ved kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på latent hyperparatyreoidisme. Tiazider bør seponeres før paratyreoideafunksjonen utredes.

Det er påvist at tiazider øker magnesiumutskillelsen i urin, noe som kan gi hypomagnesemi.

Dopingtest

Dette legemidlet inneholder hydroklortiazid som kan gi positivt analyseresultat i en dopingtest.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme hos tiazidbehandlede pasienter med eller uten allergi eller bronkial astma i anamnesen. Det er rapportert om forverring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus ved bruk av tiazider.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier basert på det danske nasjonale kreftregisteret er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom) i pasienter med økende kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensibiliserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og umiddelbart ta kontakt med lege ved mistenkelige hudforandringer. Mulige forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV-stråling, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenkelige hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær trangvinkelglaukom:

Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Primær behandling er å seponere hydroklortiazid så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling må vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidlige sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Akutt respiratorisk toksisitet:

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør lisinopril/hydroklortiazid seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Hjelpestoffer

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Enalapril+hydroklortiazid

Andre antihypertensive midler

Samtidig bruk av disse midlene (for eksempel betablokkere, metyldopa, kalsiumkanalblokkere) kan øke den hypotensive effekten av enalapril. Samtidig bruk av nitroglyserin og andre nitrater, eller andre vasodilatorer, kan føre til ytterligere redusert blodtrykk.

Litium

Reversibel økning i serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan øke risikoen for litiumtoksisitet og forsterke den allerede økte litiumtoksisitet med ACE-hemmere.

Bruk av enalapril sammen med litium anbefales ikke, men hvis kombinasjonen viser seg å være nødvendig, skal serumlitiumnivåene overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (inkludert COX-2-hemmere)

Kronisk administrering av NSAIDs, inkludert COX-2-hemmere kan redusere den antihypertensive effekten til en ACE-hemmer eller kan redusere de diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effektene av diuretika.

NSAIDs (inkludert COX-2-hemmere) og angiotensin II-reseptor antagonister eller ACE-hemmere gir en tilleggseffekt på økningen i serumkalium og kan føre til en forverring av nyrefunksjonen. Disse effektene er vanligvis reversible. I sjeldne tilfeller kan det forekomme akutt nyresvikt, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (for eksempel eldre eller dehydrerte pasienter, deriblant dem som behandles med diuretika). Derfor skal kombinasjonen brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasientene skal være adekvat hydrerte og man bør overveie oppfølging av nyrefunksjonen etter oppstart av annen samtidig behandling og deretter regelmessig.

Enalapril

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som øker risikoen for angioødem

Samtidig bruk av ACE-hemmere med sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4). Samtidig bruk av ACE-hemmere med rasekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4.).

Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd eller andre legemidler som kan øke serumkalium

Til tross for at serumkalium vanligvis forblir innenfor normalområdet, kan hyperkalemi oppstå hos noen pasienter behandlet med dette legemidlet. Kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller kaliumholdige salterstatninger kan gi signifikant økning av serumkalium. Det bør også utvises forsiktighet når dette legemidlet administreres samtidig med andre midler som øker serumkalium, som trimetoprim og trimetoprim/sulfametoksazol, da trimetoprim er kjent for å virke som et kaliumsparende diuretikum som amilorid. Derfor er kombinasjonen av dette legemidlet med de ovennevnte legemidlene ikke anbefalt. Hvis samtidig bruk er indisert må dette brukes med forsiktighet og med frekvente målinger av serumkalium ofte (se pkt. 4.4).

Ciklosporin

Hyperkalemi kan oppstå ved samtidig bruk av ACE-hemmere og ciklosporin. Monitorering av serumkalium er anbefalt.

Heparin

Hyperkalemi kan oppstå ved samtidig bruk av ACE-hemmere og heparin. Monitorering av serumkalium er anbefalt.

