

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enalapril-ratiopharm 5 mg tabletit  
Enalapril-ratiopharm 10 mg tabletit  
Enalapril-ratiopharm 20 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg, 10 mg tai 20 mg enalapriilimaleaattia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 129,8 mg, 124,6 mg tai 117,8 mg laktoosimonohydraattia.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

*Enalapril-ratiopharm 5 mg tabletti:* Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

*Enalapril-ratiopharm 10 mg tabletti:* Pyöreä, kaksoiskupera, punaruskea tabletti, jossa yksittäisiä valkoisia pisteitä sekä jakouurre toisella puolella.

*Enalapril-ratiopharm 20 mg tabletti:* Pyöreä, kaksoiskupera, vaaleanoranssi tabletti, jossa yksittäisiä valkoisia pisteitä sekä jakouurre toisella puolella.

Tabletit voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Hypertension hoito
- Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito
- Oireisen sydämen vajaatoiminnan ehkäisy potilailla, joilla on oireeton vasemman kammion toimintahäiriö (ejektiofraktio  $\leq 35\%$ ) (ks. kohta 5.1)

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Ruoka ei vaikuta enalapriilitablettien imeytymiseen.

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

##### Pediatriset potilaat

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

##### Hypertensio

Hypertension vaikeusasteesta ja potilaan tilasta riippuen aloitusannos on 5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan

(ks. alla). Lääkevalmiste otetaan kerran vuorokaudessa. Lievässä hypertensiossa suositeltu aloitusannos on 5 – 10 mg. Potilailla, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuus on suuri (esim. renovaskulaarinen hypertensio, suola- ja/tai nestevajausta, sydämen dekompensointi tai vaikea hypertensio), verenpaine saattaa laskea liikaa aloitusannoksen jälkeen. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan 5 mg, ja hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa.

Aikaisempi suurten diureettien käyttö saattaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajausta ja muodostaa hypotensioriskin. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan 5 mg. Mikäli mahdollista, diureettihoito tulee keskeyttää 2 – 3 päivää ennen enalapriilihoidon 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 enalapriilia käytetään diureettien, ja mikäli aiheellista digitaalisen tai beetasalpaajien lisäksi. Potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion toimintahäiriö, enalapriilin aloitusannos on 2,5 mg, ja se tulee antaa lääkärin huolellisen valvonnan alaisena, jotta aloitusannoksen vaikutus verenpaineeseen voidaan todeta. Mikäli enalapriilihoidon 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.

Taulukko 1: Ehdotus enalapriiliannoksen 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 enalapriilihoidon aloittamista että sen jälkeen (ks. kohta 4.4), sillä potilailla on esiintynyt hypotensiota ja (harvemmin) siitä johtuvaa munuaisten vajaatoimintaa. Diureettihoitoa saavien potilaiden diureettienannosta tulee mahdollisuuksien mukaan pienentää ennen enalapriilihoidon aloittamista. Aloitusannoksen jälkeinen hypotensio ei tarkoita, että hypotensiota esiintyisi myös pitkäaikaishoidossa, eikä se edellytä enalapriilihoidon lopettamista. Myös potilaan seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava.

#### Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Enalapriilin annosteluvälejä tulee yleensä pidentää ja/tai annosta pienentää.

Taulukko 2: Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma ml/min	Aloitusannos mg/vrk
30 < Krea CI < 80 ml/min	5 - 10 mg
10 < Krea CI ≤ 30 ml/min	2,5 mg
Krea CI ≤ 10 ml/min	2,5 mg dialyysipäivinä*

\* Ks. kohta 4.4. Enalapriilileakti poistuu verestä dialyysissä. Muina päivinä annostus tulee sovittaa verenpaineeseen mukaan.

#### Iäkkäät potilaat

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

### Käyttö lapsille

Lapsille, jotka pystyvät nielemään tabletteja, annos sovitaan 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 potilaille. Enalapriilitabletit annetaan kerran vuorokaudessa. Annostus sovitaan 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 glomerulusten suodatusnopeus on alle 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ei ole tietoa, valmistetta ei suositella näille potilaille.

### **Antotapa**

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai toiselle ACE:n estäjälle.
- Anamneesissa angioedeema aikaisemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Enalapril-ratiopharm -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 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen 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 hypertensiopotilailla, joilla ei ollut komplikaatioita. 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). Potilailla, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa, johon liittyy tai ei liity munuaisten vajaatoimintaa, on todettu oireista hypotensiota. Sitä esiintyy todennäköisimmin vaikea-asteista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eli potilailla, jotka käyttävät suuria annoksia loop-diureetteja, tai joilla on hyponatremia tai munuaisten toiminnanvajausta. 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 vaikeuksista, kun verenpaine on kohonnut plasmavolyymin lisäyksen jälkeen.

Joillakin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden verenpaine on normaali tai alhainen, enalapriili saattaa alentaa systeemistä verenpainetta entisestään. Tämä on odotettu vaikutus eikä yleensä vaadi hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, enalapriiliannoksen pienentäminen ja/tai diureetti- ja/tai enalapriilihoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

#### Aorta- tai mitraaliläppästenooosi/hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden vasodilataattoreiden tavoin ACE:n estäjiä on annettava varoen potilaille, joilla vasemman kammion läppä ja ulosvirtaus on ahtautunut. Antamista on vältettävä tapauksissa, joissa potilaalla on kardiogeeninen sokki tai hemodynaamisesti merkitsevä ahtauma.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) enalapriilin aloitusannostus on sovittava potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2) ja seuraavat annokset hoitovasteen mukaisesti. Näillä potilailla 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.

Veren urea- ja kreatiniiniarvot ovat suurentuneet enalapriilin ja diureetin samanaikaisen antamisen seurauksena joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole aikaisempaa munuaissairautta. Enalapriiliannoksen pienentäminen ja/tai diureetin käytön lopettaminen saattaa olla tarpeen. Tällaisissa tapauksissa potilaalla saattaa olla munuaisvaltimon ahtauma (ks. kohta 4.4).

#### Renovaskulaarinen hypertensio

ACE:n estäjät saattavat suurentaa hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on kummankin munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma. Munuaisten toiminta saattaa lakata ilman, että seerumin kreatiniinissa havaitaan merkittävää muutosta. Näiden potilaiden hoito on aloitettava lääkärin huolellisessa valvonnassa pienillä annoksilla. Annos on titrattava huolellisesti ja munuaisten toimintaa pitää seurata.

#### Munuaisensiirto

Enalapriilin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta. Enalapriilihoitoa 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, pitää ACE:n estäjähoito keskeyttää ja aloittaa asianmukainen hoito.

#### 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. Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa enalapriilia 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, valkosoluarvoja on seurattava määrääjain ja heitä pitää kehottaa ilmoittamaan kaikista infektioiden merkeistä.

#### Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on todettu ACE:n estäjiä, kuten enalapriilia saavilla potilailla. Angioedeemaa saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa enalapriilihoito on heti lopetettava ja potilasta tarkkailtava asianmukaisesti, jotta varmistetaan oireiden täydellisestä häviämisestä ennen potilaan kotiuttamista. Sellaisissakin tapauksissa, joissa turvotus rajoittuu ainoastaan kieleen eikä hengitysvaikeuksia ole, voi potilas olla pidempiaikaisen tarkkailun tarpeessa, sillä antihistamiini- ja kortikosteroidilääkitykset eivät välttämättä yksinään riitä tilanteen hoitoon.

