

## **PRODUKTRESUMÉ**

**ANMÄRKNING:**

**DENNA PRODUKTRESUMÉ VAR BIFOGAD TILL KOMMISSIONEN BESLUT FÖR  
DETTA HÄNSKJUTANDE FÖR SKILJEDOMSFÖRFARANDE.**

**TEXTEN VAR GÄLLANDE VID DEN TIDEN, DEN HAR DÄREFTER INTE  
UPPRÄTTHÅLLITS ELLER UPPDATERATS AV EMEA OCH TORDE DÄRFÖR INTE  
NÖDVÄNDIGTVIS MOTSVARA DEN SENASTE TEXTEN.**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Renitec och tillhörande namn (se bilaga 1)>, styrka, tablett.  
[Att implementeras nationellt]

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller <styrka> mg enalaprilmaleat.  
[Att implementeras nationellt]

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tabletter.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

(Se 5.1 Farmakodynamiska egenskaper.)

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Absorptionen av < Renitec > tablett påverkas inte av föda.

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

#### Hypertoni

Den initiala dosen är 5 till maximalt 20 mg, beroende på graden av hypertoni och patientens tillstånd (se nedan). < Renitec > ges en gång dagligen. Vid mild hypertoni är den rekommenderade startdosen 5 till 10 mg. Patienter med ett starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (t.ex. renovaskulär hypertoni, salt- och/eller vätskebrist, hjärtinkompensation eller allvarlig hypertoni) kan få ett kraftigt blodtrycksfall efter den initiala dosen. En startdos om 5 mg eller lägre rekommenderas till sådana patienter, och behandlingen bör inledas under medicinsk övervakning.

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

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

#### Hjärtsvikt/icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion

Vid behandling av symptomgivande hjärtsvikt används < Renitec > tillsammans med diuretika och, då det är lämpligt, tillsammans med digitalis eller beta-blockerare. Hos patienter med symptomatisk

hjärtsvikt eller icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion är startdosen Renitec 2,5 mg, vilken bör ges under noggrann medicinsk övervakning, för att utvärdera den initiala effekten på blodtrycket. Vid avsaknad av eller efter effektiv behandling av symptomatisk hypotoni efter inledande behandling med < Renitec > vid hjärtsvikt, bör dosen gradvis ökas till den vanliga underhållsdosen 20 mg. Underhållsdosen bör ges som en enkeldos eller uppdelad på två doser, beroende på patientens tolerans. Denna dositering bör utföras under en period om 2 till 4 veckor. Den maximala dosen är 40 mg dagligen, uppdelad på två doser.

Föreslagen dositering av < Renitec > hos patienter med hjärtsvikt/icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion

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

\*Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter som har nedsatt njurfunktion eller som samtidigt behandlas med diuretika (Se 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

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

#### Dosering vid nedsatt njurfunktion

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

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

\* Se 4.4 Varningar och försiktighetsmått – Hemodialyspatienter

\*\* Enalaprilat är dialyserbart. Dosering på dagar utan dialys bör anpassas efter blodtryckssvaret.

#### Användning hos äldre

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

#### Användning hos barn

Erfarenheten från kliniska prövningar av användning av < Renitec > hos hypertensiva barn är begränsad (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått, Användning hos barn 5.1 Farmakodynamiska egenskaper och 5.2 Farmakokinetiska uppgifter).

Till patienter som kan svälja tabletter, bör dosen anpassas individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar. Den rekommenderade initiala dosen är 2,5 mg hos patienter som väger 20 till <50 kg och 5 mg till patienter som väger  $\geq 50$  kg. < Renitec > ges en gång dagligen. Dosen bör anpassas enligt patientens behov till maximalt 20 mg dagligen till patienter som väger 20 till <50 kg och 40 mg till patienter som väger  $\geq 50$  kg. (Se 4.4 Varningar och försiktighetsmått.)

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

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot enalapril, något annat innehållsämne eller någon annan ACE-hämmare.
- Anamnes på angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se 4.6 Graviditet och amning).