Diuretika (tiazid eller loop diuretika)

Tidligere behandling med høydose diuretika kan føre til volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når man starter med enalapril (se pkt. 4.2 og 4.4). Den hypotensive effekten kan reduseres ved å slutte med diuretika, eller ved økt volum- eller saltinntak.

Trisykliske antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Samtidig inntak av visse anestetika, trisykliske antidepressiva og antipsykotiske stoffer og ACE-hemmere kan gi ytterligere reduksjon av blodtrykket (se pkt. 4.4).

Gull

Det er sjeldne rapporter om nitritoide reaksjoner (symptomer inkluderer rødme, kvalme, oppkast og hypotensjon) hos pasienter som behandles med injiserbart gull (f.eks. natrium aurothiomalat) samtidig med ACE-hemmer, inkludert enalapril.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan redusere den antihypertensive effekten til ACE-hemmere (se pkt. 4.5.).

Antidiabetika

Epidemiologiske studier tyder på at samtidig bruk av ACE-hemmere og antidiabetika (insulin, orale hypoglykemiske midler) kan forårsake økt blodglukosesenkende effekt med fare for hypoglykemi. Dette fenomenet synes å være mer sannsynlig i de første ukene av kombinasjonsbehandlingen samt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Alkohol

Alkohol forsterker den hypotensive effekten av ACE-hemmere (se pkt. 4.5).

Acetylsalisylsyre, trombolytika og betablokkere

Enalapril kan med sikkerhet gis samtidig med acetylsalisylsyre (ved kardiologiske doser), trombolytika og betablokkere.

Hydroklortiazid

Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler

Tiazider kan øke responsen på tubokurarin.

Alkohol, barbiturater eller opioid analgetika

Forsterkning av ortostatisk hypotensjon kan forekomme.

Antidiabetiske midler (orale midler og insulin)

Det kan være nødvendig å justere dosen av det antidiabetiske midlet (se pkt. 4.8).

Kolestyramin og kolestipolresiner

Tilstedeværelsen av anionbytteresiner reduserer absorpsjonen av hydroklortiazid. Enkeltdoser av enten kolestyramin eller kolestipolresinerr bindes til hydroklortiazid og nedsetter absorpsjonen fra gastrointestinaltraktus med inntil henholdsvis 85 og 43 %.

Økende QT intervall (for eksempel kinidin, prokainamide, amiodaron, sotalol)

Økt risiko for Torsades de Pointes.

Kortikosteroider, ACTH

Intensivert elektrolyttforstyrrelse, særlig hypokalemi.

Kaliuretiske diuretika (f.eks. furosemid), karbenoksolon eller laksantiamisbruk

Hydroklortiazid kan øke tapet av kalium og/eller magnesium.

Pressoraminer (f.eks. adrenalin)

Effekten av pressoraminer kan reduseres, men ikke i den grad at man vil utelukke bruk på forhånd.

Cytostatika (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazider kan redusere nyreutskillelsen av cytotoxiske midler og forsterke deres myelosuppressive virkning.

Digitalisglykosider

Hypokalemi kan sensitivisere eller forsterke hjertets respons på de toksiske effekter av digitalis (f.eks. økt ventrikkelsensitivitet).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Bruk av ACE-hemmere er ikke anbefalt i første trimester av graviditeten (se pkt. 4.4). Bruk av ACE-hemmere er kontraindisert i svangerskapets andre og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Graviditet

ACE-hemmere

Behandling med ACE-hemmere er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med ACE-hemmere kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir stadfestet, bør behandling med ACE-hemmere stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for ACE-hemmere i andre og tredje trimester kan medføre føtotoxisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker, (se pkt. 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for ACE-hemmere fra andre trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt ACE-hemmere under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under svangerskap, særlig i første trimester. Dyrestudier er mangelfulle.

Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på den farmakologiske virkningsmekanismen til hydroklortiazid kan bruk under andre og tredje trimester føre til redusert føtoplacental perfusjon og kan gi opphav til ikterus, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni hos foster og nyfødte.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved svangerskapsindusert ødem, svangerskapsindusert hypertensjon eller ved preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon i placenta uten gunstig effekt på sykdommen.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner med unntak av sjeldne tilfeller der ingen annen behandling kan gis.

Amming

Enalapril

Begrensede farmakokinetiske data tyder på svært lave konsentrasjoner i morsmelk (se pkt. 5.2). Selv om disse konsentrasjonene ser ut til å være klinisk irrelevante, er bruk av enalaprilmaleat ikke anbefalt ved amming av for tidlig fødte spedbarn eller ved nyfødte de første ukene etter fødsel. Grunnen til dette er en mulig risiko for kardiovaskulær påvirkning og nyrepåvirkning samt at det ikke foreligger tilstrekkelig klinisk erfaring. Ved amming av eldre spedbarn, kan bruk av enalaprilmaleat vurderes dersom behandlingen er nødvendig for moren og barnet observeres for eventuelle bivirkninger.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker.

Tiazider i store doser forårsaker kraftig diurese og kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av enalaprilmaleat under amming anbefales ikke. Dersom enalaprilmaleate brukes under amming, skal dosen være så lav som mulig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Når det kjøres bil eller man betjener maskiner, bør det tas med i betraktningen at det fra tid til annen kan forekomme svimmelhet og utmattelse (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Enalapril Comp er vanligvis godt tolerert. I kliniske studier har bivirkningene vanligvis vært milde og forbigående, og har i de fleste tilfeller ikke krevet avbrudd i behandlingen.

De mest vanlige bivirkningene rapportert i kliniske studier med kombinasjonsbehandling med enalapril 20 mg og hydroklortiazid 12,5 mg er hodepine og hoste.

Følgende bivirkninger er rapportert for kombinasjonsbehandlingen, enalapril alene eller hydroklortiazid alene, enten i kliniske studier eller etter markedsføring:

Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)						Ikke-melanom hudkreft (basalcelle-karsinom og plateepitel-karsinom)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi (inkludert aplastisk og hemolytisk)	Nøytropeni Redusert hemoglobin Redusert hematokrit Trombocytopeni Agranulocytose Benmargs-depresjon Leukopeni Pancytopeni Lymfadenopati Autoimmune sykdommer		
Endokrine sykdommer						Syndrom med uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)
Stoffskifte og ernærings-betingede sykdommer		Hypokalemi Økt kolesterol Økte triglyserider Hyperurikemi	Hypoglykemi (se pkt. 4.4) Hypo-magnesemi Urinsyregikt*	Hyperglykemi	Hyperkalsemi (se pkt. 4.4)	
Psykiatriske lidelser		Depresjon	Forvirring Insomnia Nervøsitet	Uvanlige drømmer Søvnforstyrrelser		

			Nedsatt libido*			
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Synkope Smaksforandring	Somnolens Parestesier Vertigo	Parese (som skyldes hypokalemi)		
Øye-sykdommer	Tåkesyn					Koroidal Effusjon
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus			
Hjerte-sykdommer	Svimmelhet	Rytme-forstyrrelser Angina pectoris Takykardi	Palpitasjoner Hjerteinfarkt eller cerebro-vaskulære hendelser* (mulig sekundært til betydelig hypotensjon hos høyrisikopasienter (se pkt. 4.4))			
Kar-sykdommer		Hypotensjon Ortostatisk hypotensjon	Flushing	Raynaud's fenomen		
Sykdommer i Respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspné	Rhinorré Sår hals og heshet Bronkospasme/astma	Lungeinfiltrater Åndenød (inkludert pneumonitt og lungeødem) Rhinit Allergisk alveolitt/eosinofil pneumoni	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (Se pkt. 4.4)	
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme	Diaré, Abdominal-smerter	Ileus Pankreatitt Oppkast Dyspepsi Konstipasjon Anoreksi Mageirritasjon Munntørrehet Magesår Flatulens*	Stomatitt/aftøse ulcerasjoner Glossitt	Intestinalt angioødem	
Sykdommer i lever og galleveier				Leversvikt Levernekrose (kan være fatal) Hepatitt (enten hepatocellulær eller kolestatisk) Gulsott Kolecystitt (særlig hos pasienter med pre-eksisterende gallestenslidelser)		
Hud- og		Utslett	Diaforese	Erythema		Symptom-