Sellaisen angioedeeman, johon on liittynyt kurkunpään tai kielen turvotusta, on hyvin harvoissa tapauksissa raportoitu johtaneen kuolemaan. Jos potilaalla esiintyy kielen, äänihuulten tai kurkunpään turvotusta, hänellä tulee myös todennäköisesti ilmenemään hengitysteiden tukkeutumista (etenkin, jos hänelle on aiemmin tehty hengitysteihin liittynyt leikkaus). Hengitysteiden tukkeutumisen mahdollisesti aiheuttavassa kielen, äänihuulten 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. myös 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 yhdistelmävalmisteellä 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-siedätyshoidon aikana

Samanaikaisen ACE:n estäjähoidon ja pistäisimyrkkyjä vastaan annettavan siedätyshoidon yhteydessä on harvinaisina todettu henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita. Reaktiot on voitu välttää pitämällä tauko ACE:n estäjähoidossa ennen jokaista siedätyshoitoa.

#### 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<sup>®</sup>) ja jotka ovat saaneet samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa. Tällaisilla potilailla tulee harkita muunlaisten dialyysikalvojen tai erityyppisen verenpainelääkkeen käyttöä.

#### Hypoglykemia

Diabeetikkoja, jotka käyttävät suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia ja jotka aloittavat hoidon ACE:n estäjällä, on kehoitettava seuraamaan hypoglykemian ilmaantumista erityisesti ensimmäisen yhtäaikaisen käyttökuukauden ajan (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 erotusdiagnostikassa.

#### Leikkaukset/anestesia

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

#### Hyperkalemia/seerumin kaliumpitoisuus

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, sillä ne estävät aldosteronin vapautumista. Vaikutus ei yleensä ole merkittävä potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja/tai potilailla, jotka käyttävät kaliumlisää (mukaan lukien suolavalmisteen), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmää) ja erityisesti aldosteroniantagonisteja tai angiotensiinireseptorin salpaajia, voi kuitenkin ilmetä hyperkalemiaa. Kaliumia säästäviä diureetteja ja angiotensiinireseptorin salpaajia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät ACE:n estäjiä, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava (ks. kohta 4.5).

#### Litium

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

#### Reniini-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 on hyvin vähän kokemusta hypertensiivisillä yli 6-vuotiailla lapsilla; muista käyttöaiheista ei ole kokemusta. Farmakokineettistä tietoa yli 2 kuukauden ikäisistä lapsista on vain vähän (ks. myös kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2). Enalapriilia ei suositella lapsille muihin käyttöaiheisiin kuin hypertensioon.

Tutkimustiedon puuttumisen vuoksi enalapriilia ei suositella annettavaksi vastasyntyneille eikä lapsipotilaille, joiden glomerulusten suodatusnopeus on alle 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ks. kohta 4.2).

#### Raskaus

ACE:n estäjähoitoa ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen suunnittelee raskautta, olisi hänen lääkityksensä vaihdettava johonkin muuhun, raskauden aikanakin turvalliseksi todettuun verenpainelääkitykseen, ellei lääkitystä ACE:n estäjällä pidetä täysin välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, on ACE:n estäjien käyttö lopetettava heti, ja muu vaihtoehtoinen lääkitys aloitettava tarvittaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### Etniset erot

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

#### Apuaineet

##### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

##### *Natrium*

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### 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).

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) 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).

#### Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin enalapriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolavalmisteet saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta huomattavasti. 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. Mikäli näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on aiheellista, tulee käytössä noudattaa varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata tiheästi.

#### 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.

#### Diureetit (tiatsidit tai loop-diureetit)

Aikaisempi diureettien käyttö suurina annoksina saattaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajasta 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 litiumin aiheuttamaa 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 välttämättöminä, 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) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) estäjät

Tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien COX-2:n estäjät, saattavat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden tehoa. Tästä syystä tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien selektiiviset COX-2:n estäjät) saattavat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja ACE:n estäjien verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien COX-2:n estäjät) ja angiotensiini II -reseptorien salpaajien tai ACE:n estäjien samanaikaisella käytöllä saattaa olla additiivinen vaikutus seerumin kaliumpitoisuuden nousuun, mikä saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (kuten vanhuksilla ja nestevajauksesta kärsivillä potilailla mukaan lukien diureettihoidon saavat potilaat). Siksi yhdistelmää on annettava varoen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten

toiminnan seuranta on harkittava samanaikaista hoitoa aloitettaessa ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin.

#### Kulta

Nitritoidisia reaktioita (joiden oireisiin kuuluvat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu harvoina tapauksina sellaisilla potilailla, jotka ovat saaneet injektio- tai infuusioiden kulta- tai kulta- ja kulta- (natriumaurotiomalaattia) samanaikaisesti ACE:n estäjähoidon, esim. enalapriilin, kanssa.

#### 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 näyttää 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.

#### Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

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

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

##### *ACE:n estäjät*

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

Epidemiologisen tutkimustiedon perusteella ei ole voitu vetää täysin lopullista johtopäätöstä koskien mahdollista epämuodostumariskin suurenemista, jos sikiö altistuu ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana; pientä riskin suurenemisen mahdollisuutta ei kuitenkaan voida pois sulkea. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen toivoo tulevansa raskaaksi, on hänen lääkityksensä vaihdettava johonkin muuhun, raskauden aikana turvallisiksi tiedettyyn verenpainelääkitykseen, ellei hoitoa ACE:n estäjällä pidetä täysin välttämättömänä.

Jos raskaus todetaan, on lääkitys ACE:n estäjällä heti lopetettava, ja tarvittaessa aloitettava muu vaihtoehtoinen lääkitys.

Raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana ACE:n estäjille tapahtuvan altistuksen tiedetään aiheuttavan ihmisellä sikiötoksisuutta (heikentynyt munuaistoiminta, lapsiveden niukkuus, kallon luutumisen viivästyminen) ja neonatalitoksisuutta (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia) (ks. kohta 5.3). Lapsiveden niukkuutta, jonka oletetaan kuvaavan sikiön heikentynyttä munuaisten toimintaa, on esiintynyt ja se saattaa johtaa raajojen jäykistymiin, kallon tai kasvojen epämuodostumiin, sekä keuhkojen vajaakehitykseen.

Mikäli sikiö altistuu ACE:n estäjille raskauden toisen kolmanneksen aikana tai sen jälkeen, munuaistoiminnan ja kallon ultraäänitutkimus on suositeltavaa.

Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat käyttäneet ACE:n estäjiä, on tarkkailtava huolellisesti mahdollisen hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

## Imetys

Rajallisen farmakokineettisen datan perusteella lääkettä erittyisi äidinmaitoon vain hyvin pieninä pitoisuuksina (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet vaikuttavat olevan kliinisesti merkityksettömät, Enalapril-ratiopharm -tablettien käyttöä imetyksen aikana ei suositella vauvan ensimmäisten elinviikkojen aikana tai kun kyseessä on keskonen. Tämä siksi, että on olemassa hypoteettinen riski munuais- ja kardiovaskulaarisille vaikutuksille, ja koska kliinistä kokemusta lääkkeen käytöstä ei ole riittävästi. Vanhempien vauvojen kohdalla Enalapril-ratiopharm -tablettien käyttöä voidaan harkita, jos hoidon katsotaan olevan tarpeen imettävälle äidille, ja edellyttäen, että lasta seurataan mahdollisten haittavaikutusten varalta.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen enalapriilin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Taulukko 3: Enalapriilin haittavaikutukset

<i>Elinjärjestelmä</i>	<b>Hyvin yleinen</b> (≥ 1/10)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> (< 1/10 000)	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>Veri ja imukudos</i>			Anemia (myös aplastinen ja hemolyyttinen)	Neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet		
<i>Umpieritys</i>						Epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityys (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>			Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)			
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Masennus	Sekavuus, hermostuneisuus, unettomuus	Epänormaalit unet, unihäiriöt		
<i>Hermosto</i>	Heitehuimaus	Päänsärky, synkopee, makuu- ja suunmuutokset	Uneliaisuus, parestesia, kiertohuimaus			
<i>Silmät</i>	Näön hämärtyminen					
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			Korvien soiminen			