### 4.4 Varningar och försiktighetsmått

#### Symptomatisk hypotoni

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

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

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

#### Aorta- eller mitralisklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

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

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

#### Renovaskulär hypertoni

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

#### Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av < Renitec > till nyligen njurtransplanterade patienter. Behandling med < Renitec > rekommenderas därför inte.

#### Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot och utvecklas 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 få lämplig medicinsk uppföljning.

#### Neutropeni/agranulocytos

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

#### Överkänslighet/angioneurotiskt ödem

Angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive < Renitec >. Detta kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska < Renitec > genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att fullständig tillbakagång av symptomen ska kunna säkerställas innan patienten skrivs ut. Svullnad som begränsar sig till ansikte och läppar försvinner vanligtvis utan behandling. Antihistaminer har dock varit användbara för att mildra symptom.

Angioneurotiskt ödem som involverar struphuvudet kan vara livshotande. När tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade, finns risk för luftvägshinder. Adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinslösning 1:1000 (0,3 till 0,5 ml), och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten skall genast vidtas.

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

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

#### Anafylaktoida reaktioner vid hyposensibilisering med geting- eller bigift

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

### Anafylaktoida reaktioner vid LDL-aferes

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

### Hemodialyspatienter

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla membran och samtidigt behandlades med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller ett antihypertensivt medel från en annan läkemedelsklass.

### Diabetespatienter

Hos diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin, bör glukoskontrollen noggrant monitoreras under den första behandlingsmånaden med en ACE-hämmare. (Se 4.5

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner, Antidiabetika.)

### Hosta

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

### Kirurgi/anestesi

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

### Hyperkalemi

Ökningar av serumkalium har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril. Patienter som löper risk att utveckla hyperkalemi inkluderar: patienter med njurinsufficiens eller diabetes mellitus, patienter som samtidigt använder kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium, eller patienter som tar andra läkemedel som associeras med ökning av serumkalium (t.ex. heparin). Om samtidig användning av ovan nämnda medel anses lämpligt, rekommenderas regelbunden kontroll av serumkalium.

### Litium

Kombination av litium och enalapril rekommenderas generellt inte (se 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

### Laktos

< Renitec > innehåller mindre än 200 mg laktos per tablett.

### Användning hos barn

Erfarenheten av effekt och säkerhet hos hypertensiva barn >6 år gamla är begränsad. För övriga indikationer finns ingen erfarenhet. Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn över 2 månader. (Se också 4.2 Dosering och administreringssätt, 5.1 Farmakodynamiska egenskaper och 5.2 Farmakokinetiska uppgifter.) < Renitec > rekommenderas inte till barn för andra indikationer än hypertoni.

< Renitec > rekommenderas inte till nyfödda och till barn med en glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eftersom inga data finns tillgängliga. (Se 4.2 Dosering och administreringssätt.)

### Graviditet och amning

Enalapril bör inte användas under graviditetens första trimester. < Renitec > är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se 4.3 Kontraindikationer). När graviditet upptäcks bör behandling med enalapril avbrytas så fort som möjligt (se 4.6 Graviditet och amning).

Användning av enalapril rekommenderas inte vid amning.

### Etniska skillnader

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

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

### Kaliumsparande diuretika eller kaliumsupplement

ACE-hämmare minskar diuretikainducerad kaliumförlust. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan leda till avsevärda höjningar av serumkalium. Om samtidig användning är indicerad pga. påvisad hypokalemi, bör de användas med försiktighet och regelbunden kontroll av serumkalium utföras (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

### Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

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

### Andra blodtryckssänkande medel

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

### Litium

Reversibla ökningar av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan ytterligare öka nivåerna av litium och öka risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare. Användning av enalapril tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

### Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Bruk av vissa anestetiska läkemedel, tricykliska antidepressiva och antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan ge ytterligare minskning av blodtrycket (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

### Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

Kronisk administrering av NSAID kan reducera den antihypertensiva effekten av en ACE-hämmare.

NSAID och ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut njursvikt kan förekomma i sällsynta fall, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion såsom äldre och uttorkade patienter.

### Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

### Antidiabetika

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

### Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

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

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

### **4.6 Gravitet och amning**

#### Graviditet

Enalapril bör inte användas under graviditetens första trimester. När en graviditet planeras eller bekräftas bör övergång till en alternativ behandling inledas så snart som möjligt. Kontrollerade studier med ACE-hämmare har inte utförts på människa. Ett begränsat antal fall med exponering under den första trimestern, tycks dock inte bekräfta uppkomst av missbildningar överensstämmande med den humana fostertoxicitet som beskrivs nedan.

Enalapril är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimestrar.

Det är känt att en längre tids exponering för enalapril under andra och tredje trimestern inducerar human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se också 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter.)

Om exponering för enalapril skett efter graviditetens första trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har tagit < Renitec > bör observeras noggrant med avseende på hypotoni, oliguri och hyperkalemi. Enalapril, som passerar placentabarriären, har med viss klinisk nytta avlägsnats från den neonatala cirkulationen genom peritonealdialys och kan teoretiskt avlägsnas med utbytetransfusion.

#### Amning

Enalapril och enalaprilat utsöndras i bröstmjölk, men deras effekt på det ammade barnet har inte fastställts. Därför rekommenderas inte användning av enalapril vid amning.

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

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

### **4.8 Biverkningar**

Biverkningar som rapporterats för enalapril inkluderar:

#### Sjukdomstillstånd i blodet och det lymfatiska systemet:

Mindre vanlig: anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)

Sällsynt: neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar

#### Nutritionsrubbingar och ämnesomsättningssjukdomar:

Ovanlig: hypoglykemi (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått, Diabetespatienter)

#### Sjukdomar i nervsystemet och psykiska sjukdomar:

Vanlig: huvudvärk, depression

Mindre vanlig: förvirring, somnolens, insomni, nervositet, parestesi, vertigo

Sällsynt: drömstörningar, sömnstörningar

#### Sjukdomar i ögat:

Mycket vanlig: dimsyn



#### Hjärt-kärlsjukdomar:

Mycket vanlig: yrsel

Vanlig: hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni), synkope, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått), bröstsmärta, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi

Mindre vanlig: ortostatisk hypotoni, palpitationer

Sällsynt: Raynauds fenomen

#### Sjukdomar i andningsorgan, bröstkorg och mediastinum

Mycket vanlig: hosta

Vanlig: dyspné

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

Sällsynt: lunginfiltrat, rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni

#### Mag-tarmkanalens sjukdomar

Mycket vanlig: illamående

Vanlig: diarré, magsmärta, smakförändring

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

Sällsynt: stomatit/aftösa sår, glossit

#### Lever- och gallsjukdomar

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

#### Hudens och underhudens sjukdomar

Vanlig: utslag, överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått)

Mindre vanlig: diafores, pruritus, urtikaria, alopeci

Sällsynt: erythema multiforme, Steven-Johnson syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, pemfigus, erythrodermi

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

#### Njur- och urinvägssjukdomar

Mindre vanlig: renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri

Sällsynt: oliguri

#### Sjukdomar i reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanlig: impotens

Sällsynt: gynekomasti

#### Allmänna symptom/fynd vid administrationsstället

Mycket vanlig: svaghet

Vanlig: trötthet

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

#### Utredningar:

Vanlig: hyperkalemi, ökning av serumkreatinin

Mindre vanlig: ökning av blodurea, hyponatremi

Sällsynt: förhöjda leverenzymmer, förhöjt serumbilirubin

## 4.9 Överdoser

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare. ATC-kod: C09AA02.

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

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

Trots att mekanismen genom vilken < Renitec > sänker blodtrycket antas primärt vara hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, är < Renitec > antihypertensivt även hos patienter med lågreninhypertoni.

Administrering av < Renitec > till patienter med hypertoni resulterar i en sänkning av blodtrycket både i liggande och stående ställning utan att hjärtfrekvensen ökar signifikant.

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

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

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni, åtföljdes blodtryckssänkningen av minskad perifer arteriell resistens, ökad hjärtminutvolym och en liten eller ingen förändring av hjärtfrekvensen. Efter administrering av < Renitec > ökade blodflödet i njurarna, men den glomerulära

filtrationshastigheten var oförändrad. Det fanns inga tecken på natrium- eller vätskeretention. Hos patienter med låga glomerulära filtrationshastigheter före behandlingen ökade dock vanligtvis hastigheterna.