Underhuds-sykdommer		(eksem) Hyper-sensitivitet/ angioneurotisk ødem**	Pruritus Urtikaria Alopesi	multiforme Stevens-Johnsons syndrom Eksfoliativ dermatitt Toksisk epidermal nekrolyse Purpura Kutan lupus erytematosus Erythrodermi Pemfigus		kompleks***
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskel-kramper****	Artralgi*			
Sykdommer i nyre- og urinveier			Nedsatt nyrefunksjon Nyresvikt Proteinuri	Oliguri Interstitiell nefritt		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer			Impotens	Gynekomasti		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Brystmerter Fatigue	Malaise Feber			
Undersøkelser		Hyperkalemi Forhøyede verdier av serumkreatinin	Forhøyet blodurea Hyponatremi	Forhøyede leverenzymen og serumbilirubin		

* Disse bivirkninger er kun relevante for hydroklortiaziddoser på 12,5 mg og 25 mg

** angioneurotisk ødem i ansikt, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynks er rapportert (se pkt. 4.4).

*** Det er rapportert om et symptomkompleks som kan inkludere noen eller alle de følgende symptomene: Feber, serositt, vaskulitt, myalgi/myositt, artralgi/artritt, positiv test på ANA, forhøyet SR, eosinofili og leukocytose. Utslett, fotosensibilisering eller andre dermatologiske manifestasjoner kan forekomme.

**** Frekvensen av muskelkramper som vanlige gjelder hydroklortiaziddoser på 12,5 mg og 25 mg, mens frekvensen av hendelsen er mindre vanlige når det gjelder doser på 6 mg av hydroklortiazid.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft:

Basert på tilgjengelige data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell

oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema> .

4.9 Overdosering

Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig for behandling av en overdose med Enalapril Comp ratiopharm.

Behandlingen er symptomatisk og støttende. Behandlingen med Enalapril Comp ratiopharm bør seponeres, og pasienten bør overvåkes nøye. Foreslått behandling omfatter induksjon av emese, administrering av aktivt kull og administrering av et laksativ dersom inntaket skjedde nylig, samt korreksjon av dehydrering, elektrolyttforstyrrelser og hypotensjon etter etablerte prosedyrer

Enalapril

Det mest påfallende symptom på overdose rapportert til nå, er alvorlig hypotensjon, som begynner omtrent seks timer etter tablettinntak i forbindelse med blokkade av renin-angiotensinsystemet og stupor.

Symptomer assosiert med overdose av ACE-hemmere kan være sirkulatorisk sjokk, elektrolyttforstyrrelser, nyresvikt, hyperventilering, takykardi, palpitasjoner, bradykardi, svimmelhet, angst og hoste. Etter inntak av henholdsvis 300 mg og 440 mg enalapril, er det sett serum-enalaprilat konsentrasjoner som er 100 - 200 ganger høyere enn vanlig ved terapeutiske doser.

Anbefalt behandling ved overdosering er intravenøs infusjon av vanlig saltoppløsning. Hvis hypotensjon oppstår, skal pasienten plasseres i sjokkposisjon. Hvis tilgjengelig, kan også behandling med angiotensin II-infusjon og/eller katekolaminer intravenøst vurderes. Hvis inntaket skjedde nylig, skal det igangsettes nødvendige tiltak for å eliminere enalapril (for eksempel emese, mageskylling, administrering av absorbenter og natriumsulfat). Enalaprilat kan fjernes fra den generelle sirkulasjonen ved hemodialyse (se pkt. 4.4). I hvilken grad hydroklortiazid fjernes er ikke kjent. Pacemakerbehandling er indisert for behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatininkonsentrasjonen bør kontrolleres kontinuerlig.