<b>Sydän</b>		Rintakipu, rytmihäiriöt, <i>angina pectoris</i> , takykardia	Sydämentykytys, sydäninfarkti tai aivoverenkiertotapahtuma*, joka saattaa johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)			
<b>Verisuonisto</b>		Hypotensio (myös ortostaattinen)	Punastuminen, ortostaattinen hypotensio	Raynaud'n ilmiö		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yskä	Hengenahdistus	Rinorea, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi/astma	Keuhkoinfiraatio, riniitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia		
<b>Ruoansulatuselimestö</b>	Pahoinvointi	Ripuli, vatsakipu	Ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, ruokahaluttomuus, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava	Stomatiitti/afta haavaumat, kielitulehdus	Suolen angioedeema	
<b>Maksa ja sappi</b>				Maksan vajaatoiminta, hepatiitti (joko heptosellulaarinen tai kolestaattinen), hepatiitti (johon liittyy nekroosi), kolestaasi (myös keltaisuus)		

<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Ihottuma, yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulien, kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa on raportoitu (ks. kohta 4.4)	Voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliatiivinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigus, erythroderma		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 esiintyä.
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Lihaskrampit			
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Munuaisten toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria	Oliguria		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Impotenssi	Gynekomastia		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Astenia	Väsymys	Sairaudentunne, kuume			
<b>Tutkimukset</b>		Hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Veren ureapitoisuuden suureneminen, hyponatremia	Maksaentsyymien nousu, seerumin bilirubiinin nousu		

\* Ilmaantuvuudet olivat samat kuin kliinisten tutkimusten plaseboryhmissä ja aktiivivertailuaineryhmissä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

#### 4.9 Yliannostus

Enalapriilin yliannostuksesta ihmisillä 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 enalapriilaattipitoisuus hoitoannosten jälkeisiin tavanomaisiin pitoisuuksiin verrattuna.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologista natriumkloridiliuosta infuusiona laskimoon. Jos kehittyy 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. oksennuttamalla, mahahuuhtelulla, antamalla absorbentteja ja natriumsulfaattia). Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä. (ks. kohta 4.4). Vaikeahoitoisessa bradykardiassa tulee käyttää sydämentahdistinta. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, ATC-koodi: C09AA02

Enalapriilimaleaatti on enalapriilin maleaattisuola. Enalapriili on kahden aminohapon, L-alaniinin ja L-proliinin, johdannainen. Angiotensiinia 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 vähentämiseen.

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

#### Vaikutusmekanismi

Vaikka enalapriili alentaa verenpainetta ilmeisesti lähinnä estämällä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää, alentaa se verenpainetta myös potilailla, 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 estyy tavallisesti 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 hemodynamiikkatutkimuksissa verenpaineen alenemiseen liittyi ääreisvaltimoiden vastuksen väheneminen ja sydämen minuuttilavuuden lisääntyminen ilman, että syke juurikaan muuttui. Enalapriili sai aikaan munuaisten verenvirtauksen lisääntymisen; glomerulusfiltraatio ei muuttunut. Natriumin tai veden retentiota ei todettu. Tosin potilailla, 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, sen verenpainetta alentava vaikutus on vähintään additiivinen. Enalapriili saattaa lieventää tiatsidien aiheuttamaa hypokalemiaa tai kokonaan estää sen.

Suun kautta tai injektiona annettu enalapriili vähensi ääreisvastusta ja alensi verenpainetta sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, 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 rasituksenieto parani ja sydämen vajaatoiminta lieveni. Nämä vaikutukset jatkuivat pitkäaikaishoidossa.

Lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla enalapriili hidasti sydämen laajentuman ja hypertrofian sekä vajaatoiminnan etenemistä, mikä näkyi vasemman kammion loppudistolisen ja loppusystolisen tilavuuden pienenemisenä ja ejektiofraktion paranemisena.

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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 tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin 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 tyyppin 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 plaseboryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin plaseboryhmässä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (SOLVD Prevention Trial) tutkittiin potilaita, joilla oli oireeton vasemman kammion toimintahäiriö (LVEF < 35 %). 4228 potilasta satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (n = 2117) tai enalapriilia (n = 2111). Sydämen vajaatoimintatapauksia ja kuolemantapauksia oli plaseboryhmässä 818 (38,6 %) ja enalapriiliryhmässä 630 (29,8 %) (riskin vähenemä 29 %, 95 % 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 % luottamusväli; 9 – 30 %; p<0,001).

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (SOLVD Treatment trial) tutkittiin potilaita, joilla oli oireinen systolisesta toimintahäiriöstä johtuva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio < 35 %). 2569 potilasta, jotka saivat sydämen vajaatoimintaan tavanomaista hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (n = 1284) tai enalapriilia (n = 1285). Kuolemantapauksia oli plaseboryhmässä 510 (39,7 %) ja enalapriiliryhmässä 452 (35,2 %)

(riskin vähenemä 16 %, 95 % luottamusväli, 5 – 26 %,  $p < 0,0036$ ). Kardiovaskulaarikuolemia oli plaseboryhmässä 461 ja enalapriiliryhmässä 399 (riskin vähenemä 18 %, 95 % 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 % luottamusväli, 6 – 35 %). Potilaita kuoli tai joutui sairaalaan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi aikaisempaa vähemmän (tapauksia plaseboryhmässä 736 ja enalapriiliryhmässä 613, riskin vähenemä 26 %, 95 % luottamusväli, 18 – 34 %,  $p < 0,0001$ ). Kaiken kaikkiaan SOLVD - tutkimuksessa vasemman kammion toimintahäiriötä sairastavilla potilailla enalapriili vähensi sydäninfarktirisikää 23 %, (95 % luottamusväli, 11 – 34 %;  $p < 0,001$ ) ja epästabiilista angina pectoriksesta johtuvaa sairaalahoidon tarvetta 20 % (95 % luottamusväli, 9 – 29 %;  $p < 0,001$ ).

### Pediatriset potilaat

Käytöstä on rajoitetusti kokemusta hypertensiivisillä yli 6-vuotiailla lapsipotilailla. Kliiniseen tutkimukseen osallistui 110 hypertensiivistä 6 - 16-vuotiaasta, vähintään 20 kg painavaa lapsipotilasta, joiden glomerulusfiltraatio oli  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Alle 50 kg painaville potilailla annettiin enalapriilia joko 0,625 mg, 2,5 mg tai 20 mg/vrk ja  $\geq 50 \text{ kg}$  painaville joko 1,25 mg, 5 mg tai 40 mg/vrk. Kerran vuorokaudessa annosteltu enalapriili alensi verenpainetta annosriippuvasti. Annosriippuvainen 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 verenpainetta yhtä tehokkaasti kaikilla potilailla. Suurin tutkittu annos oli 0,58 mg/kg/vrk (enintään 40 mg). Lapsi- ja aikuispotilaiden haittavaikutusprofiilit eivät poikenneet toisistaan.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

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

Suun kautta annostellusta 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 enalapriiliannoksesta. Perorallisen enalapriilin toistuvassa annostelussa enalapriilaatin efektiivinen kumulatiivinen puoliintumisaika on 11 tuntia. Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, seerumin vakaan tilan enalapriilipitoisuudet saavutettiin 4 hoitopäivän jälkeen.

### Jakautuminen

Enalapriilaatti ei sitoudu plasman proteiineihin yli 60 %:sti missään terapeuttisesti merkittävässä pitoisuudessa.

