

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enalapril Sandoz 2,5 mg tabletter  
Enalapril Sandoz 5 mg tabletter  
Enalapril Sandoz 10 mg tabletter  
Enalapril Sandoz 20 mg tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

2,5 mg tabletter: hver tablett inneholder 2,5 mg enalaprilmaleat.  
5 mg tabletter: hver tablett inneholder 5 mg enalaprilmaleat.  
10 mg tabletter: hver tablett inneholder 10 mg enalaprilmaleat.  
20 mg tabletter: hver tablett inneholder 20 mg enalaprilmaleat.

### Hjelpestoff med kjent effekt:

Enalapril Sandoz 2,5 mg tablett:

Hver tablett inneholder 61,7 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Enalapril Sandoz 5 mg tablett:

Hver tablett inneholder 123,3 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Enalapril Sandoz 10 mg tablett:

Hver tablett inneholder 118,4 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Enalapril Sandoz 20 mg tablett: Hver tablett inneholder 111,9 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett.

Enalapril Sandoz 2,5 mg tabletter: Runde, flate, hvite tabletter med skråkant

Enalapril Sandoz 5 mg tabletter: Ovale, konvekse, hvite tabletter med delestrek på én side og preget med "EN 5", lengde: 10,9–11,5 mm.

Enalapril Sandoz 10 mg tabletter: Ovale, konvekse, rødbrune tabletter med delestrek på én side og preget med "EN 10", med hvite flekker på overflaten og i tablettmassen, lengde: 10,9–11,5 mm.

Enalapril Sandoz 20 mg tabletter: Ovale, konvekse, oransje tabletter med delestrek på én side og preget med "EN 20", med hvite flekker på overflaten og i tablettmassen, lengde: 10,9–11,5 mm.

Enalapril Sandoz 5 mg, 10 mg og 20 mg: Tabletten kan deles i to like halvdelar.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

- Behandling av hypertensjon
- Behandling av symptomatisk hjertesvikt
- Forebyggende behandling av symptomatisk hjertesvikt hos pasienter med asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon (ejeksjonsfraksjon  $\leq 35\%$ ) (Se pkt. 5.1.)

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

Absorpsjonen av enalaprilmaleat påvirkes ikke av samtidig matinntak.

Dosen bør tilpasses individuelt i samsvar med pasientprofilen (se pkt. 4.4) og blodtrykksrespons.

### Hypertensjon

Initialdosen er 5 mg til maksimalt 20 mg avhengig av graden av hypertensjon og pasientens tilstand (se nedenfor). Enalapril Sandoz gis én gang daglig. Ved mild hypertensjon er anbefalt initialdose 5 mg til 10 mg. Pasienter med et sterkt aktivert renin-angiotensin-aldosteronsystem (for eksempel renovaskulær hypertensjon, salt og/ eller volumdepleksjon, hjertesvikt eller alvorlig hypertensjon) kan oppleve kraftig blodtrykksfall etter første dose. Anbefalt startdose til slike pasienter er 5 mg eller lavere, og behandlingen bør innledes under medisinsk overvåkning.

Tidligere behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med enalaprilmaleat innledes. Anbefalt startdose for slike pasienter er 5 mg eller lavere. Om mulig bør diuretikabehandling avbrytes 2–3 dager før behandling med Enalapril Sandoz innledes. Nyrefunksjonen og serumkalium bør overvåkes.

Vanlig vedlikeholdsdose er 20 mg daglig. Maksimal vedlikeholdsdose er 40 mg daglig.

### Hjertesvikt / asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon

Ved behandling av symptomatisk hjertesvikt brukes enalaprilmaleat sammen med diuretika og, der hvor det er hensiktsmessig, sammen med digitalis eller betablokkere. Hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt eller asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon er initialdosen med enalaprilmaleat 2,5 mg. Dosen skal gis under nøye medisinsk overvåkning for å bestemme den initiale effekten på blodtrykket. Hvis symptomatisk hypotensjon ikke oppstår eller blir effektivt behandlet etter innledende behandling med enalaprilmaleat, bør dosen gradvis økes til den vanlige vedlikeholdsdosen på 20 mg. Vedlikeholdsdosen kan gis som en enkeltdose eller fordelt på to doser, avhengig av pasientens toleranse. Det er anbefalt at dosetitreringen foretas over en periode på 2–4 uker. Maksimaldosen er 40 mg daglig fordelt på to doser.