Hydroklortiazid

De vanligste observerte tegn og symptomer er de som er forårsaket av elektrolyttdepleksjon (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av kraftig diurese. Dersom også digitalis har vært administrert, kan hypokalemi forsterke hjertearytmier.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ACE-hemmere (ACE: Angiotensin converting enzyme) og diuretika
ATC-kode: C09B A02

Farmakologisk virkningsmekanisme

Enalapril

Enalaprilmaleat er maleatsaltet av enalapril, et derivat av to aminosyrer, L-alanin og L-prolin. Angiotensin-converting-enzyme (ACE) er en peptidyldipeptidase som katalyserer omdannelsen av angiotensin I til vasopressoren angiotensin II. Etter absorpsjon, hydrolyseres enalapril til enalaprilat som hemmer ACE. Som et resultat av hemmingen av ACE, reduseres plasmanivået av angiotensin II, og dette fører så til økning i plasma-renin-aktivitet (ved hemming av den negative feedbacken av renin frigjøringen) og til en reduksjon av aldosteronsekresjonen.

ACE er identisk til kininase II. Det er derfor enalapril også kan blokkere nedbrytningen av bradykinin, et sterkt vasokonstriktorisk peptid. Hvilken rolle dette spiller for den terapeutiske effekten til enalapril er enda ikke kjent.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum som opptrer som en vanddrivende og blodtrykkssenkende substans som hemmer stoffer som øker tubulær reabsorpsjon av natrium i det kortikale segmentet.

Legemidlet øker urinutskillelse av natrium og klorid og, i mindre grad, utskillelse av kalium og magnesium, og øker derved diurese og utøver en antihypertensiv effekt.

Særtrekk ved antihypertensiv behandling

Enalapril

Selv om man tror at enalapril senker blodtrykket primært ved å hemme renin/angiotensin/aldosteron-systemet, er det også tilfelle at enalapril kan senke blodtrykket hos hypertensive pasienter med et lavt renin nivå.

Administrasjon av enalapril til pasienter med hypertensjon fører til en reduksjon av blodtrykk i både liggende og stående stilling, uten en betydelig økning i hjerterefrekvens.

Symptomatisk postural hypotensjon skjer ikke ofte. Hos noen pasienter kan oppnåelse av optimal blodtrykksreduksjon kreve flere uker med behandling. Plutselig tilbaketrekking av enalapril er ikke blitt forbundet med raskt økning i blodtrykk.

Effektiv hemming av ACE-aktivitet skjer vanligvis 2-4 timer etter peroral administrasjon av en individuell dose enalapril. Antihypertensiv effekt oppnås vanligvis etter en time, med maksimal reduksjon i blodtrykk 4-6 timer etter administrasjon. Effektens varighet er doserelatert. Ved anbefalte doser kan de antihypertensive og hemodynamiske effektene vare i minst 24 timer.

I hemodynamiske studier av pasienter med essensiell hypertensjon, ble reduksjon i blodtrykk etterfulgt av en reduksjon i perifer arteriell motstand med en økning i kardial effekt og liten eller ingen endring i hjerterefrekvens. Etter enalapril administrasjon ble det sett en økning i blodstrømmen gjennom nyre, glomerulær filtrasjonsfrekvens var uforandret. Det ble ikke funnet bevis på natrium- eller vannretensjon. Hos pasienter med lave glomerulære filtrasjonsfrekvenser før behandling, var frekvensene vanligvis økt.

