

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enalapril Orion 5 mg tabletit
Enalapril Orion 10 mg tabletit
Enalapril Orion 20 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 5 mg, 10 mg tai 20 mg enalapriilimaleaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
5 mg: 63,9 mg laktoosimonohydraattia.
10 mg: 58,9 mg laktoosimonohydraattia.
20 mg: 117,8 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

5 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jossa merkintä ”5” toisella puolella ja toisella puolella jakourre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

10 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jossa merkintä ”10” toisella puolella ja toisella puolella jakourre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

20 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, jossa merkintä ”20” toisella puolella ja toisella puolella jakourre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- hypertension hoito
- oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito
- oireisen sydämen vajaatoiminnan ehkäisy, kun potilaalla on oireeton vasemman kammion toimintahäiriö (ejektiofraktio $\leq 35\%$).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ruoka ei vaikuta Enalapril Orion -tablettien imeytymiseen.

Annos sovitetaan yksilöllisesti potilasprofiilin ja verenpainevasteen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Aikuiset

Hypertensio

Hypertension vaikeusasteen ja potilaan tilan mukaan aloitusannos on 5–20 mg (korkeintaan). Enalapril Orion otetaan kerran vuorokaudessa (ks. alla). Lievässä hypertensiossa suositeltu aloitusannos on 5-10 mg. Potilailla, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuus on suuri (esim.

renovaskulaarinen hypertensio, suola- ja/tai nestevajaus, sydämen dekompensointi tai vaikea hypertensio), saattaa verenpaine laskea liikaa aloitusannoksen jälkeen. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan 5 mg, ja hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa.

Aikaisempi suurten diureettiannosten käyttö saattaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajasta ja muodostaa hypotensioriskin. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan 5 mg. Mikäli mahdollista, diureettihoito tulee keskeyttää 2–3 päivää ennen Enalapril Orion -hoidon aloittamista. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata.

Tavallinen ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa. Ylläpitoannos on korkeintaan 40 mg vuorokaudessa.

Sydämen vajaatoiminta/oireeton vasemman kammion toimintahäiriö

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa Enalapril Orionia käytetään diureettien, ja mikäli aiheellista digitaalisen tai beetasalpaajien lisäksi. Potilaille, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion toimintahäiriö, Enalapril Orionin aloitusannos on 2,5 mg, ja se tulee antaa lääkärin huolellisen valvonnan alaisena, jotta aloitusannoksen vaikutus verenpaineeseen voidaan todeta. Mikäli Enalapril Orion -hoidon aloittamisen yhteydessä sydämen vajaatoimintapotilaalla ei ole esiintynyt oireista hypotensiota tai kun se on tehokkaasti hoidettu, annos tulee nostaa asteittain tavanomaiseen 20 mg:n ylläpitoannokseen, joka voidaan antaa kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna sen mukaan, miten potilas sietää hoitoa. Annoksen säätäminen suositellaan tehtäväksi 2-4 viikon kuluessa. Enimmäisannos on 40 mg vuorokaudessa kahteen annokseen jaettuna.

Ehdotus Enalapril Orion -valmisteen annoksen säätämiseksi sydämen vajaatoiminnassa ja oireettomassa vasemman kammion toimintahäiriössä

Viikko	Annos (mg/vrk)
1. viikko	1.–3. vuorokausi: 2,5 mg/vrk* kerta-annoksena 4.–7. vuorokausi: 5 mg/vrk kahteen annokseen jaettuna
2. viikko	10 mg/vrk kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna
3. ja 4. viikko	20 mg/vrk kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna

*Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai jotka käyttävät diureetteja (ks. kohta 4.4).

Potilaan verenpainetta ja munuaistoimintaa tulee seurata tarkoin sekä ennen Enalapril Orion -hoidon aloittamista että sen jälkeen (ks. kohta 4.4), sillä potilailla on esiintynyt hypotensiota ja (harvemmin) siitä johtuvaa munuaisten vajaatoimintaa. Diureettihoitoa saavien potilaiden diureettiannosta tulee mahdollisuuksien mukaan pienentää ennen Enalapril Orion -hoidon aloittamista. Enalapril Orionin aloitusannoksen jälkeinen hypotensio ei tarkoita, että hypotensiota esiintyisi myös pitkäaikaishoidossa, eikä se edellytä Enalapril Orion -hoidon lopettamista. Myös potilaan seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Enalapriilin antovälejä tulee yleensä pidentää ja/tai annosta pienentää.

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Aloitusannos (mg/vrk)
30 < Krea Cl < 80 ml/min	5–10 mg

10 < Krea Cl < 30 ml/min	2,5 mg
Krea Cl ≤ 10 ml/min	2,5 mg dialyysipäivinä*

* Ks. kohta 4.4. Enalapriilaatti poistuu verestä dialyysissä. Muina päivinä annostus tulee sovittaa verenpainevasteen mukaan.

Käyttö ikääntyneille potilaille

Annoksen tulee vastata ikääntyneen potilaan munuaistoimintaa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Enalapriilin käytöstä hypertensiivisten lapsipotilaiden hoitoon on vain vähän kliinisistä tutkimuksista saatua kokemusta (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Lapsille, jotka pystyvät nielemään tabletteja, annos sovitetään yksilöllisesti potilasprofiilin ja verenpainevasteen mukaisesti. Suositeltava aloitusannos on 2,5 mg vähintään 20 kg mutta alle 50 kg painaville potilaille ja 5 mg vähintään 50 kg painaville. Enalapril Orion annetaan kerran vuorokaudessa. Annostus tulee sovittaa potilaan tarpeiden mukaisesti. Enimmäisannos vähintään 20 kg mutta alle 50 kg painaville on 20 mg/vrk ja vähintään 50 kg painaville 40 mg/vrk (ks. kohta 4.4).

Koska enalapriilin käytöstä vastasyntyneille ja lapsipotilaille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/min/1,73 m², on vain vähän kokemusta, valmistetta ei suositella tällaisille potilaille.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin toiselle ACE:n estäjälle
- anamneesissa angioedeema aikaisemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Enalapril Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Enalapril Orion -valmisteen käyttöä ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oireinen hypotensio

Oireista hypotensiota on todettu harvoin ei-komplisoiduilla hypertensiopotilailla. Oireinen hypotensio on todennäköisempää sellaisilla enalapriilia käyttävillä hypertensiopotilailla, joilla on diureettihoidon, suolarajoituksen, dialyysin, ripulin tai oksentelun aiheuttama hypovolemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista hypotensiota on todettu potilailla, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa, johon voi liittyä munuaisten vajaatoimintaa. Sitä esiintyy todennäköisimmin vaikea-asteista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eli potilailla, jotka käyttävät suuriannoksisia loop-diureetteja, tai joilla on hyponatremia tai munuaisten toiminnanvaja. Tällaisia potilaita on tarkkailtava huolellisesti hoitoa aloitettaessa sekä aina, kun enalapriili- ja/tai diureettiannosta muutetaan. Samankaltainen menettely saattaa olla tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus ja joilla liiallinen verenpaineen lasku saattaisi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Jos potilaalle kehittyy hypotensio, hänet on asetettava makuulle ja hänelle on tarvittaessa annettava

natriumkloridi-infuusio laskimoon. Ohimenevä hypotensio ei ole hoidon jatkamisen este. Seuraavat annokset voidaan tavallisesti antaa vaikeuksitta, kun verenpaine on kohonnut plasmavolyymin lisäyksen jälkeen.

Enalapriili saattaa alentaa joidenkin sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden systeemistä verenpainetta entisestään, vaikka potilaan verenpaine on normaali tai matala. Tämä on odotettu vaikutus eikä yleensä vaadi hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, enalapriili-annoksen pienentäminen ja/tai diureetti- ja/tai enalapriili-hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Aortta- tai mitraaliläppästennoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden vasodilataattoreiden tavoin myös ACE:n estäjiä tulee antaa varoen potilaille, joilla vasemman kammion läppä ja ulosvirtaus on ahtautunut, ja antamista tulee välttää tapauksissa, joissa potilaalla on kardiogeeninen sokki tai hemodynaamisesti merkitsevä ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) enalapriilin aloitusannostus tulee sovittaa potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2) ja seuraavat annokset hoitovasteen mukaisesti. Näiden potilaiden seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuden rutiiniseuranta kuuluu osaksi tavallista hoitoa.