**Tabell 1: Foreslått dosetitrering av enalaprilmaleat til pasienter med hjertesvikt / asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon**

| Uke        | Dose<br>mg/dag                                                                             |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Uke 1      | <b>Dag 1–3:</b> 2,5 mg/dag* som enkeltdose<br><b>Dag 4–7:</b> 5 mg/dag fordelt på to doser |
| Uke 2      | 10 mg/dag som enkeltdose eller fordelt på to doser                                         |
| Uke 3 og 4 | 20 mg/dag som enkeltdose eller fordelt på to doser                                         |

\*Særlig forsiktighet må utvises hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som behandles med diuretika (se pkt. 4.4).

Det har blitt rapportert om hypotensjon og nyresvikt (sjeldent), og derfor bør blodtrykk og nyrefunksjon overvåkes nøye både før og etter innledende behandling med enalaprilmaleat (se pkt. 4.4). Hos pasienter som behandles med diuretika, bør dosen av diuretikumet om mulig reduseres før behandling med enalaprilmaleat innledes. Hvis hypotensjon oppstår ved innledning av behandling med enalaprilmaleat, betyr ikke dette at tilstanden vil vedvare under kontinuerlig behandling med enalaprilmaleat, og det utelukker ikke videre bruk av legemidlet. Serumkalium og nyrefunksjonen bør også overvåkes.

#### Dosering ved nedsatt nyrefunksjon

Generelt bør doseringsintervallene med enalapril forlenges og/eller dosen reduseres.

**Tabell 2: Dosering ved nedsatt nyrefunksjon**

| <b>Kreatininclearance (KrCl)<br/>ml/min</b> | <b>Startdose<br/>mg/dag</b> |
|---------------------------------------------|-----------------------------|
| 30 < KrCl < 80 ml/min                       | 5–10 mg                     |
| 10 < KrCl < 30 ml/min                       | 2,5 mg                      |
| KrCl ≤ 10 ml/min                            | 2,5 mg på dialysedager*     |

\* Se pkt. 4.4 under Hemodialysepasienter.

Enalaprilat er dialyserbart. Dosering på dager uten dialyse må tilpasses blodtrykksresponsen.

#### Bruk hos eldre

Dosen bør tilpasses nyrefunksjonen til den eldre pasienten (se pkt. 4.4. under Nedsatt nyrefunksjon).

#### Pediatrisk populasjon

Til pasienter som kan svelge tabletter, bør dosen tilpasses individuelt etter pasientprofil og blodtrykksrespons. Anbefalt startdose er 2,5 mg til pasienter som veier fra 20 til < 50 kg, og 5 mg til pasienter som veier ≥ 50 kg. Enalapril Sandoz gis én gang daglig. Dosen justeres individuelt etter pasientens behov til maksimalt 20 mg daglig til pasienter som veier fra 20 til < 50 kg, og 40 mg til pasienter som veier ≥ 50 kg (se pkt. 4.4).

Enalaprilmaleat anbefales ikke brukt til nyfødte og til barn med glomerulær filtrasjonshastighet < 30 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup> ettersom det ikke finnes tilgjengelige data fra slik bruk.

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor andre ACE-hemmere
- Angionevrotisk ødem i anamnesen relatert til tidligere behandling med ACE-hemmere
- Arvelig eller idiopatisk angionevrotisk ødem
- Andre og tredje trimester av svangerskap (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Samtidig bruk av Enalapril Sandoz og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Samtidig bruk med sakubitril/valsartan. Behandling med Enalapril Sandoz må ikke igangsettes tidligere enn 36 timer etter siste dose av sakubitril/valsartan (se også pkt. 4.4 og 4.5).

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon er sjelden observert hos ukompliserte hypertensive pasienter. Hos hypertensive pasienter som får enalaprilmaleat, vil symptomatisk hypotensjon mest sannsynlig oppstå hos pasienter med volumdepleksjon som følge av for eksempel diuretikabehandling, saltrestriksjon i dietten, dialyse, diaré eller brekninger (se pkt. 4.5 og 4.8). Symptomatisk hypotensjon er observert hos pasienter med hjertesvikt med eller uten nedsatt nyrefunksjon. Dette vil mest sannsynlig oppstå hos pasienter med alvorlig hjertesvikt som bruker høye doser av loop-diuretika, med hyponatremi eller nedsatt nyrefunksjon. Hos disse pasientene bør behandlingen innledes under medisinsk overvåkning, og pasienten må følges nøye når dosen av enalaprilmaleat og/eller et diuretikum justeres. Lignende forholdsregler må også tas hos pasienter med iskemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom hvor kraftig blodtryksfall kan utløse et hjerteinfarkt eller cerebrovaskulært anfall.