### Biotransformaatio

Enalapriililla ei ole havaittu muuta merkittävää 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  $\leq 30 \text{ ml/min}$ ) AUC kasvoi noin kahdeksankertaiseksi. Tämän asteisessa munuaisten vajaatoiminnassa toistuvien enalapriilimaleaattiannosten 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 enalapriilimaleaattia 0,07 - 0,14 mg/kg/vrk. Enalapriilaatin farmakokinetiikka lapsilla ei poikennut suuresti aikuisilla 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 viidelle naiselle synnytyksen jälkeen annettiin 20 mg:n kerta-annokset suun kautta, enalapriilin keskimääräinen enimmäispitoisuus äidinmaidossa oli 1,7 mikrog/l (vaihteluväli: 0,54 - 5,9 mikrog/l) 4 - 6 tunnin kuluessa annoksesta. Enalapriilaatin keskimääräinen enimmäispitoisuus oli 1,7 mikrog/l (vaihteluväli: 1,2 - 2,3 mikrog/l) ja huippupitoisuuden ajankohta vaihteli ensimmäisen vuorokauden sisällä annostuksesta. Kun pelkästään äidinmaitoa saavan vauvan enimmäisvuorokausiannosta pyritään arvioimaan maitoon erittyvien huippupitoisuuksien avulla, olisi lapsen saama, painon mukaan korjattu annos noin 0,16 % äidin ottamasta annoksesta. Yhdellä sellaisella naisella, joka oli käyttänyt suun kautta otettavaa enalapriilia annoksella 10 mg/vrk 11 kuukauden ajan, enalapriilin enimmäispitoisuuden äidinmaidossa todettiin olleen 2 mikrog/l neljän tunnin kuluttua lääkkeen otosta, ja enalapriilaatin enimmäispitoisuuden tasolla 0,75 mikrog/l noin 9 tunnin kuluttua lääkkeen otosta. Enalapriilin ja enalapriilaatin kokonaismäärät maidossa 24 tunnin aikana olivat 1,44 mikrog/l ja 0,63 mikrog/l. Yhdellä äidillä enalapriilaattia ei pystytty havaitsemaan maidossa (< 0,2 mikrog/l) neljän tunnin kuluttua 5 mg:n enalapriilin kerta-annoksesta, ja kahdella äidillä 10 mg kerta-annosten jälkeen. Enalapriilitasoja ei näissä tapauksissa määritelty.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella enalapriili ei vaikuta hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskäyttäytymiseen rotilla, eikä se ole teratogeeninen. Tutkimuksessa, jossa naarasrotille oli annettu lääkettä ennen parittelun alkamista ja lääkitystä jatkettu koko tiineyden ajan, havaittiin poikaskuolleisuuden lisääntyneen imetyksen aikana. Enalapriili 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**

*Enalapril-ratiopharm 5 mg tabletti:*

Natriumvetykarbonaatti, laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, hydroksipropyyliselluloosa, talkki, magnesiumstearaatti.

*Enalapril-ratiopharm 10 mg tabletti:*

Natriumvetykarbonaatti, laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, talkki, magnesiumstearaatti, punainen rautaoksidi (väriaine E 172).

*Enalapril-ratiopharm 20 mg tabletti:*

Natriumvetykarbonaatti, laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, talkki, magnesiumstearaatti, punainen rautaoksidi (väriaine E 172), keltainen rautaoksidi (väriaine E 172).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Laminoitu opa-alu-pvc/alu (45/20 mikrom) läpipainopakkaus

*Enalapril-ratiopharm 5 mg tabletti:*

Alkuperäispakkaus 10 tablettia (joka on myös näytteiden pakkaus koko)

Alkuperäispakkaus 20 tablettia

Alkuperäispakkaus 28 tablettia

Alkuperäispakkaus 28x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 30 tablettia

Alkuperäispakkaus 30x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 49 tablettia

Alkuperäispakkaus 49x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 50 tablettia

Alkuperäispakkaus 50x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 60 tablettia

Alkuperäispakkaus 98 tablettia

Alkuperäispakkaus 98x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 90 tablettia

Alkuperäispakkaus 100 tablettia

Alkuperäispakkaus 100x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 120 tablettia

Alkuperäispakkaus 120x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 500 tablettia

*Enalapril-ratiopharm 10 mg tabletti:*

Alkuperäispakkaus 10 tablettia (joka on myös näytteiden pakkaus koko)

Alkuperäispakkaus 28 tablettia

Alkuperäispakkaus 28x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 30 tablettia

Alkuperäispakkaus 30x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 49 tablettia

Alkuperäispakkaus 49x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 50 tablettia

Alkuperäispakkaus 50x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 60 tablettia

Alkuperäispakkaus 90 tablettia

Alkuperäispakkaus 98 tablettia

Alkuperäispakkaus 98x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 100 tablettia

Alkuperäispakkaus 100x1 tablettia

*Enalapril-ratiopharm 20 mg tabletti:*

Alkuperäispakkaus 10 tablettia (joka on myös näytteiden pakkaus koko)

Alkuperäispakkaus 14 tablettia

Alkuperäispakkaus 28 tablettia

Alkuperäispakkaus 28x1 tablettia

Alkuperäispakkaus 30 tablettia  
Alkuperäispakkaus 30x1 tablettia  
Alkuperäispakkaus 49 tablettia  
Alkuperäispakkaus 49x1 tablettia  
Alkuperäispakkaus 50 tablettia  
Alkuperäispakkaus 50x1 tablettia  
Alkuperäispakkaus 56 tablettia  
Alkuperäispakkaus 60 tablettia  
Alkuperäispakkaus 90 tablettia  
Alkuperäispakkaus 98 tablettia  
Alkuperäispakkaus 98x1 tablettia  
Alkuperäispakkaus 100 tablettia  
Alkuperäispakkaus 100x1 tablettia  
Alkuperäispakkaus 112 tablettia  
Alkuperäispakkaus 500 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Enalapril-ratiopharm® 5 mg tabletti: 15513  
Enalapril-ratiopharm® 10 mg tabletti: 15514  
Enalapril-ratiopharm® 20 mg tabletti: 15515

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.7.2000  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.4.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.10.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enalapril-ratiopharm 5 mg tabletter  
Enalapril-ratiopharm 10 mg tabletter  
Enalapril-ratiopharm 20 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg, 10 mg eller 20 mg enalaprilmaleat.  
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 129,8 mg; 124,6 mg eller 117,8 mg laktosmonohydrat.  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

*Enalapril-ratiopharm 5 mg tablet:* Vit, rund, bikonvex tablett försedd med en brytskåra på den ena sidan.

*Enalapril-ratiopharm 10 mg tablet:* Brunröd, rund, bikonvex tablett med enstaka vita prickar och försedd med en brytskåra på den ena sidan.

*Enalapril-ratiopharm 20 mg tablet:* Ljusorange, rund, bikonvex tablett med enstaka vita prickar och försedd med en brytskåra på den ena sidan.

Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av hypertoni.
- Behandling av symtomatisk hjärtsvikt.
- Prevention av symtomatisk hjärtsvikt hos patienter med asymtomatisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion  $\leq 35\%$ ) (se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Föda inverkar inte på absorptionen av tabletter med enalapril.

Dosen anpassas individuellt på basen av patientprofil och blodtryckssvar (se avsnitt 4.4)

##### Pediatrik population

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

##### Hypertoni

Den initiala dosen är 5 till maximalt 20 mg, beroende på graden av hypertoni och patientens tillstånd (se nedan). Läkemedlet ska tas en gång dagligen. Vid mild hypertoni, är den rekommenderade startdosen

5 - 10 mg. Patienter med ett starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (t.ex. renovaskulär hypertoni, salt- och/eller vätskebrist, hjärtinkompensation eller svår hypertoni) kan få ett starkt blodtrycksfall efter den initiala dosen. En startdos om 5 mg eller lägre rekommenderas till sådana patienter, och inledning av behandlingen bör ske under medicinsk övervakning.