Enalapriilin käytön yhteydessä on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa, ja tätä on tavattu lähinnä potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena jokin munuaissairaus, kuten munuaisvaltimon ahtauma. Jos enalapriilihoidosta johtuva munuaisten vajaatoiminta havaitaan nopeasti ja hoidetaan asianmukaisesti, se on yleensä korjaantuva.

Joidenkin hypertensiivisten potilaiden, joilla ei ole aikaisempaa munuaissairautta, veren urea- ja kreatiniinipitoisuudet ovat suurentuneet enalapriilin ja diureetin samanaikaisen antamisen seurauksena. Enalapriiliannostuksen pienentäminen ja/tai diureetin käytön lopettaminen saattaa olla tarpeen. Tällaisissa tapauksissa potilaalla saattaa olla munuaisvaltimon ahtauma (ks. kohta 4.4, Renovaskulaarinen hypertensio).

Renovaskulaarinen hypertensio

ACE:n estäjät saattavat suurentaa hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla on kummankin munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisvaltimon ahtauma. Munuaisten toiminta saattaa lakata ilman että seerumin kreatiniinipitoisuudessa havaitaan merkittävää muutosta. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa lääkärin huolellisessa valvonnassa pienillä annoksilla. Annos tulee titrata huolellisesti ja munuaisten toimintaa tulee seurata.

Munuaisensiirto

Enalapriilin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta. Enalapril Orion -hoitoa ei tämän vuoksi suositella.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjähoitoon on joskus liittynyt oireyhtymä, joka alkaa keltaisuudella tai maksatulehduksella ja etenee äkilliseen maksanekroosiin ja johtaa (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismeja ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla esiintyy keltaisuutta tai huomattavaa maksaentsyymien nousua, tulee ACE:n estäjähoito keskeyttää ja näitä potilaita tulee seurata kliinisesti asianmukaisella tavalla.

Neutropenia/agranulosytoosi

ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin sellaisilla potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti ja joilla ei ole muita komplisoivia tekijöitä. Enalapriilia tulee antaa erityistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on verisuonten kollageenisairaus tai jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa tai allopurinoli- tai prokaiiniamidihoitoa, tai joilla on kaikkia näitä riskitekijöitä, erityisesti, jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Osalle näistä potilaista kehittyi vakavia infektoita, joihin intensiivinen antibioottihoito ei joissakin tapauksissa

tehonnut. Jos enalapriilia annetaan tällaisille potilaille, tulee heidän valkosoluarvojaan seurata määrääjain ja kehottaa heitä ilmoittamaan kaikista infektioiden merkeistä.

Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, ääniraon ja/tai kurkunpään angioedeemaa on todettu ACE:n estäjiä, kuten enalapriilia, saavilla potilailla. Angioedeemaa saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa Enalapril Orion -hoito on heti lopetettava ja potilasta tarkkailtava asianmukaisesti, jotta varmistutaan oireiden täydellisestä häviämisestä ennen potilaan kotiuttamista. Potilas voi tarvita pidempiaikaista seurantaa myös tapauksissa, joissa on esiintynyt vain kielen turvotusta, mutta ei hengitysvaikeuksia, koska antihistamiini- tai kortikosteroidihoito ei ehkä ole riittävä.

Kuolemaan johtaneita angioedeematapauksia, joihin on liittynyt kurkunpään tai kielen turvotusta, on raportoitu hyvin harvoin. Hengitysteiden tukkeutuminen on mahdollista potilailla, joilla esiintyy kielen, ääniraon tai kurkunpään angioedeemaa. Tämä koskee erityisesti potilaita, joille on tehty hengitystieleikkaus. Hengitysteiden tukkeutumisen mahdollisesti aiheuttavassa kielen, ääniraon tai kurkunpään angioedeemassa tulee heti aloittaa asianmukainen hoito, esim. adrenaliiniliuoksen (1 mg/ml, 0,3–0,5 ml) antaminen ihon alle ja/tai hengitysteiden pitäminen avoimena.

ACE:n estäjähoidon yhteydessä mustaihoisilla potilailla on todettu muita potilaita yleisemmin angioedeemaa.

Potilailla, joilla on aikaisemmin ollut ACE:n estäjähoitoon liittymätöntä angioedeemaa, saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman vaara ACE:n estäjähoidon aikana. (Ks. kohta 4.3.)

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteen kanssa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen enalapriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Anafylaktiset reaktiot Hymenoptera-siedätys-hoidon aikana

Samanaikaisen ACE:n estäjähoidon ja pistäisimyrrykyä vastaan annettavan siedätys-hoidon yhteydessä on harvinaisina todettu henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita. Reaktiot on voitu välttää pitämällä tauko ACE:n estäjähoidossa ennen kutakin siedätys-hoitokertaa.

Anafylaktiset reaktiot LDL-afereesin aikana

Samanaikaisen ACE:n estäjähoidon ja dekstraanisulfaattilla toteutetun LDL-afereesin yhteydessä on harvinaisina todettu henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita. Reaktiot on voitu välttää pitämällä tauko ACE:n estäjähoidossa ennen kutakin afereesihoitokertaa.

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktisia reaktioita on todettu potilailla, joiden dialyysissä on käytetty high-flux-kalvoja (esim. AN 69®) ja jotka ovat saaneet samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa. Tällaisilla potilailla tulee harkita muunlaisten dialyysikalvojen tai erityyppisen verenpainelääkkeen käyttöä.

Hypoglykemia

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia käyttävien diabeetikkojen aloittaessa ACE:n estäjähoidon heitä on kehoitettava seuraamaan verensokeria hypoglykemian varalta etenkin

ensimmäisen yhdistelmähoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.5).

Yskä

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on todettu yskää. Yskä on luonteeltaan kuivaa ja itsepintaista, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjän aiheuttama yskä tulee ottaa huomioon yskän erotusdiagnostiikassa.

Leikkaukset/anestesia

Suurten leikkausten yhteydessä tai käytettäessä verenpainetta alentavia anestesia-aineita enalapriili estää kompensatorisen reniinerityksen aiheuttaman angiotensiini II:n muodostumisen. Mikäli verenpaine laskee ja sen katsotaan johtuvan tästä syystä, verenpaine voidaan korjata plasmavolyymin lisäyksellä.

Seerumin kaliumpitoisuus

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Hyperkalemia

Joillakin ACE:n estäjähoitoa kuten enalapriilia saavilla potilailla on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan huononeminen, ikä (yli 70-vuotiaat), diabetes, samanaikaiset kliiniset tilat, erityisesti dehydraatio, akuutti sydämen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi sekä kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktonin, eplerenonin, triamterenin tai amiloridin), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden samanaikainen käyttö sekä muiden sellaisten lääkkeiden käyttö, joihin liittyy seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden käyttö, varsinkin jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden huomattavaan suurenemiseen. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Jos enalapriilin ja jonkun yllämainitun lääkkeen samanaikaista käyttöä pidetään aiheellisena, niitä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava usein (Ks. kohta 4.5).

Litium

Litiumin ja enalapriilin samanaikaista käyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Renini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehokkuudesta ja turvallisuudesta hypertensiivisten yli 6-vuotiaiden lasten hoidossa on vähän kokemusta; muista käyttöaiheista ei ole kokemusta. Farmakokineettistä tietoa on vain vähän saatavilla yli 2 kuukauden ikäisistä lapsista (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2). Enalapril Orionia ei suositella lapsille muihin käyttöaiheisiin kuin hypertensioon.

Tutkimustiedon puuttumisen vuoksi Enalapril Orionia ei suositella annettavaksi vastasyntyneille eikä lapsipotilaille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/1,73 m² (ks. kohta 4.2).

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Etniset erot

Enalapriilin kuten muidenkin ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus on heikompi mustaihoisissa potilaissa kuin muissa todennäköisesti sen vuoksi, että pieni reniiniaktiivisuus on mustaihoisilla hypertensiopotilailla yleisempää.

Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per päiväannos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diureetit (tiatsidit tai loop-diureetit)

Aikaisempi diureettien käyttö suurina annoksina saattaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajausta tai hypotensiota (ks. kohta 4.4). Verenpainetta alentavaa vaikutusta voidaan lievittää diureettihoidon lopettamisella, lisäämällä nesteen tai suolan saantia tai aloittamalla enalapriilihoito pienellä annoksella.