I kliniske korttidsstudier hos diabetikere og ikke-diabetikere med nyresykdom, ble det sett reduksjon i albuminuri og urinutskillelse av IgG og total urinprotein etter administrasjon av enalapril.

Administrert sammen med tiazidtype diuretika er enaprilts blodtrykkssenkende effekter minst additive. Enalapril kan redusere eller forhindre utvikling av tiazidindusert hypokalemi.

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Hydroklortiazid

Tiden til diuretisk aktivitet er cirka 2 timer. Diuretisk aktivitet når toppen etter 4 timer og vedvarer i 6 til 12 timer.

Over en viss dose når tiaziddiuretika et platå med hensyn til terapeutisk effekt, mens bivirkningene fortsatt øker. Når behandlingen ikke er effektiv, vil økning av dosen over anbefalte dosenivåer ikke gi ytterligere fordeler, men ofte øke bivirkningene.

Ikke-melanom hudkreft:

Basert på tilgjengelige data fra epidemiologiske studier, er det sett en dose-avhengig sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av plateepitelkarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95% KI: 3,68-4,31) for SCC. Et klart kumulativt dose-respons forhold ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en «risk-set sampling» strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7- 2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

Vedrørende kombinasjonen

I kliniske studier reduserte en kombinert administrasjon av enalapril og hydroklortiazid blodtrykket betydelig mer enn noen av virkestoffene alene.

Administrasjon av enalapril hemmer renin-angiotensin-aldosteron systemet og har en tendens til å redusere hydroklortiazid-indusert kaliumtap.

Kombinasjonen av en ACE-hemmer og et tiaziddiuretikum produserte en synergistisk effekt og reduserte risikoen for hypokalemi fremkalt av diuretika alene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Administrasjon av enalapril og hydroklortiazid samtidig i ulike doser har liten eller ingen virkning på substansenes biotilgjengelighet.

Enalapril

Absorpsjon

Oral enalapril absorberes raskt, med maksimal serumkonsentrasjon av enalapril i løpet av 1 time. Ved å se på mengden som gjenfinnes i urinen er absorpsjonen av oralt enalapril ca. 60%. Absorpsjonen av enalapril påvirkes ikke av matinnhold i gastrointestinaltraktus.

Distribusjon

Etter absorpsjon blir enalapril raskt og fullstendig hydrolysert til enalaprilat, en potent ACE-hemmer. Maksimal serumkonsentrasjon av enalaprilat oppnås innen tre til fire timer etter oralt inntak av enalaprilmaleat. Den effektive halveringstiden for akkumulering av enalapril etter flerdoser av peroral enalapril er 11 timer. Hos personer med normal nyrefunksjon ble steady-state konsentrasjoner av enalapril nådd etter 4 dagers behandlingstid. Graden av absorpsjon og hydrolyse av enalapril er lik for de ulike dosene innen anbefalt doseringsområde.

Over konsentrasjonsområdet som er terapeutisk relevant, overskrider enalaprilbinding til menneskelige plasmaproteiner ikke 60 %.

Biotransformasjon

Det er ingenting som tyder på annen metabolsk omdannelse av enalapril enn omdannelsen til enalaprilat.

Eliminasjon

Enalapril utskilles primært via nyrene. Hovedkomponenten i urinen er enalaprilat, som utgjør ca 40 % av dosen og intakt enalapril (ca. 20 %).

Nyresvikt

Eksponeringen for enalapril og enalaprilat økes hos pasienter med nyresvikt. Etter inntak av 5 mg en gang daglig hos pasienter med kreatininclearance på 40 – 60 ml/min (mild til moderat nyresvikt) var steady-state AUC for enalapril ca det dobbelte av den for pasienter med normal nyrefunksjon. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $\leq$ 30 ml/min) ble AUC ca 8-doblet. Den effektive halveringstid for enalaprilat etter inntak av flere doser enalaprilmaleat ble forlenget og tid til steady state forsinket ved denne graden av nyresvikt. (Se pkt. 4.2 Dosering ved nyresvikt).