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 < Renitec > gavs tillsammans med diuretika av tiazidtyp var den blodtryckssänkande effekten av < Renitec > åtminstone additiv. < Renitec > kan minska eller förhindra uppkomsten av tiazidinducerad hypokalemi.

Hos patienter med hjärtsvikt, som behandlades med digitalis och diuretika, förknippades behandling med oralt eller injicerat < Renitec > med minskningar av perifert motstånd och blodtryck. Hjärtminutvolymen ökade medan hjärtfrekvensen (vanligtvis förhöjd hos patienter med hjärtsvikt) minskade. Kapillärtrycket i lungorna minskade också. Svårighetsgraden av hjärtsvikten, enligt de kriterier som fastställts av New York Heart Association, och uthålligheten vid ansträngning förbättrades. Dessa effekter kvarstod vid kronisk behandling.

Hos patienter med mild till måttlig hjärtsvikt fördröjde enalapril den progressiva hjärtdilateringen/-förstoringen och hjärtsvikten. Detta mättes som minskade slutdiastoliska och systoliska volymer i vänsterkammaren och förbättrad ejektionsfraktion.

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenter-studie (SOLVD Prevention Trial) studerades en population med icke-symptomatisk vänsterkammardysfunktion (VKEF<35 %). 4228 patienter randomiserades till antingen placebo (n=2117) eller enalapril (n=2111). I placebogruppen hade 818 patienter hjärtsvikt eller dog (38,6 %) jämfört med 630 i enalaprilgruppen (29,8 %) (riskreduktion: 29 %; 95 % konfidensintervall; 21 – 36 %; p<0,001). 518 patienter i placebogruppen (24,5 %) och 434 i enalaprilgruppen (20,6 %) dog eller blev inlagda på sjukhus pga. nyttillkommen eller förvärrad hjärtsvikt (riskreduktion 20 %; 95 % konfidensintervall; 9 – 30 %; p<0,001).

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenter-studie (SOLVD Treatment Trial) studerades en population med symptomatisk kronisk hjärtsvikt pga. systolisk dysfunktion (VKEF<35 %). 2569 patienter som fick standardbehandling för hjärtsvikt randomiserades till antingen placebo (n=1284) eller enalapril (n=1285). I 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 pga. förvärrad hjärtsvikt (736 i placebogruppen och 613 i enalaprilgruppen; riskreduktion 26 %; 95 % konfidensintervall 18 – 34 %; p<0,0001).

Överlag i SOLVD-studien minskade < Renitec > risken för hjärtinfarkt med 23 % (95 % konfidensintervall 11 – 34 %; p<0,001) och risken för sjukhusinläggning pga. instabil angina pectoris med 20 % (95 % konfidensintervall 9 – 29 %; p<0,001) hos patienter med vänsterkammardysfunktion.

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

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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

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

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

Förutom omvandlingen till enalaprilat finns ingen signifikant metabolism av enalapril.

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

### Nedsatt njurfunktion

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

### Barn och ungdomar

En farmakokinetisk studie med upprepade administrering utfördes på 40 pojkar och flickor med hypertoni i åldrarna 2 månader till  $\leq 16$  år efter daglig peroral administrering av 0,07 till 0,14 mg enalaprilmaleat per kg. Det fanns inga större skillnader i farmakokinetiken för enalaprilat hos barn jämfört med historiska data för vuxna. Resultaten antyder en ökning av AUC (normaliserad till dos per kroppsvikt) med ökande ålder, men en ökning av AUC ses dock inte när data normaliseras med avseende på kroppsyta. Vid steady state var den genomsnittliga effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat 14 timmar.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Nationell implementering]

### 6.2 Blandbarhet

[Nationell implementering]

### **6.3 Hållbarhet**

[Nationell implementering]

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

[Nationell implementering]

### **6.6 Anvisningar för användning och hantering**

[Nationell implementering]

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

[Se bilaga 1 – att implementeras nationellt]

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

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

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