Muut verenpainelääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa enalapriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai vasodilataattorien käyttö saattaa alentaa verenpainetta edelleen.

Litium

Seerumin litiumpitoisuuksien palautuvaa suurenemista ja toksisuutta on havaittu litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä. ACE:n estäjien ja tiatsididiureettien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa litiumpitoisuutta entisestään ja lisätä litiumin toksisuusriskiä. Enalapriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta jos molempia lääkkeitä pidetään välttämättömänä, tulee seerumin litiumpitoisuutta seurata huolella (ks. kohta 4.4).

Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anesteetit/narkootiset aineet

Samanaikainen ACE:n estäjien ja tiettyjen anesteettien, trisyklisten masennuslääkkeiden tai psykoosilääkkeiden käyttö saattaa voimistaa verenpaineen laskua (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Tulehduskipulääkkeen jatkuva käyttö saattaa vähentää ACE:n estäjän verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tulehduskipulääkkeillä (mukaan lukien COX-2-estäjät) ja ACE:n estäjillä on additiivinen

vaikutus seerumin kaliumpitoisuuden lisääntymiseen, mikä saattaa huonontaa munuaisten toimintaa. Nämä vaikutukset eivät yleensä ole pysyviä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on mahdollisesti heikentynyt (kuten vanhuksilla tai potilailla, joilla on nestevajausta, mukaan lukien diureettilääkitystä saavat potilaat).

Kultavalmisteet

Potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti parenteraalisesti annettavaa kultahoitoa (natriumaurotiomalaatti) ja ACE:n estäjää, mm. enalapriilia, on harvoin todettu nitriittireaktioita (oireisiin kuuluvat mm. kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja alhainen verenpaine).

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Samanaikainen ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinit, suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkkeet) käyttö näyttäisi epidemiologisten tutkimusten perusteella lisäävän verensokeria alentavaa vaikutusta ja muodostaa siten hypoglykemiariskin. Tätä ilmiötä on havaittu etenkin ensimmäisten tämän yhdistelmän käyttöviikkojen aikana ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (Ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Alkoholi

Alkoholi tehostaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Asetyyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

Enalapriilia voidaan käyttää turvallisesti asetyyylisalisyylihapon (kardiologisina annoksina), trombolyyttien ja beetasalpaajien kanssa.

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin enalapriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos enalapriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Enalapriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

Siklosporiini

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verensäätävä lääke, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääke.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Äideillä on ilmennyt lapsiveden vähäisyyttä, jonka oletetaan kuvaavan sikiön heikentynyttä munuaisten toimintaa, joka saattaa aiheuttaa raajojen jäykistymiä, kallon tai kasvojen epämuodostumia ja keuhkojen vajaakehitystä.

Jos sikiö on raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Vähäisten farmakokineettisten tietojen perusteella lääkeainepitoisuudet äidinmaidossa ovat hyvin pieniä (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävät olevan kliinisesti merkityksettömiä, Enalapril Orionin käyttöä ei suositella keskoslapsen imetyksen aikana eikä ensimmäisten viikkojen aikana synnytyksen jälkeen kardiovaskulaaristen ja munuaisvaikutusten oletetun riskin vuoksi ja koska kliiniset kokemukset ovat riittämättömät. Enalapril Orion -hoitoa voidaan harkita vanhempien lasten imetyksen aikana, jos sen katsotaan olevan äidille välttämätöntä ja jos lapsen terveydentilaa seurataan mahdollisten haittavaikutusten varalta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajoittaisen heitehuimauksen tai väsymyksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon ajoneuvoja kuljettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Veri ja imukudos:

Melko harvinaiset: anemia (myös aplastinen ja hemolyttinen)

Harvinaiset: neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet

Umpieritys:

Tuntematon: epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityminen (SIADH)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Melko harvinaiset: hypoglykemia (ks. kohta 4.4)

Hermosto:

Yleiset: päänsärky, masennus

Melko harvinaiset: sekavuus, uneliaisuus, unettomuus, hermostuneisuus, parestesia, kiertoaiheutus

Harvinaiset: epänormaalit unet, unihäiriöt

Silmät:

Hyvin yleiset: näön hämärtyminen

Sydän ja verisuonisto:

Hyvin yleiset: heiteaiheutus

Yleiset: hypotensio (myös ortostaattinen hypotensio), synkopee, rintakipu, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia

Melko harvinaiset: ortostaattinen hypotensio, sydämentykytys, sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahtuma*, joka on saattanut johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Harvinaiset: Raynaud'n ilmiö

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Hyvin yleiset: yskä

Yleiset: hengenahdistus

Melko harvinaiset: rinorea, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi/astma

Harvinaiset: keuhkoinfiltraatit, riniitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: ripuli, vatsakipu, makuaistin muutokset

Melko harvinaiset: ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, anoreksia, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava

Harvinaiset: stomatiitti/aftahaavaumat, kielitulehdus

Hyvin harvinaiset: suolen angioedeema

Maksa ja sappi:

Harvinaiset: maksan vajaatoiminta, hepatiitti (joko hepatosellulaarinen tai kolestaattinen), hepatiitti (johon liittyy nekroosi), kolestaasi (myös keltaisuus)

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleiset: ihottuma, yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulien, kielen, ääniraon ja/tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa on raportoitu (ks. kohta 4.4)

Melko harvinaiset: voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö

Harvinaiset: erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigus, erythrodermia

Lisäksi on todettu oireisto, johon saattavat kuulua jotkin tai kaikki seuraavista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihassärky/lihastulehdus, nivelsärky/niveltulehdus, positiiviset tumavasta-aineet, suurentunut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita ihoreaktioita saattaa myös esiintyä.

Munuaiset ja virtsatiet:

Melko harvinaiset: munuaisten toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria

Harvinaiset: oliguria

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: impotenssi

Harvinaiset: gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleiset: astenia

Yleiset: väsymys

Melko harvinaiset: lihaskrampit, punastuminen, korvien soiminen, sairautentunne, kuume

Tutkimukset:

Yleiset: hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Melko harvinaiset: veren ureapitoisuuden suureneminen, hyponatremia

Harvinaiset: maksaentsyymipitoisuuksien nousu, seerumin bilirubiinipitoisuuden nousu

*Ilmaantuvuudet olivat samat kuin plaseboryhmässä ja aktiivivertailua ineryhmässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Enalapriilin yliannostuksesta ihmiselle on vain vähän tietoa. Huomattavimmat toistaiseksi todetut yliannostuksen vaikutukset ovat voimakas hypotensio, joka alkaa noin kuusi tuntia tablettien ottamisen jälkeen ja ajoittuu reniini-angiotensiinijärjestelmän salpaukseen, sekä stupor. ACE:n estäjän yliannostuksen oireita saattavat olla verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä. Suun kautta otetun 300 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen seerumissa on todettu 100-kertainen ja 440 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen 200-kertainen enalapriilipitoisuus hoitoannosten jälkeisiin tavanomaisiin pitoisuuksiin verrattuna.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologista natriumkloridiliuosta infuusiona laskimoon. Jos kehityy hypotensio, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -hoitoa infuusiona ja/tai katekoliamiinien antamista laskimoon voidaan harkita, jos niitä on saatavilla. Mikäli lääkkeen ottamisesta on lyhyt aika, pyritään enalapriilimaleaatti poistamaan elimistöstä (esim. mahahuuhtelulla, antamalla absorbentteja ja natriumsulfaattia). Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä. (Ks. kohta 4.4.) Vaikeahoitoisissa bradykardiassa tulee käyttää sydämentahdistinta. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, ACE:n estäjät, ATC-koodi: C09AA02

Enalapril Orion (enalapriilimaleaatti) on enalapriilin maleaattisuola. Enalapriili on kahden aminohapon, L-alaniinin ja L-proliinin, johdannainen. Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (ACE) on peptidyylidipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I:n muuttumista verenpainetta kohottavaksi yhdisteeksi, angiotensiini II:ksi. Enalapriili hydrolysoituu imeytymisen jälkeen enalapriilaatiksi, joka on ACE:n estäjä. ACE:n toiminnan estyminen vähentää angiotensiini II:n pitoisuutta plasmassa, mikä (reniinin eritykseen kohdistuvan negatiivisen takaisinkytkennän eliminoitumisen vuoksi) johtaa

plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymiseen ja aldosteronin erityksen vähentymiseen.