Enalaprilat kan fjernes fra generell sirkulasjon ved hemodialyse. Dialyseclearance er 62 ml/min.

Amning

Gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon av enalapril i morsmelk etter en enkel peroral dose på 20 mg gitt til fem kvinner etter fødsel, var 1,7 µg/L (i området 0,54 – 5,9 µg/L) 4 til 6 timer etter inntak av dosen. Gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon av enalaprilat var 1,7 µg/L (i området 1,2 – 2,3 µg/L); maksimalkonsentrasjonen inntraff på ulike tidspunkt er i løpet av en 24 timers periode. Ut i fra dataene om maksimalkonsentrasjon i morsmelk, er det estimert at totalt inntak hos et spedbarn som kun ernæres med morsmelk vil være omkring

0,16 % av moren sin vektjusterte dose. En kvinne som har inntatt 10 mg enalapril peroralt per dag i 11 måneder, hadde en maksimal enalaprilkonsentrasjon i morsmelk på 2 µg/L 4 timer etter en dose og en maksimal enalaprilatkonsentrasjon på 0,75 µg/L omkring 9 timer etter dosen. Den totale mengden enalapril og enalaprilat målt i morsmelk i løpet av en 24 timers periode var henholdsvis 1,44 µg/L og 0,63 µg/L i melken. Enalaprilatkonsentrasjon i morsmelken var ikke målbare (< 0,2 µg/L) 4 timer etter en enkel dose enalapril 5 mg hos en mor og 10 mg hos to mødre; konsentrasjon av enalapril ble ikke bestemt.

Hydroklortiazid

Absorpsjon

Peroral absorpsjon av hydroklortiazid er relativt rask.

Biotilgjengeligheten til hydroklortiazid varierer mellom 60 og 80 %. Diuretisk effekt innen 2 timer. Maksimal effekt oppnås etter 4 timer. Klinisk adekvat diuretisk effekt vedvarer i 6 - 12 timer.

Distribusjon

Proteinbinding er ca. 40 %.

Gjennomsnittlig plasma halveringstid hos fastende individer var rapportert til å være fra 5 til 15 timer.

Biotransformasjon

Hydroklortiazid elimineres raskt i nyren og utskilles uforandret (> 95 %) i urin. Minst 61 % av den perorale dosen elimineres uforandret i løpet av 24 timer.

Ved renal og kardial svikt, som hos eldre pasienter, reduseres renal clearance av hydroklortiazid og elimineringshalveringstid økes. Eldre pasienter viser også økte maksimale plasmakonsentrasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenisitet.

Studier på reproduksjonstoksitet tyder på at enalapril ikke har effekt på fertilitet eller reproduktivitet hos rotter og at det ikke er teratogent. I en studie der drektige rotter ble medisineret før og under svangerskapet så man en økt dødelighet hos avkommet i dieperioden.

Legemidlet krysser placenta og utskilles i morsmelk.

ACE-hemmere, som en klasse, er fetotoksisk (forårsaker fosterskade og/eller død) når de administreres i andre og tredje trimester.

Hydroklortiazid krysser placenta, men ikke blod-hjerne-barrieren.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Laktosemonohydrat 122,16 mg, maisstivelse, pregelatinisert stivelse, natriumhydrogenkarbonat, talkum og magnesiumstearat.

6.2 Uforlikligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C
Oppbevares utilgjengelig for barn.

6.5 Emballasje (type og innhold)

28x1 stk., 49x1 stk., 98x1 stk. og 100x1 stk. endosepakninger av aluminiumblister
28, 30, 50 98 og 100 stk. aluminiumblister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm GmbH, Ulm, Tyskland

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

99-2151

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Enalapril Comp ratiopharm: 13.10.2000/09.09.2010

10 OPPDATERINGSDATO

21.02.2022