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

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

#### Hjärtsvikt/asymtomatisk vänsterkammardysfunktion

Vid behandling av symtomatisk hjärtsvikt används enalapril tillsammans med diuretika och, då det är lämpligt, med digitalis eller beta-blockerare. Startdosen hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt eller asymtomatisk vänsterkammardysfunktion är 2,5 mg, och den bör ges under noggrann medicinsk övervakning för att utvärdera den initiala effekten på blodtrycket. Vid avsaknad av, eller efter effektiv behandling av, symtomatisk hypotoni efter inledande behandling med enalapril vid hjärtsvikt, bör dosen gradvis ökas till den vanliga underhållsdosen på 20 mg, given som en enkel dos eller två uppdelade doser beroende på patientens tolerans. Denna dositering rekommenderas att utföras under en period om 2 till 4 veckor. Den maximala dosen är 40 mg dagligen givet i två uppdelade doser.

Tabell 1: Förslag till dositering av enalapril hos patienter med hjärtsvikt/asymtomatisk vänsterkammardysfunktion:

Vecka	Dos i mg/dygn
Vecka 1	Dag 1 - 3: 2,5 mg/dag* som enkeldos Dag 4 - 7: 5 mg/dag i två uppdelade doser
Vecka 2	10 mg/dag i en enkeldos eller två uppdelade doser
Vecka 3 - 4	20 mg/dag i en enkeldos eller två uppdelade doser

\* Särskild försiktighet krävs vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion eller som använder diuretika (se avsnitt 4.4).

Blodtryck och njurfunktion bör monitoreras noggrant före och efter att en behandling med enalapril inleds (se avsnitt 4.4), eftersom hypotoni och (mer sällan) efterföljande njursvikt har rapporterats. Hos patienter som behandlas med diuretika, bör dosen av diuretika om möjligt minskas innan behandlingen med enalapril inleds. Uppkomsten av hypotoni efter den initiala dosen av enalapril betyder inte att hypotoni skulle förekomma också vid långtidsbehandling, och sådan hypotoni utesluter inte fortsatt användning av läkemedlet. Serumkalium och njurfunktion bör också monitoreras.

#### Dosering vid nedsatt njurfunktion

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

Tabell 2: Dosering vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (CrCl) ml/min	Initialdos mg/dygn
30 < CrCl < 80 ml/min	5 -10 mg
10 < CrCl ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CrCl ≤ 10 ml/min	2,5 mg på dialysdagarna*

\* Se avsnitt 4.4. Enalaprilmaleat är dialyserbart. Dosering på dagar utan dialys bör anpassas beroende på blodtryckssvaret.

#### Äldre patienter

Doserna bör anpassas enligt de äldre patienternas njurfunktion (se avsnitt 4.4).

### Användning hos barn

Till barnpatienter som kan svälja tabletter, bör dosen anpassas individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar. Den rekommenderade initiala dosen är 2,5 mg hos patienter som väger mellan 20 och < 50 kg och 5 mg hos patienter som väger  $\geq 50$  kg. Enalapriltabletterna ska tas en gång dagligen. Dosen bör anpassas enligt patientens behov. Den maximala dosen för patienter mellan 20 och < 50 kg är 20 mg dagligen, och den maximala dosen för patienter på  $\geq 50$  kg är 40 mg per dag (se avsnitt 4.4).

Detta läkemedel rekommenderas inte till nyfödda och barn med en glomerulär filtrationshastighet på < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eftersom inga data finns tillgängliga.

### **Administreringsätt**

Oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller mot någon annan ACE-hämmare.
- Anamnes på angioödem vid tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Enalapril ratiopharm och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med *diabetes mellitus* eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig behandling med sakubitri/valsartan. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän minst 36 timmar förflutit efter den sista dosen av sakubitri/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Symtomatisk hypotoni

Symtomatisk hypotoni har sällan konstaterats hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får enalapril, är det mer troligt att symtomatisk hypotoni uppkommer om patienten lider av hypovolemi t.ex. som en följd av diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan koppling till nedsatt njurfunktion, har symtomatisk hypotoni observerats. Detta uppstår troligast hos patienter med mer allvarliga former av hjärtsvikt, d.v.s. hos patienter som behandlas med höga doser av loopdiuretika, som lider av hyponatremi eller av nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning och patienten bör följas noggrant alltid om dosen av enalapril och/eller diuretika ändras. Ett likartat förfaringsätt kan gälla patienter med ischemisk hjärt- eller cerebrovaskulär sjukdom hos vilka ett alltför kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i hjärtinfarkt eller stroke.

Om hypotoni uppkommer, bör patienter placeras i liggande ställning och om nödvändigt, ges en intravenös infusion med natriumklorid. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för fortsatt dosering, som vanligtvis kan ges utan problem när blodtrycket har höjts efter volymökning.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt som har normalt eller lågt blodtryck, kan det systemiska blodtrycket sänkas ytterligare vid bruk av enalapril. Denna effekt är förutsedd och den kräver vanligtvis inte att behandlingen upphör. Om hypotonin blir symtomatisk, kan en dosreduktion av enalapril och/eller utsättning av diuretika och/eller enalapril bli nödvändig.

#### Aorta- eller mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati

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

#### Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) bör den initiala dosen av enalapril anpassas till patientens kreatininclearance (se avsnitt 4.2) och de följande doserna anpassas till 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 svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om det upptäcks snabbt och behandlas korrekt är njursvikt i samband med enalaprilbehandling vanligtvis reversibel.

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom har utvecklat ökning av blodurea och serumkreatinin när enalapril har getts samtidigt med ett diuretikum. Dosminskning av enalapril och/eller utsättning av diuretikan kan bli nödvändigt. I dessa fall kan patienten eventuellt ha en bakomliggande njurartärstenos (se avsnitt 4.4 - Renovaskulär hypertoni).

#### Renovaskulär hypertoni

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

#### Njurtransplantation

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

#### Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot eller hepatit och vidareutvecklas till fulminant hepatisk nekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller starkt förhöjda leverenzymmer bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och ges lämplig medicinsk behandling.

#### Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som fått ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion och inga 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 riskfaktorer, särskilt om tidigare nedsatt njurfunktion föreligger. Vissa av dessa patienter har utvecklat allvarliga infektioner som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril ges till sådana patienter, bör periodisk kontroll av de vita blodkropparna ske och patienterna 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 bör enalaprilbehandlingen genast sättas ut och lämplig övervakning inledas för att försäkra en fullständig tillbakagång av symtomen innan patienten skrivs ut. Även i de fall där svullnaden begränsas till enbart tungan och ingen andnöd förekommer, kan patienten kräva långvarig övervakning, eftersom en behandling med antihistaminer och kortikosteroider ensamt inte alltid är tillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall p.g.a. angioödem i samband med ödem i struphuvudet eller tungan rapporterats. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas, är det även sannolikt att patienten utvecklar förträngning av luftvägarna. Detta gäller speciellt patienter som tidigare genomgått operation i luftvägarna. Vid angioödem i tunga, stämband eller struphuvud, vilket kan orsaka förträngda luftvägar, bör adekvat terapi (som t.ex. subkutan adrenalinlösning (1 mg/ml; 0,3 till 0,5 ml) och/eller åtgärder för att säkerställa öppna luftvägar) sättas in genast.

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

Patienter med angioödem i anamnesen som inte varit relaterat till terapi med ACE-hämmare, kan ha en högre risk för angioödem vid användning av en ACE-hämmare (se också avsnitt 4.3).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och kombinationen sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. En behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av enalapril. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

En samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, någon mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägar eller tunga, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas när en behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med någon ACE-hämmare.

#### Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering med Hymenoptera

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

#### Anafylaktiska reaktioner vid LDL-aferes

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

#### Hemodialyspatienter

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla dialysmembran (t.ex. AN 69®) och samtidigt behandlats med någon ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda något annat dialysmembran eller ett antihypertensivt medel från någon annan läkemedelsgrupp.

#### Hypoglykemi

Hos diabetiker som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som inleder behandling med en ACE-hämmare, bör uppmanas att noggrant kontrollera hypoglykemi särskilt under den första månaden med kombinerad behandling (se avsnitt 4.5).

#### Hosta

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

#### Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större kirurgi eller som ges anestesimedel som orsakar hypotoni, kommer enalapril att blockera angiotensin II-bildningen sekundärt till en kompensatorisk reninfrisättning. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism kan trycket korrigeras genom volymexpansion.

#### Hyperkalemi/serumkalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är vanligtvis inte betydande hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller co-trimoxazol, även känd som trimetoprim/sulfametoxazol och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare kan orsaka hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som får ACE-hämmare och serumkalium och njurfunktion bör kontrolleras (se avsnitt 4.5).

### Litium

Kombinationen av litium och enalapril rekommenderas generellt sett 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 ofta utförd, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

### Pediatrik population

Erfarenheten av effekt och säkerhet hos hypertensiva barn > 6 år är begränsad, men ingen erfarenhet finns för övriga indikationer. Det finns endast begränsade med farmakokinetiska data för barn över 2 månader (se också avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2). Enalapril rekommenderas inte till barn för andra indikationer än hypertoni.

Enalapril rekommenderas inte till nyfödda och till barn med en glomerulär filtrationshastighet på < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eftersom inga studiedata finns tillgängliga (se avsnitt 4.2).

### Graviditet

En behandling med ACE-hämmare ska inte påbörjas under pågående graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar en eventuell graviditet, erhålla alternativ antihypertensiv behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Då graviditet konstateras, måste eventuell behandling med ACE-hämmare genast avbrytas och alternativ behandling sättas in vid behov (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### Etniska skillnader

Såsom andra ACE-hämmare är enalapril tydligen inte lika effektivt för att sänka blodtrycket hos svarta personer som hos icke-svarta. Detta beror sannolikt på en högre prevalens av låg reninaktivitet inom den svarta hypertensiva populationen.

### Hjälpämnen

#### *Laktos*

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

#### *Natrium*

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

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

### Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

En samtidig behandling med ACE-hämmare och kombinationen sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

En 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).

### 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).

### Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut

Även om kaliumhalten i serum normalt bibehålls inom gränserna för det normala, kan en del patienter som behandlas med enalapril uppvisa hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillägg och kaliuminnehållande saltsubstitut kan ge signifikanta ökning av serumkalium. Försiktighet ska också iaktas om enalapril används tillsammans med andra läkemedel som höjer kaliumhalten i serum, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (kombinationspreparat med trimetoprim och sulfametoxazol), eftersom trimetoprim konstaterats ha en liknande effekt som kaliumsparande diuretika, såsom amilorid. En kombination av enalapril och ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning anses nödvändig, ska försiktighet iaktas och frekvent övervakning av serumkalium utföras.

### Ciklosporin

Hyperkalemi är möjligt vid samtidigt bruk av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

### Heparin

Hyperkalemi är möjligt vid samtidigt bruk av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

### Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

En tidigare behandling med höga doser diuretika kan resultera i vätskebrist och hypotoni när enalaprilbehandling inleds (se avsnitt 4.4). Den blodtryckssänkande effekten kan minskas antingen genom att diuretikabehandlingen avbryts, eller genom ökat volym- eller saltintag, eller genom att inleda behandlingen med en låg dos av enalapril.

### Andra blodtryckssänkande läkemedel

En samtidig användning av dessa läkemedel kan förstärka de hypotensiva effekterna av enalapril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra kärilvidgande läkemedel kan ytterligare sänka blodtrycket.

### Litium

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

### Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotiska medel

Samtidig behandling med vissa anestetiska medel, tricykliska antidepressiva och antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan resultera i ytterligare blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4).

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

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare), kan reducera effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Därför kan den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hämmare försvagas av NSAID inklusive selektiva COX-2-hämmare.

Samtidig administrering av NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hämmare kan ha en additiv effekt på ökningen av serumkalium, vilket kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut njursvikt kan förekomma i sällsynta fall, framförallt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre och patienter som är dehydrerade, inklusive patienter som står på diuretika). Därför bör kombinationen ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

#### Guld

Nitritoida reaktioner (med symptom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med guld i injektionsform (natriumaurotiomalat) och någon ACE-hämmare (som t.ex. enalapril).

#### Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

#### Antidiabetika

Epidemiologiska studier antyder att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetiska läkemedel (insulin, perorala hypoglykemiska medel) kan ge en ökad blodglukossänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta fenomen har observerats särskilt 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 och betablockerare

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

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

### Graviditet

#### *ACE-hämmare*

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

Resultaten av epidemiologiska studier är inte tillräckligt entydiga för att dra några slutsatser gällande en eventuell ökad risk för fostermissbildningar i fall där fostret exponerats för ACE-hämmare under graviditetens första trimester, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Såvida inte fortsatt behandling med ACE-hämmare är absolut nödvändig, ska patienter som planerar graviditet byta till något alternativt blodtrycksläkemedel med känd säkerhetsprofil under graviditet.

När graviditet konstaterats ska behandling med ACE-hämmare avbrytas genast och, om relevant, en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under den andra och tredje trimestern inducerar toxicitet hos människofoster (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) samt hos nyfödda (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3.). Oligohydramnios, som förmodligen är ett tecken på försämrad njurfunktion hos fostret, har förekommit, och kan resultera i extremitetskontrakturer, kranofaciala deformationer och hypoplastisk lungutveckling.

Om exponering för ACE-hämmare skett från graviditetens andra trimestern framåt, rekommenderas ultraljudskontroll av fostrets njurfunktion och skalle.

Nyfödda, vars mödrar har tagit ACE-hämmare, ska observeras noga med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Amning

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer av detta läkemedel i bröstmjölk (se avsnitt 5.2). Trots att dessa koncentrationer förefaller vara kliniskt irrelevanta, rekommenderas inte användning av Enalapril-ratiopharm vid amning av prematura barn eller under de närmsta veckorna efter förlossningen. Detta på grund av en teoretisk risk för kardiovaskulära och renala effekter samt bristande klinisk erfarenhet. I fall med äldre spädbarn kan användning av Enalapril-ratiopharm hos en ammande moder övervägas, om behandlingen anses nödvändig för modern och barnet följs upp med avseende på eventuella biverkningar.

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

Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör det tas i beaktande att yrsel eller trötthet ibland kan förekomma.

#### **4.8 Biverkningar**

Följande biverkningar har rapporterats för enalapril i kliniska studier och efter marknadsföring.