ACE on identtinen kininaasi II -entsyymin kanssa. Näin ollen Enalapril Orion saattaa myös estää voimakkaan verenpainetta alentavan peptidin, bradykiniinin, hajoamista. Tämän seikan osuutta Enalapril Orionin terapeuttisiin vaikutuksiin ei kuitenkaan toistaiseksi tunneta.

Vaikutusmekanismi

Vaikka enalapriili alentaa verenpainetta ilmeisesti lähinnä estämällä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää, enalapriili alentaa verenpainetta myös potilaissa, joiden veren reniiniaktiivisuus on alhainen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enalapriili alentaa hypertensiopotilaan verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa ilman, että syke merkitsevästi nousee.

Pystyyn nousemiseen liittyvä oireinen verenpaineen lasku on harvinaista. Joillakin potilailla verenpaineen lasku optimaaliselle tasolle voi kestää useita viikkoja. Yhtäkkiseen enalapriilihoidon lopettamiseen ei ole liittynyt nopeaa verenpaineen nousua.

ACE:n aktiivisuus tavallisesti estyy tehokkaasti 2–4 tunnin kuluttua suun kautta otetusta enalapriiliannoksesta. Verenpainetta alentava vaikutus alkaa tavallisesti tunnin kuluttua, ja verenpaineen lasku on suurimmillaan 4–6 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Vaikutuksen kesto on suhteessa annokseen. Suositeltuja annoksia käytettäessä antihypertensiivisten ja hemodynaamisten vaikutusten on kuitenkin osoitettu jatkuvan vähintään 24 tunnin ajan.

Essentiaalista hypertensiota sairastavilla potilailla tehdyissä hemodynaamiikkatutkimuksissa verenpaineen alenemiseen liittyi ääreisvaltimoiden vastuksen väheneminen ja sydämen minuuttitilavuuden lisääntyminen ilman, että syke juurikaan muuttui. Enalapriili sai aikaan munuaisten verenvirtauksen lisääntymisen; glomerulusfiltraatio ei muuttunut. Natriumin tai veden retentiota ei todettu. Tosin potilaissa, joiden glomerulusfiltraatio oli alhainen ennen hoitoa, filtraatio tavallisesti lisääntyi.

Lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui munuaistautia sairastavia diabeetikkoja ja ei-diabeetikkoja, enalapriili vähensi albuminuriaa, virtsaan erittyvän IgG:n määrää ja virtsan kokonaisproteiinipitoisuutta.

Kun enalapriilia käytetään yhdessä tiatsididiureettien kanssa, enalapriilin verenpainetta alentava vaikutus on vähintään additiivinen. Enalapril Orion saattaa lieventää tiatsidien aiheuttamaa hypokalemiaa tai kokonaan estää sen.

Suun kautta tai injektiona annettu enalapriili vähensi ääreisvastusta ja alensi verenpainetta sydämen vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa, joita hoidettiin digitaalisella ja diureeteilla. Sydämen minuuttitilavuus lisääntyi ja syke (joka sydämen vajaatoiminnassa on tavallisesti koholla) aleni. Lisäksi keuhkokapillaarien kiilapaine aleni, ja NYHA (New York Heart Association) -kriteerien mukainen rasituksensieto parani ja sydämen vajaatoiminta lieveni. Nämä vaikutukset jatkuivat pitkäaikaishoidossa.

Lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa enalapriili hidasti sydämen laajentuman ja hypertrofian sekä vajaatoiminnan etenemistä, mikä näkyi vasemman kammion loppudistolisen ja loppusystolisen tilavuuden pienenemisenä ja ejektiofraktion paranemisena. Satunnaistetussa, kaksosokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (SOLVD Prevention Trial) tutkittiin potilaita, joilla oli oireeton vasemman kammion toimintahäiriö (LVEF < 35 %). 4 228 potilasta satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (n = 2 117) tai enalapriilia (n = 2 111). Sydämen vajaatoimintatapauksia ja kuolemantapauksia oli plaseboryhmässä 818 (38,6 %) ja enalapriiliryhmässä 630 (29,8 %) (riskin vähenemä 29 %, 95 %:n luottamusväli: 21–36 %; p < 0,001). Plaseboryhmästä 518 (24,5 %) ja enalapriiliryhmästä 434 (20,6 %) kuoli tai joutui sairaalaan uuden sydämen vajaatoiminnan kehittymisen tai taustalla olevan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen

vuoksi (riskin vähenemä 20 %; 95 %:n luottamusväli; 9–30 %; $p < 0,001$).

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (SOLVD Treatment trial) tutkittiin potilaita, joilla oli oireinen systolisesta toimintahäiriöstä johtuva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio < 35 %). 2 569 potilasta, jotka saivat sydämen vajaatoimintaan tavanomaista hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko plaseboa ($n = 1 284$) tai enalapriilia ($n = 1 285$). Kuolemantapauksia oli plaseboryhmässä 510 (39,7 %) ja enalapriiliryhmässä 452 (35,2 %) (riskin vähenemä 16 %, 95 %:n luottamusväli, 5–26 %, $p < 0,0036$). Kardiovaskulaarikuolemia oli plaseboryhmässä 461 ja enalapriiliryhmässä 399 (riskin vähenemä 18 %, 95 %:n luottamusväli, 6–28 %, $p < 0,002$), ja tämä johtui lähinnä siitä, että progressiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvien kuolemien määrä väheni (tapauksia plaseboryhmässä 251 ja enalapriiliryhmässä 209, riskin vähenemä 22 %, 95 %:n luottamusväli, 6–35 %). Potilaita kuoli tai joitui sairaalaan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi aikaisempaa vähemmän (tapauksia plaseboryhmässä 736 ja enalapriiliryhmässä 613, riskin vähenemä 26 %, 95 %:n luottamusväli, 18–34 %, $p < 0,0001$). Kaiken kaikkiaan SOLVD-tutkimuksessa enalapriili vähensi vasemman kammion toimintahäiriötä sairastavien potilaiden sydäninfarktirisikää 23 %, (95 %:n luottamusväli, 11–34 %; $p < 0,001$) ja epästabiliista angina pectoriksesta johtuvaa sairaalahoidon tarvetta 20 % (95 %:n luottamusväli, 9–29 %; $p < 0,001$).

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä. ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai kardiovaskulaarisiiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Pediatriset potilaat

Käytöstä hypertensiivisten, yli 6-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on niukasti kokemusta. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 110 hypertensiivistä, iältään 6–16-vuotiasta, vähintään 20 kg painavaa lapsipotilasta, joiden glomerulusfiltraatio oli > 30 ml/min/1,73 m², annettiin alle 50 kg painaville potilaille enalapriilia joko 0,625 mg, 2,5 mg tai 20 mg/vrk ja yli 50 kg painaville joko 1,25 mg, 5 mg tai 40 mg/vrk. Kerran vuorokaudessa annettu enalapriili alensi verenpainetta annosvasteisesti. Annosvasteinen verenpainetta alentava vaikutus oli yhdenmukainen kaikissa alaryhmissä (ikä, Tanner-vaihe, sukupuoli, ihonväri). Pienimmät tutkitut annokset 0,625 mg tai 1,25 mg eli keskimäärin 0,02 mg/kg/vrk eivät kuitenkaan näyttäneet alentavan kaikkien potilaiden verenpainetta yhtä tehokkaasti. Suurin tutkittu annos oli 0,58 mg/kg/vrk (enintään 40 mg). Lapsi- ja aikuispotilaiden haittavaikutusprofiilit eivät poikenneet toisistaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu enalapriili imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa yhden tunnin kuluessa. Virtsasta tehtyjen analyysien perusteella suun kautta annetun enalapriilitabletin sisältämästä enalapriilista imeytyy noin 60 %. Maha-suolikanavassa oleva ruoka ei vaikuta suun kautta annetun Enalapril Orionin imeytymiseen.

Suun kautta annetusta enalapriilista suuri osa hydrolysoituu imeytymisen jälkeen nopeasti enalapriilaatiksi, joka on voimakas ACE:n estäjä. Enalapriilaatti saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa noin 4 tunnin kuluttua suun kautta otetusta tablettimuotoisesta enalapriililäännoksestä. Peroraalisen enalapriilin toistuvassa käytössä enalapriilaatin efektiivinen kumulatiivinen puoliintumisaika on 11 tuntia. Koehenkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti, seerumin vakaan tilan enalapriilipitoisuudet saavutettiin 4 hoitopäivän jälkeen.

Jakautuminen

Enalapriilaatti ei sitoudu plasman proteiineihin yli 60-prosenttisesti missään terapeuttisesti merkitsevässä pitoisuudessa.

Biotransformaatio

Enalapriililla ei ole havaittu muuta merkitsevää metaboliareaktiota kuin hydrolysoituminen enalapriilaatiksi.

Eliminaatio

Enalapriilaatti erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Pääkomponentit virtsassa ovat enalapriilaatti, jonka osuus on noin 40 % kokonaisannoksesta, sekä muuttumaton enalapriili (noin 20 %).

Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriili- ja enalapriilaattialtistus on suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vakaassa tilassa enalapriilaatin AUC 5 mg/vrk -annoksen jälkeen oli suunnilleen kaksi kertaa suurempi lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 40–60 ml/min) sairastavilla potilailla kuin potilailla, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma \leq 30 ml/min) AUC kasvoi noin kahdeksankertaiseksi. Tämän asteisessa munuaisten vajaatoiminnassa toistuvien enalapriililäännosten jälkeen todettu enalapriilaatin tehollinen puoliintumisaika on pidentynyt ja vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika pitkittynyt (ks. kohta 4.2). Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta dialyysin avulla. Puhdistuma dialyysin avulla on 62 ml/min.

Lapset ja nuoret

Toistuvaisannosten farmakokinetiikkaa selvittävään tutkimukseen osallistui 40 hypertensiivistä vähintään 2 kuukauden ja enintään 16 vuoden ikäistä tyttöä ja poikaa, jotka saivat enalapriililäännettä 0,07–0,14 mg/kg/vrk. Enalapriilaatin farmakokinetiikka lapsissa ei poikennut suuresti aikuisista aiemmin saaduista tuloksista. Näiden tietojen perusteella AUC näyttää suurenevan iän myötä, kun tulokset suhteutetaan ruumiin painoon nähden. Tätä suurenemista ei kuitenkaan havaittu silloin, kun tuloksia suhteutetaan kehon pinta-alaan nähden. Vakaassa tilassa enalapriilaatin kumuloitumisen keskimääräinen tehollinen puoliintumisaika oli 14 tuntia.

Imetys

Kun 5 naiselle annettiin synnytyksen jälkeen enalapriilia 20 mg:n kerta-annoksena suun kautta, enalapriilin huippupitoisuus äidinmaidossa oli keskimäärin 1,7 µg/l (vaihteluväli 0,54–5,9 µg/l) 4–6 tunnin kuluttua annoksesta. Enalapriilaatin huippupitoisuus oli keskimäärin 1,7 µg/l (vaihteluväli 1,2–2,3 µg/l); huippupitoisuudet osuivat eri ajankohtiin 24 tunnin jakson aikana. Äidinmaidossa tavattujen huippupitoisuuksien perusteella pelkällä äidinmaidolla ruokitun lapsen arvioitu enimmäisannos olisi noin 0,16 % painon mukaan korjatusta äidin annoksesta.

Yhdellä naisella, joka oli ottanut enalapriilia 10 mg/vrk suun kautta 11 kuukauden ajan, enalapriilin huippupitoisuus äidinmaidossa oli 2 µg/l neljän tunnin kuluttua annoksesta ja enalapriilaatin

huippupitoisuus 0,75 µg/l noin 9 tunnin kuluttua annoksesta. Äidinmaidosta 24 tunnin jakson aikana mitattu enalapriilin kokonaismäärä oli 1,44 µg/l ja enalapriilaatin kokonaismäärä 0,63 µg/l. Enalapriilaatin pitoisuudet äidinmaidossa olivat mittausrajan alapuolella (< 0,2 µg/l) 4 tunnin kuluttua annoksesta 5 mg:n kerta-annoksen jälkeen 1 äidillä ja 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen 2 äidillä. Enalapriilin pitoisuuksia ei määritetty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen toksisuutta, genotoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella enalapriili ei vaikuta rottien hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskäyttäytymiseen, eikä se ole teratogeeninen. Tutkimuksessa, jossa naarasrotille oli annettu lääkettä ennen parittelun alkamista ja lääkitystä jatkettu koko tiineyden ajan, havaittiin poikaskuolleisuuden lisääntyneen imetyksen aikana. Tämä yhdiste läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon. ACE:n estäjät ovat lääkeryhmänä sikiötoksisia (aiheuttavat sikiövaurioita ja/tai -kuolemia), jos niitä annetaan raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maleiinihappo
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Kroskarmelloosinatrium
Natriumstearyylifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkymätön PVDC-päällystetty PVC/Alumiini-läpipainopakkaus: 30 tablettia (3 x 10).
HDPE-tölkki: 100 ja 250 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 28688
10 mg: 28689
20 mg: 28690

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.8.2011
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 8.9.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELSNAMN

Enalapril Orion 5 mg tabletter
Enalapril Orion 10 mg tabletter
Enalapril Orion 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 5 mg, 10 mg respektive 20 mg enalaprilmaleat.

Hjälpämnen med känd effekt:

5 mg: 63,9 mg laktosmonohydrat.
10 mg: 58,9 mg laktosmonohydrat.
20 mg: 117,8 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

5 mg: vit eller vitaktig, rund, platt tablett med fasade kanter, märkt med "5" på ena sidan och med en skåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i lika stora doser.

10 mg: vit eller vitaktig, rund, platt tablett med fasade kanter, märkt med "10" på ena sidan och med en skåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i lika stora doser.

20 mg: vit eller vitaktig, rund, platt tablett med fasade kanter, märkt med "20" på ena sidan och med en skåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- behandling av hypertoni
- behandling av symptomatisk hjärtsvikt
- prevention av symptomatisk hjärtsvikt hos patienter med asymptomatisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion $\leq 35\%$).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Absorptionen av Enalapril Orion tabletter påverkas inte av föda.

Dosen bör anpassas individuellt enligt patientprofilen och blodtryckssvar (se avsnitt 4.4).

Vuxna

Hypertoni

Den initiala dosen är 5 mg till maximalt 20 mg, beroende på graden av hypertoni och patientens tillstånd. Enalapril Orion ges en gång dagligen (se nedan). Vid mild hypertoni är den rekommenderade startdosen 5 till 10 mg. Patienter med ett starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (t ex

renovaskulär hypertoni, salt- och/eller vätskebrist, hjärtinkompensation eller allvarlig hypertoni) kan få ett kraftigt blodtrycksfall efter den initiala dosen. En initial dos om 5 mg eller lägre rekommenderas till sådana patienter, och behandlingen bör inledas under medicinsk övervakning.

Tidigare behandling med höga doser av diuretika kan resultera i uttorkning och risk för hypotoni när behandling med enalapril inleds. En initial dos om maximalt 5 mg rekommenderas till sådana patienter. Om möjligt bör behandling med diuretika avbrytas 2-3 dagar före behandlingsstart med Enalapril Orion. Njurfunktion och serumkalium bör monitoreras.

Den vanliga underhållsdosen är 20 mg dagligen. Den maximala underhållsdosen är 40 mg dagligen.

Hjärtsvikt/asymptomatisk vänsterkammardysfunktion

Vid behandling av symptomgivande hjärtsvikt används Enalapril Orion tillsammans med diuretika och, då det är lämpligt, tillsammans med digitalis eller beta-blockerare. Hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt eller asymptomatisk vänsterkammardysfunktion är startdosen Enalapril Orion 2,5 mg, vilken bör ges under noggrann medicinsk övervakning, för att utvärdera den initiala effekten på blodtrycket. Vid avsaknad av, eller efter effektiv behandling av, symptomatisk hypotoni efter inledande behandling med Enalapril Orion vid hjärtsvikt, bör dosen gradvis ökas till den vanliga underhållsdosen 20 mg. Underhållsdosen bör ges som en enkeldos eller uppdelad på två doser, beroende på patientens tolerans. Denna dositering bör utföras under en period om 2 till 4 veckor. Den maximala dosen är 40 mg dagligen, uppdelad på två doser.