Tabell 3: Biverkningar av enalapril

<i>Organklass</i>	<b>Mycket vanliga (≥1/10)</b>	<b>Vanliga (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (≥1/1 000, &lt;1/100)</b>	<b>Sällsynta (≥1/10 000, &lt;1/1 000)</b>	<b>Mycket sällsynta (&lt;1/10 000)</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<b><i>Blodet och lymfsystemet</i></b>			Anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	Neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgs-depression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
<b><i>Endokrina systemet</i></b>						Tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
<b><i>Metabolism och nutrition</i></b>			Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)			

<b>Psykiska störningar</b>		Depression	Förvirring, nervositet, ins omnia	Drömstörningar, sömnstörningar		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel	Huvudvärk, synkope, smakförändring	Somnolens, parestesi, vertigo			
<b>Ögon</b>	Dimsyn					
<b>Öron och balansorgan</b>			Tinnitus			
<b>Hjärtat</b>		Bröstmärta, rytmstörningar, <i>angina pectoris</i> , takykardi	Palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse* möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)			
<b>Blodkärl</b>		Hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni)	Flush, ortostatisk hypotoni	Raynauds fenomen		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Hosta	Dyspné	Rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/ astma	Lunginfiltrat, rinit, allergisk alveolit/ eosinofil pneumoni		
<b>Mag-tarmkanalen</b>	Illamående	Diarré, magsmärta	Ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår	Stomatit/aftösa sår, glossit	Intestinalt angioödem	
<b>Lever och gallvägar</b>				Leversvikt, hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, hepatit inklusive nekros, kolestas (inklusive gulsot)		

<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag, överkänslighet /angioödem: angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)	Diafores, pruritus, urtikaria, alopeci	<i>Erythema multiforme</i> , 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, vasculit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, förhöjda ANA-titrar, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet och andra dermatologiska yttringar kan förekomma.
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>			Muskelkramper			
<b>Njurar och urinvägar</b>			Renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	Oliguri		
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>			Impotens	Gynekomasti		
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	Svaghet	Trötthet	Sjukdomskänsla, feber			
<b>Undersökningar</b>		Hyperkalemi, ökning av serumkreatinin	Ökningar av blodurea, hyponatremi	Förhöjda leverenzymmer, förhöjt serumbilirubin		

\*Incidenstalen var jämförbara med de för placebo- och aktiv kontrollgrupp i de kliniska prövningarna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

Endast begränsade data är tillgängliga avseende överdosering av enalapril hos människa. De mest framträdande effekter vid överdosering som hittills rapporterats är uttalad hypotoni, som uppkommer cirka sex timmar efter intag av tabletter, samtidigt med blockad av renin-angiotensinsystemet och stupor. Symtom på överdosering av ACE-hämmare kan inkludera cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumenalaprilatnivåer på 100 och 200 gånger högre än efter normala terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalapril.

Rekommenderad behandling vid överdosering utgörs av intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning. Om hypotoni uppkommer bör patienten placeras i chockposition. Om tillgängligt kan behandling med infusion av angiotensin II och/eller intravenösa katekolaminer också tas i beaktande. Om intaget skett nyligen ska åtgärder för att avlägsna enalaprilmaleat (t.ex. kräkning, magpumpning, administrering av absorbenter och natriumsulfat) eftersträvas. 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

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare.  
ATC kod: C09AA02

Enalaprilmaleat är ett maleatsalt av enalapril. Enalapril är ett derivat av två aminosyror, L-alanin och L-prolin. Angiotensin converting enzyme (ACE) är ett peptidyldipeptidasenzym som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat, som hämmar ACE. Hämmningen av ACE leder till en sänkt halt av angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad reninaktivitet i plasma (på grund av avlägsnad negativ återkoppling på reninfrisättningen) och minskad aldosteronutsöndring.

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

#### Verkningsmekanism

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

#### 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 då man reser sig upp är ovanligt. Hos vissa patienter kan optimal blodtryckssänkning kräva flera veckors terapi. Abrupt utsättning av enalapril har inte förknippats med en snabb ökning av blodtrycket.

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

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni åtföljdes blodtryckssänkningen av ett minskat perifert arteriellt motstånd med en ökning i hjärtminutvolym utan någon märkbar förändring av

hjärtfrekvensen. Efter administrering av enalapril ökade blodflödet i njurarna, men den glomerulära filtrationshastigheten förblev oförändrad. Inga tecken på natrium- eller vattenretention har konstaterats. Hos patienter med låg glomerulär filtrationshastighet före behandlingen ökade dock vanligtvis hastigheten.

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

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

Hos patienter med hjärtsvikt som behandlades med digitalis och diuretika förknippades en behandling med oralt eller injicerat enalapril med en minskning av det perifera motståndet och blodtrycket. Hjärtminutvolymen ökade, medan hjärtfrekvensen (vanligtvis förhöjd hos patienter med hjärtsvikt) minskade. Kapillärtrycket i lungorna minskade också. Ansträngningstoleransen och graden av hjärtsvikt, såsom uppmätt enligt New York Heart Associations kriterier (NYHA), förbättrades. Dessa effekter kvarstod vid långtidsbehandling.

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

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

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

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär 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 biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt sett vanligare i aliskirengruppen än i placebogrupper, och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogrupper.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenterstudie (SOLVD Prevention Trial) undersöktes en population med icke-symtomatisk vänsterkammardysfunktion (VKEF < 35 %). 4 228 patienter randomiserades till antingen placebo (n = 2 117) eller enalapril (n = 2 111). I placebogrupper konstaterades 818 fall av hjärtsvikt eller död (38,6 %) jämfört med 630 i enalaprilgruppen (29,8 %) (riskreduktion: 29 %; 95 % konfidensintervall: 21–36 %; p < 0,001). 518 patienter i placebogrupper (24,5 %) och 434 i enalaprilgruppen (20,6 %) dog eller blev inlagda på

sjukhus p.g.a. nyttillkommen eller förvärrad hjärtsvikt (riskreduktion 20 %; 95 % konfidensintervall: 9–30 %;  $p < 0,001$ ).

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenter-studie (SOLVD Treatment Trial) undersöktes en population med symtomatisk kongestiv hjärtsvikt p.g.a. systolisk dysfunktion (VKEF  $< 35$  %). 2 569 patienter som fick standardbehandling för hjärtsvikt randomiserades till antingen placebo ( $n = 1 284$ ) eller enalapril ( $n = 1 285$ ). I placebogruppen dog 510 patienter (39,7 %) jämfört med 452 i enalaprilgruppen (35,2 %) (riskreduktion: 16 %; 95 % konfidensintervall: 5–26 %;  $p < 0,0036$ ). I placebogruppen inträffade 461 kardiovaskulära dödsfall jämfört med 399 i enalaprilgruppen (riskreduktion: 18 %; 95 % konfidensintervall: 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 dog eller blev inlagda på sjukhus p.g.a. förvärrad hjärtsvikt (736 i placebogruppen och 613 i enalaprilgruppen; riskreduktion 26 %; 95 % konfidensintervall: 18–34 %;  $p < 0,0001$ ). Överlag i SOLVD-studien minskade enalapril risken för hjärtinfarkt med 23 % (95 % konfidensintervall 11–34 %;  $p < 0,001$ ) och risken för sjukhusinläggning p.g.a. instabil *angina pectoris* med 20 % (95 % konfidensintervall: 9–29 %;  $p < 0,001$ ) hos patienter med vänsterkammardysfunktion.

### Pediatrik population

Erfarenheten av användning hos hypertensiva barn  $> 6$  år är begränsad. I en klinisk studie med 110 hypertensiva barn i åldern 6 - 16 år, med en kroppsvikt på  $\geq 20$  kg och en glomerulär filtrationshastighet på  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, fick patienter som vägde  $< 50$  kg antingen 0,625; 2,5 eller 20 mg enalapril dagligen och patienter som vägde  $\geq 50$  kg antingen 1,25; 5 eller 40 mg enalapril dagligen. Behandlingen med enalapril en gång dagligen sänkte blodtrycket 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, d.v.s. 0,625 mg och 1,25 mg, vilket motsvarar i genomsnitt 0,02 mg/kg en gång dagligen, verkade dock inte ge en lika god antihypertensiv effekt hos alla patienter. Den maximala dosen som studerades var 0,58 mg/kg (upp till 40 mg) en gång dagligen. Biverkningsprofilen för barnpatienter var inte olik den som setts hos vuxna patienter.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

### Absorption

Oralt enalapril absorberas snabbt och maximal serumkoncentration av enalapril uppnås inom en timme. Att döma av de mängder som uppmätts i urin är absorptionen ca 60 % av oralt intaget enalapril. Absorptionen av enalapril från magtarmkanalen påverkas inte av föda.