Föreslagen dositering av Enalapril Orion hos patienter med hjärtsvikt eller asymptomatisk vänsterkammardysfunktion

Vecka	Dos (mg/dag)
Vecka 1	Dag 1 till 3: 2,5 mg/dag* i en enkeldos Dag 4 till 7: 5 mg/dag uppdelat på två doser
Vecka 2	10 mg/dag i en enkeldos eller uppdelat på två doser
Vecka 3 och 4	20 mg/dag i en enkeldos eller uppdelat på två doser

*Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter som har nedsatt njurfunktion eller som samtidigt behandlas med diuretika (se avsnitt 4.4).

Blodtryck och njurfunktion bör monitoreras noggrant både före och under behandling med Enalapril Orion (se avsnitt 4.4), eftersom hypotoni och (mer sällan) efterföljande njursvikt har rapporterats. Hos patienter som behandlas med diuretika, bör dosen om möjligt minskas innan behandling med Enalapril Orion inleds. Uppkomst av hypotoni efter den initiala dosen av Enalapril Orion betyder inte att hypotoni återkommer vid kronisk terapi med Enalapril Orion och utesluter inte fortsatt användning av läkemedlet. Serumkalium och njurfunktion bör också monitoreras.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Generellt sett bör intervallen mellan doserna av enalapril förlängas och/eller dosen minskas.

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

* Se avsnitt 4.4. Enalaprilat är dialyserbart. Dosering på dagar utan dialys bör anpassas efter blodtryckssvaret.

Användning hos äldre

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

Pediatrisk population

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

Till barn som kan svälja tabletter, bör dosen anpassas individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar. Den rekommenderade initiala dosen är 2,5 mg hos patienter som väger 20 till < 50 kg och 5 mg till patienter som väger ≥ 50 kg. Enalapril Orion ges en gång dagligen. Dosen bör anpassas enligt patientens behov. Den maximala dosen är 20 mg dagligen till patienter som väger 20 till < 50 kg och 40 mg dagligen till patienter som väger ≥ 50 kg (se avsnitt 4.4).

Enalapril rekommenderas inte till nyfödda och till barn med glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min/1,73 m², eftersom erfarenheten hos denna population är begränsad.

Administreringssätt

Oral administrering.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller någon annan ACE-hämmare
- anamnes av angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare
- ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- samtidig användning av Enalapril Orion och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1)
- samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med Enalapril Orion får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får enalapril, är det mer troligt att symptomatisk hypotoni uppkommer om patienten har blivit uttorkad, t ex av diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion, har symptomatisk hypotoni observerats. Denna uppstår mest sannolikt hos patienter med mer allvarliga former av hjärtsvikt, som visar sig i användning av höga doser av loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under medicinsk övervakning, och patienten bör följas noggrant närhelst dosen av enalapril och/eller diuretika ändras. Liknande försiktighet kan vara befogade för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

Om hypotoni uppkommer, bör patienter placeras i liggande ställning och om nödvändigt få en intravenös infusion av vanlig saltlösning. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för fortsatt dosering, utan denna kan vanligtvis ges utan problem när blodtrycket stigit efter volymökning.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt som har normalt eller lågt blodtryck, kan enalapril orsaka en ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket. Denna effekt är förutsedd och är vanligtvis inte skäl till att upphöra med behandlingen. Om hypotonin blir symptomatisk, kan en dosreduktion och/eller utsättning av diuretika och/eller enalapril bli nödvändig.

Aorta- eller mitralisklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

Liksom alla kärllidgande läkemedel, bör ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med obstruktion av vänsterkammerutflödet, samt undvikas vid kardiogen chock och hemodynamiskt signifikant obstruktion.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) bör den initiala dosen av enalapril anpassas efter patientens kreatininclearance (se avsnitt 4.2) och fortsatt dosering efter patientens svar på behandlingen. Rutinmässig kontroll av kalium och kreatinin är en del av den normala medicinska behandlingen av dessa patienter.

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om den upptäcks snabbt och behandlas korrekt, är njursvikt i samband med enalaprilbehandling vanligtvis reversibel.

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom, har utvecklat öknings av blodurea och kreatinin när enalapril givits samtidigt med ett diuretikum. Dosminskning av enalapril och/eller utsättning av diuretikum kan bli nödvändig. Eventuell förekomst av underliggande njurartärstenos skall beaktas (se avsnitt 4.4 Renovaskulär hypertoni).

Renovaskulär hypertoni

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

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av enalapril till nyligen njurtransplanterade patienter. Behandling med Enalapril Orion rekommenderas därför inte.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med gulsot och hepatit och utvecklas till akut hepatisk nekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller starkt förhöjda leverenzymerna bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få lämplig medicinsk uppföljning.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Däremot, hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplicerande faktorer uppkommer sällan neutropeni. Enalapril bör användas med extrem försiktighet hos patienter med kollagen vaskulär sjukdom, immunosuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om tidigare nedsatt njurfunktion föreligger. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril används till sådana patienter, bör halten av vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten uppmanas att rapportera alla tecken på

infektion.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Angioödem kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska Enalapril Orion genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att fullständig tillbakagång av symptomen ska kunna säkerställas innan patienten skrivs ut. Även för patienter utan andnöd och där svullnaden är begränsad till tungan, kan förlängd observationsperiod behövas, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall på grund av angioödem som involverar struphuvudet eller tungan rapporterats. Det är troligt att patienter hos vilka tungan, stämbanden eller struphuvudet involveras får luftvägsobstruktion, speciellt om de tidigare genomgått luftvägskirurgi. När tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade, finns risk för luftvägshinder. Adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning (1 mg/ml, 0,3 till 0,5 ml), och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten skall genast vidtas.

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

Patienter med anamnes av angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare, kan löpa en högre risk för att utveckla angioödem vid användning av en ACE-hämmare. (Se avsnitt 4.3).

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 4.3 och 4.5).

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

Anafylaktisk reaktion vid hyposensibilisering med geting- eller bigift

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

Anafylaktiska reaktioner vid LDL-aferes

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

Hemodialyspatienter

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högerpermeabla membran (t.ex. AN 69®) och samtidigt behandlades med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller ett antihypertensivt medel från en annan läkemedelsklass.

Hypoglykemi

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som börjar med en ACE-hämmare, ska uppmanas till glykemisk kontroll för att upptäcka hypoglykemi särskilt under den första behandlingsmånaden med kombinationsbehandling. (Se avsnitt 4.5).

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter det att terapin avbrutits. ACE-hämmande hosta bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar bildningen av angiotensin II sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning hos patienter som genomgår större operationer eller ges anestesi med medel som framkallar hypotoni. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism, kan den korrigeras genom volymexpansion.

Serumkalium

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 och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, 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 4.5).

Hyperkalemi

Ökning av serumkalium har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Riskfaktorer för utveckling av hyperkalemi inkluderar njurinsufficiens, försämrad njurfunktion, ålder (över 70 år), diabetes, interkurrenta tillstånd, särskilt uttorkning, akut hjärtinsufficiens, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel, eller patienter som använder andra läkemedel som associeras med ökning av serumkalium (t.ex. heparin, kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol). Samtidig användning av kaliumsupplement, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel kan leda till en signifikant förhöjning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, ibland dödliga, arytmier. Om samtidig användning av enalapril och något av ovan nämnda medel anses lämpligt, ska de användas med försiktighet och med täta kontroller av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Litium

Kombination av litium och enalapril rekommenderas generellt inte (se avsnitt 4.5).

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Pediatrisk population

Erfarenheten av effekt och säkerhet hos hypertensiva barn > 6 år gamla är begränsad. För övriga indikationer finns ingen erfarenhet. Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn över 2 månader (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2). Enalapril Orion rekommenderas inte till barn för andra indikationer än hypertoni.

Enalapril Orion rekommenderas inte till nyfödda och till barn med en glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min/1,73 m², eftersom inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.2).

Graviditet

ACE-hämmare bör inte sättas in under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara nödvändig, bör patienter som planerar att bli gravida gå över till alternativa blodtryckssänkande behandlingar med fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet diagnostiseras, bör behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart och, om det är lämpligt, alternativ behandling inledas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare sänker inte enalapril blodtrycket lika effektivt hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renintillstånd hos den svarta hypertensiva populationen.

Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dagsdos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

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

Andra blodtryckssänkande medel

Samtidig användning av dessa medel kan förstärka de hypotensiva effekterna av enalapril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra vasodilaterare, kan sänka blodtrycket ytterligare.

Litium

Reversibla öknings av litiumkoncentrationer i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av ACE-hämmare och tiaziddiuretika kan öka litiumnivåerna ytterligare och öka risken för litiumtoxicitet. Användning av enalapril tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av litiumnivåer i serum göras (se avsnitt 4.4).

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Samtidig användning av viss anestetika, tricykliska antidepressiva och antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan ge ytterligare minskning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID)

Kronisk administrering av NSAID kan reducera den antihypertensiva effekten av en ACE-hämmare. NSAID (inklusive COX-2 hämmare) och ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut njursvikt kan förekomma i sällsynta fall, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre eller dehydrerade patienter, inklusive patienter med diuretika-behandling).

Guld

Nitritoida reaktioner (symtomen inbegriper ansiktsrodnad, illamående, kräkning och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med parenteralt guld (natriumaurotiomalat) samtidigt med ACE-hämmare, inklusive enalapril.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier antyder att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, perorala hypoglykemiska medel) kan ge en ökad blodglukossänkande effekt och därmed risk för hypoglykemi. Detta fenomen tycktes vara mer sannolikt förekommande under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika and betablockerare

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

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitri/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

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. spironolaktin, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iaktas 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av ACE-hämmare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av ACE-hämmare är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologisk evidens beträffande risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester har inte varit entydig; en liten ökning av risken kan emellertid inte

uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara nödvändig, bör patienter som planerar att bli gravida gå över till alternativa blodtryckssänkande behandlingar med fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet diagnostiseras bör behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart och, om det är lämpligt, en alternativ behandling inledas.

Det är känt att exponering för behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern inducerar human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3). Oligohydramnios hos modern, som troligtvis tyder på nedsatt njurfunktion hos fostret, har förekommit och kan resultera i extremitetskontrakturer, kraniofaciala deformationer och hypoplastisk lungutveckling.

Om exponering för ACE-hämmare skett under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har tagit ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i bröstmjolk (se avsnitt 5.2). Även om dessa koncentrationer förefaller sakna klinisk relevans, rekommenderas inte användning av Enalapril Orion under amning av för tidigt födda spädbarn och under de första veckorna efter förlossningen då det finns en hypotetisk risk för kardiovaskulära och renala effekter och den kliniska erfarenheten är otillräcklig. Användning av Enalapril Orion kan övervägas under amning av äldre spädbarn om behandlingen är nödvändig för modern och barnet observeras med avseende på biverkningar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningar i fallande ordning baserat på allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

Rubbningar i blodet och lymfsystemet:

Mindre vanliga: anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)

Sällsynta: neutropeni, sänkning av hemoglobin, sänkning av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar

Endokrina rubbningar:

Ingen känd frekvens: tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH).

Rubbningar i metabolism och nutrition:

Mindre vanliga: hypoglykemi (se avsnitt 4.4)

Störningar i nervsystemet:

Vanliga: huvudvärk, depression

Mindre vanliga: förvirring, somnolens, insomnia, nervositet, parestesi, vertigo

Sällsynta: drömstörningar, sömnstörningar

Ögonrubbningar:

Mycket vanliga: dimsyn

Rubbningar i hjärta och kärl:

Mycket vanliga: yrsel

Vanliga: hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni), synkope, bröstsmärta, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi

Mindre vanliga: ortostatisk hypotoni, palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse* möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Raynauds fenomen

Rubbningar i andningsvägar, torax och mediastinum:

Mycket vanliga: hosta

Vanliga: dyspné

Mindre vanliga: rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma

Sällsynta: lunginfiltrat, rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni

Gastrointestinala besvär:

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: diarré, magsmärta, smakförändring

Mindre vanliga: ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår

Sällsynta: stomatit/aftösa sår, glossit

Mycket sällsynta: intestinalt angioödem

Rubbningar i lever och gallvägar:

Sällsynta: leversvikt, hepatit (antingen hepatocellulär eller kolestatisk) hepatit (inklusive nekros), kolestas (inklusive gulsot)

Rubbningar i hud och subkutanvävnad:

Vanliga: utslag, överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)

Mindre vanliga: diafores, pruritus, urtikaria, alopeci

Sällsynta: erythema multiforme, Steven-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, pemfigus, erythrodermi

Ett symptomkomplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symptom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, förhöjda ANA-titrar, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet och andra dermatologiska yttringar kan förekomma.

Rubbningar i njurar och urinvägar:

Mindre vanliga: renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri

Sällsynta: oliguri

Rubbningar i reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: impotens

Sällsynta: gynekomasti

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Mycket vanliga: asteni

Vanliga: trötthet

Mindre vanliga: muskelkramper, flush, tinnitus, sjukdomskänsla, feber

Undersökningar:

Vanliga: hyperkalemi, ökning av serumkreatinin

Mindre vanliga: ökning av blodurea, hyponatremi

Sällsynta: förhöjda leverenzym, förhöjt serumbilirubin

*Frekvensen var den samma i placebogruppen och jämförelsegruppen som fick aktiv substans.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

Rekommenderad behandling vid överdosering är intravenös infusion av vanlig saltlösning. Om hypotoni uppkommer bör patienten placeras i chockposition. Om tillgängligt kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Om intaget skett nyligen skall åtgärder vidtas för att avlägsna enalaprilmaleat (t.ex. magpumpning, administrering av absorberare och natriumsulfat). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys (se avsnitt 4.4). Behandling med pacemaker är indicerat vid terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmaceutisk grupp: Medel som verkar på renin-angiotensinsystemet, ACE-hämmare, ATC kod: C09AA02

Enalapril Orion (enalaprilmaleat) är maleatsaltet av enalapril. Enalapril är ett derivat av två aminosyror, L-alanin och L-prolin. *Angiotensin converting enzyme* (ACE) är ett peptidyl-dipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Hämning av ACE leder till minskad mängd angiotensin II i plasma, vilket i sin tur leder till ökad reninaktivitet i plasma (på grund av avlägsnad negativ återkoppling på reninfrisättningen) och minskad aldosteronutsöndring.

ACE är identiskt med kininas II enzymet. Därför kan Enalapril Orion också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodepressorpeptid, men betydelsen av detta för de terapeutiska effekterna av Enalapril Orion återstår att klargöra.

Verkningsmekanism

Trots att mekanismen genom vilken enalapril sänker blodtrycket antas primärt vara hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, är enalapril antihypertensivt även hos patienter med låg reninaktivitet.

Farmakodynamisk effekt

Administrering av enalapril till patienter med hypertoni resulterar i en sänkning av blodtrycket både i liggande och stående ställning utan en signifikant ökning av hjärtfrekvensen.

Symptomatisk postural hypotoni är ovanlig. Hos vissa patienter kan flera veckors behandling krävas för att optimal blodtryckssänkning skall erhållas. Abrupt utsättning av enalapril har inte satts i samband med en snabb stegring av blodtrycket.

Effektiv hämning av ACE-aktivitet erhålls vanligtvis 2 till 4 timmar efter oral administrering av en dos av enalapril. En begynnande sänkning av blodtrycket ses vanligtvis efter en timme och maximal blodtryckssänkning 4 till 6 timmar efter administrering. Effektens varaktighet är dosberoende, men vid rekommenderade doser har antihypertensiva och hemodynamiska effekter visats kvarstå under minst 24 timmar.

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni, åtföljdes blodtryckssänkningen av minskad perifer arteriell resistens, ökad hjärtminutvolym och en liten eller ingen förändring av hjärtfrekvensen. Efter administrering av enalapril ökade blodflödet i njurarna, men den glomerulära filtrationen var oförändrad. Det fanns inga tecken på natrium- eller vätskeretention. Hos patienter med låg glomerulär filtrationshastighet före behandlingen ökade dock vanligtvis filtrationshastigheten.

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

När enalapril gavs tillsammans med diuretika av tiazidtyp var den blodtryckssänkande effekten åtminstone additiv. Enalapril Orion kan minska eller förhindra uppkomsten av tiazidinducerad hypokalemi.

Hos patienter med hjärtsvikt, som behandlades med digitalis och diuretika, förknippades behandling med oralt eller injicerat enalapril med minskningar av perifert motstånd och blodtryck.