Efter absorption hydrolyseras peroralt administrerat enalapril snabbt och till största delen till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximala serumkoncentrationer av enalaprilat uppnås inom ca 4 timmar efter en oral dos av enalapril i tablettform. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat efter multipla doser av oralt enalapril är 11 timmar. Hos försökspersoner med normal njurfunktion uppnåddes steady-statekoncentrationer av enalaprilat efter 4 dagars behandling.

### Distribution

Vid terapeutiskt betydande koncentrationer överskrider plasmaproteinbindningsgraden för enalapril inte 60 %.

### Metabolism

Förutom hydrolyseringen till enalaprilat har inga andra signifikanta metabolismreaktioner observerats.

### Eliminering

Enalaprilat utsöndras primärt via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urinen är enalaprilat – ca 40 % av dosen – och intakt enalapril (ca 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) är AUC för enalaprilat vid steady-state cirka två gånger högre än hos patienter med normal njurfunktion efter administrering av 5 mg en gång dagligen. Vid allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\leq$  30 ml/min) ökade AUC cirka åtta gånger. Den effektiva halveringstiden efter multipla doser av enalaprilmaleat förlängs vid denna nivå av njurinsufficiens och tiden till steady-state försenas (se avsnitt 4.2). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

### Barn och ungdomar

En farmakokinetisk studie med multipla doser utfördes på 40 hypertensiva flickor och pojkar i åldern 2 månader till  $\leq$  16 år vid en daglig peroral administrering på 0,07 till 0,14 mg/kg enalaprilmaleat. Det fanns inga större skillnader i farmakokinetiken för enalaprilat hos barn jämfört med tidigare insamlade data för vuxna. Dessa data tyder på en ökning av AUC (normaliserad till dos per kroppsvikt) med stigande ålder, men en ökning av AUC sågs dock inte när data normaliseras enligt kroppsyta. Vid steady-state var den genomsnittliga effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat 14 timmar.

### Amning

Efter en oral singeldos på 20 mg hos fem kvinnor i postpartumperioden var medelvärdet av de högsta halterna av enalapril i bröstmjölken 1,7 mikrog/l (i intervallet 0,54 till 5,9 mikrog/l) 4 till 6 timmar efter dosen. Medelvärdet av de högsta halterna av enalaprilat var 1,7 mikrog/l (i intervallet mellan 1,2 till 2,3 mikrog/l); de högsta halterna påträffades vid olika tidpunkter över en 24-timmars period. Data utifrån de högsta halterna i mjölk ger ett uppskattat värde för högsta intag för ett barn som uteslutande ammar på cirka 0,16 % av moderns viktanpassade dos. En kvinna som hade tagit 10 mg enalapril peroralt dagligen i 11 månader uppvisade de högsta halterna av enalapril på 2 mikrog/l i mjölken 4 timmar efter en dos, och de högsta halterna av enalaprilat på 0,75 mikrog/l omkring 9 timmar efter dosen. Den totala mängden enalapril och enalaprilat mätt i mjölk under en 24-timmars period var 1,44 mikrog/l respektive 0,63 mikrog/l. Efter en singeldos på 5 mg hos en moder och 10 mg hos 2 mödrar fanns inga påvisbara halter av enalaprilat ( $<$  0,2 mikrog/l) efter 4 timmar; halterna av enalapril bestämdes ej.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxikologiska studier pekar inte på att enalapril har några effekter på fertilitet och reproduktionsförmåga hos rätta och det är inte teratogent. I en studie där honråttor fick doser före parning och under dräktighetsperioden, dog ett ökat antal råttungar under dperioden. Substansen har visats passera placenta och utsöndras i bröstmjölken. ACE-hämmare, som en klass, har visats vara fosterskadande (orsakar skada och/eller död hos fostret) när de ges under den andra eller tredje trimestern.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Enalapril-ratiopharm 5 mg tablett:*

Natriumvätekarbonat, laktosmonohydrat, majsstärkelse, hydroxipropylcellulosa, talk, magnesiumstearat.

*Enalapril-ratiopharm 10 mg tablett:*

Natriumvätekarbonat, laktosmonohydrat, majsstärkelse, talk, magnesiumstearat, röd järnoxid (färgämnet E 172).

*Enalapril-ratiopharm 20 mg tablett:*

Natriumvätekarbonat, laktosmonohydrat, majsstärkelse, talk, magnesiumstearat, röd järnoxid (färgämnet E 172), gul järnoxid (E 172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Laminerade blisterförpackningar av opa-alu-pvc/alu-folie (45/20 mikrom).

#### *Enalapril-ratiopharm 5 mg tablett:*

Originalförpackning 10 tabletter (vilket även är storleken för läkemedelsprover).

Originalförpackning 20 tabletter

Originalförpackning 28 tabletter

Originalförpackning 28x1 tabletter

Originalförpackning 30 tabletter

Originalförpackning 30x1 tabletter

Originalförpackning 49 tabletter

Originalförpackning 49x1 tabletter

Originalförpackning 50 tabletter

Originalförpackning 50x1 tabletter

Originalförpackning 60 tabletter

Originalförpackning 98 tabletter

Originalförpackning 98x1 tabletter

Originalförpackning 90 tabletter

Originalförpackning 100 tabletter

Originalförpackning 100x1 tabletter

Originalförpackning 120 tabletter

Originalförpackning 120x1 tabletter

Originalförpackning 500 tabletter

#### *Enalapril-ratiopharm 10 mg tablett:*

Originalförpackning 10 tabletter (vilket även är storleken för läkemedelsprover).

Originalförpackning 28 tabletter

Originalförpackning 28x1 tabletter

Originalförpackning 30 tabletter

Originalförpackning 30x1 tabletter

Originalförpackning 49 tabletter

Originalförpackning 49x1 tabletter

Originalförpackning 50 tabletter

Originalförpackning 50x1 tabletter

Originalförpackning 60 tabletter

Originalförpackning 90 tabletter

Originalförpackning 98 tabletter

Originalförpackning 98x1 tabletter

Originalförpackning 100 tabletter

Originalförpackning 100x1 tabletter

#### *Enalapril-ratiopharm 20 mg tablett:*

Originalförpackning 10 tabletter (vilket även är storleken för läkemedelsprover).

Originalförpackning 14 tabletter

Originalförpackning 28 tabletter  
Originalförpackning 28x1 tabletter  
Originalförpackning 30 tabletter  
Originalförpackning 30x1 tabletter  
Originalförpackning 49 tabletter  
Originalförpackning 49x1 tabletter  
Originalförpackning 50 tabletter  
Originalförpackning 50x1 tabletter  
Originalförpackning 56 tabletter  
Originalförpackning 60 tabletter  
Originalförpackning 90 tabletter  
Originalförpackning 98 tabletter  
Originalförpackning 98x1 tabletter  
Originalförpackning 100 tabletter  
Originalförpackning 100x1 tabletter  
Originalförpackning 112 tabletter  
Originalförpackning 500 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Enalapril-ratiopharm 5 mg tablett: 15513  
Enalapril-ratiopharm 10 mg tablett: 15514  
Enalapril-ratiopharm 20 mg tablett: 15515

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

Datum för det första godkännandet: 31.7.2000  
Datum för den senaste förnyelsen: 19.4.2009

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

5.10.2023