Hjärtminutvolymen ökade medan hjärtfrekvensen (vanligtvis förhöjd hos patienter med hjärtsvikt) minskade. Kapillärtrycket i lungorna minskade också. Svårighetsgraden av hjärtsvikten, enligt de kriterier som fastställts av New York Heart Association, och uthålligheten vid ansträngning förbättrades. Dessa effekter kvarstod vid kronisk behandling.

Hos patienter med mild till måttlig hjärtsvikt fördröjde enalapril den progressiva hjärtdilateringen/-förstoringen och hypertrofin så väl som hjärtsvikten. Detta mättes som minskade slutdiastoliska och systoliska volymer i vänsterkammaren och förbättrad ejektionsfraktion. I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenter-studie (SOLVD Prevention Trial) studerades en population med asymptomatisk vänsterkammardysfunktion (VKEF < 35 %). 4 228 patienter randomiserades till antingen placebo (n = 2 117) eller enalapril (n = 2 111). I placebogruppen hade 818 patienter hjärtsvikt eller avled (38,6 %) jämfört med 630 i enalaprilgruppen (29,8 %) (riskreduktion: 29 %; 95 % KI; 21–36 %; p < 0,001). 518 patienter i placebogruppen (24,5 %) och 434 i enalaprilgruppen (20,6 %) avled eller blev inlagda på sjukhus på grund av nytillkommen eller förvärrad hjärtsvikt (riskreduktion 20 %; 95 % KI; 9–30 %; p < 0,001).

Klinisk effekt och säkerhet

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenter-studie (SOLVD-Treatment Trial) studerades en population med symptomatisk kronisk hjärtsvikt på grund av systolisk dysfunktion (ejektionsfraktion < 35 %). 2569 patienter som fick standardbehandling för hjärtsvikt randomiserades till antingen placebo (n = 1284) eller enalapril (n = 1 285). I placebogruppen avled 510 patienter (39,7 %) jämfört med 452 i enalaprilgruppen (35,2 %) (riskreduktion: 16 %; 95 % KI; 5–26 %; p < 0,0036). I placebogruppen inträffade 461 kardiovaskulära dödsfall jämfört med 399 i enalaprilgruppen (riskreduktion: 18 %; 95 % KI; 6–28 %; p < 0,002), huvudsakligen beroende på en minskning av antalet dödsfall relaterade till avancerad hjärtsvikt (251 i placebogruppen mot 209 i enalaprilgruppen (riskreduktion 22 %, 95 % konfidensintervall 6–35 %). Färre patienter avled eller blev inlagda på sjukhus på grund av förvärrad hjärtsvikt (736 i placebogruppen och 613 i enalaprilgruppen; riskreduktion 26 %; 95 % KI, 18–34 %; p < 0,0001). Överlag i SOLVD-studien

minskade enalapril risken för hjärtinfarkt med 23 % (95 % KI, 11–34 %; $p < 0,001$) och risken för sjukhusinläggning pga. instabil angina pectoris med 20 % (95 % KI, 9–29 %; $p < 0,001$) hos patienter med vänsterkammardysfunktion.

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 eller 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 liskirengruppen än i placebo-gruppen.

Pediatrisk population

Erfarenheten av användning hos hypertensiva barn > 6 år är begränsad. I en klinisk studie med 110 hypertensiva barn 6 till 16 år gamla med en kroppsvikt ≥ 20 kg och en glomerulär filtrationshastighet > 30 ml/min/1,73 m², fick patienter som vägde < 50 kg antingen 0,625, 2,5 eller 20 mg enalapril dagligen och patienter som vägde ≥ 50 kg fick antingen 1,25, 5 eller 40 mg enalapril dagligen. Behandling med enalapril en gång dagligen sänkte blodtryckets dalvärde på ett dosberoende sätt. Den dosberoende antihypertensiva effekten av enalapril var genomgående i alla subgrupper (ålder, Tannerstadium, kön, etnisk härkomst). De lägsta doserna som studerades, 0,625 mg och 1,25 mg, vilka motsvarade i genomsnitt 0,02 mg/kg en gång dagligen, verkade dock inte ge stabil antihypertensiv effekt. Den maximala dosen som studerades var 0,58 mg/kg (upp till 40 mg) en gång dagligen. Biverkningsprofilen för barn skilde sig inte från den som setts hos vuxna patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt enalapril absorberas snabbt, med maximal serumkoncentration av enalapril inom en timme. Baserat på återfunnen mängd i urin är absorptionsgraden av enalapril från orala enalapriltabletter cirka 60 %. Absorptionen av Enalapril Orion påverkas inte av förekomst av mat i mag-tarmkanalen.

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

Distribution

Bindningen av enalapril till humana plasmaproteiner överstiger inte 60 % inom det koncentrationsområde som är terapeutiskt relevant.

Metabolism

Förutom omvandlingen till enalaprilat sker ingen signifikant metabolism av enalapril.

Eliminering

Enalaprilat utsöndras huvudsakligen via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat, cirka 40 % av totaldosen och intakt enalapril (cirka 20 %).

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med mild till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 40-60 ml/min) var AUC för enalaprilat vid steady state cirka två gånger högre än hos patienter med normal njurfunktion efter administrering av 5 mg dagligen. Vid allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance \leq 30 ml/min) ökade AUC cirka åtta gånger. Den effektiva halveringstiden av enalaprilat efter multipla doser av enalaprilmaleat förlängs vid denna nivå av njurinsufficiens och tiden till steady state försenas (se avsnitt 4.2). Enalapril kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

Barn och ungdomar

En farmakokinetisk studie med upprepad administrering utfördes på 40 pojkar och flickor med hypertoni i åldrarna 2 månader till \leq 16 år efter daglig peroral administrering av 0,07 till 0,14 mg enalaprilmaleat per kg. Det fanns inga större skillnader i farmakokinetiken för enalaprilat hos barn jämfört med historiska data för vuxna. Baserat på dessa data, tycks AUC öka med stigande ålder, när resultaten normaliseras med avseende på kroppsvikt. Men en ökning av AUC ses dock inte när data normaliseras med avseende på kroppsyta. Vid steady state var den genomsnittliga effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat 14 timmar.

Amning

Efter en oral enkeldos om 20 mg till fem kvinnor postpartum var den genomsnittliga maximala koncentrationen av enalapril i bröstmjolk 1,7 μ g/l (intervall 0,54 till 5,9 μ g/l) 4 till 6 timmar efter dosen. Den genomsnittliga maximala koncentrationen av enalaprilat var 1,7 μ g/l (intervall 1,2 till 2,3 μ g/l); topparna uppträdde vid olika tidpunkter under 24-timmarsperioden. Baserat på data för maximala koncentrationen i bröstmjolk, är det beräknade maximala intaget hos ett spädbarn som endast ammas ca 0,16 % av moderns viktanpassade dos.

En kvinna som hade tagit peroralt enalapril 10 mg dagligen i 11 månader hade en maximal koncentration av enalapril i bröstmjolk om 2 μ g/l fyra timmar efter en dos och en maximal koncentration av enalaprilat om 0,75 μ g/l ca 9 timmar efter dosen. Den totala mängd enalapril och enalaprilat som uppmättes i bröstmjolk under 24-timmarsperioden var 1,44 μ g/l respektive 0,63 μ g/l bröstmjolk. Fyra timmar efter en enkeldos om 5 mg enalapril till en kvinna och om 10 mg till 2 kvinnor var koncentrationen av enalaprilat i bröstmjolk inte påvisbar ($<$ 0,2 μ g/l); koncentrationen av enalapril fastställdes inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och carcinogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor tyder inte på någon negativ effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga och inte på någon teratogenicitet. I en studie där honråttor doserades före parning och under havandeskapet förekom en ökad incidens av dödsfall hos avkomman under amning. Substansen passerar placenta och utsöndras i modersmjolk. Läkemedelsklassen ACE-hämmare har visats vara fosterskadande (orsakar skada och/eller fosterdöd) när de ges under den andra eller tredje trimestern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Maleinsyra
Laktosmonohydrat
Hypromellos

Kroskarmellosnatrium
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig PVDC-belagd PVC/Aluminium blisterförpackning: 30 tabletter (3 x 10).
HDPE burk: 100 och 250 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 28688
10 mg: 28689
20 mg: 28690

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9.8.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 8.9.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.6.2020