Hvis hypotensjon oppstår, bør pasienten legges horisontalt og ved behov gis intravenøs infusjon av vanlig natriumkloridoppløsning. En forbigående hypotensiv respons er ikke en kontraindikasjon for fortsatt dosering. Doseringen kan vanligvis gjenopptas uten problemer så snart blodtrykket stiger etter volumøkning.

Hos noen pasienter med hjertesvikt, som har normalt eller lavt blodtrykk, kan blodtrykket senkes ytterligere med enalaprilmaleat. Denne effekten kan forventes og er vanligvis ikke en grunn til å stoppe behandlingen. Hvis symptomatisk hypotensjon utvikles, kan en dosereduksjon og/eller seponering av diuretika og/eller enalaprilmaleat bli nødvendig.

##### Aorta- eller mitralklaffstenose / hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre vasodilatorer bør ACE-hemmere gis med forsiktighet til pasienter med obstruksjon i uttømmingen fra venstre ventrikel, og unngås ved kardiogent sjokk og signifikant hemodynamisk obstruksjon.

##### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <80 ml/min) bør den innledende dosen med enalaprilmaleat justeres etter pasienten kreatininclearance (se pkt. 4.2), og fortsatt dosering bør tilpasses pasientens respons på behandlingen. Rutinemessig kontroll av kalium og kreatinin er en del av den vanlige medisinske undersøkelsen av disse pasientene.

Nyresvikt er rapportert i sammenheng med enalaprilmaleat, hovedsakelig hos pasienter med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert renal arteriellenose. Ved rask intervensjon og behandling er nyresvikt i forbindelse med enalaprilmaleatbehandling vanligvis reversibel.

Noen hypertensive pasienter, uten tegn til underliggende nyresykdom, har utviklet stigning i blodurea og serumkreatinin ved samtidig behandling med enalaprilmaleat og et diuretikum. Dosereduksjon av enalaprilmaleat og/eller seponering av diuretikum kan bli nødvendig. Eventuell forekomst av underliggende nyrearteriellenose bør utredes (se pkt. 4.4 under Renovaskulær hypertensjon).

##### Renovaskulær hypotensjon

Hos pasienter med bilateral arteriellenose eller arteriellenose i en solitær nyre kan behandling med ACE-hemmere gi økt risiko for hypotensjon og nyresvikt. Tap av nyrefunksjonen kan oppstå ved bare små endringer i serumkreatinin. Hos disse pasientene bør behandlingen innledes under skjerpet medisinsk overvåkning med lave doser, forsiktig titrering og overvåkning av nyrefunksjonen.

##### Nyretransplantasjon

Det foreligger ingen erfaring med bruk av enalaprilmaleat til pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon. Behandling med enalaprilmaleat anbefales derfor ikke.

#### Leversvikt

I sjeldne tilfeller har ACE-hemmere vært assosiert med et syndrom som innledes med kolestatisk gulsott eller hepatitt og videreutvikles til fulminant hepatisk nekrose og (noen ganger) død. Mekanismen bak dette syndromet er ikke kjent. Pasienter som får ACE-hemmere og som utvikler gulsott eller uttalt forhøyede leverenzymmer, bør avslutte behandlingen med ACE-hemmere og få tilfredsstillende medisinsk oppfølging.

#### Neutropeni/agranulocytose

Neutropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anemi har vært rapportert hos pasienter som får ACE-hemmere. Hos pasienter med normal nyrefunksjon og uten andre kompliserende faktorer forekommer neutropeni sjelden. Enalaprilmaleat bør brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med kollagen vaskulær sykdom, som får immunosuppressiv behandling, som behandles med allopurinol eller prokainamid, eller en kombinasjon av disse kompliserende faktorene, spesielt hvis tidligere nedsatt nyrefunksjon foreligger. Noen av disse pasientene utviklet alvorlige infeksjoner som i noen få tilfeller ikke responderte på intensiv antibiotikabehandling. Dersom enalaprilmaleat skal brukes til disse pasientene, bør regelmessig måling av hvite blodlegemer foretas og pasienten oppfordres til å melde fra om alle tegn til infeksjon.

#### Overfølsomhet / angioødem

Det er rapportert om angioødem i ansikt, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynx hos pasienter som behandles med ACE-hemmere, også enalaprilmaleat. Dette kan oppstå når som helst under behandlingen. I slike tilfeller skal enalaprilmaleat straks seponeres og tilfredsstillende overvåkning av pasienten iverksettes for å være sikker på at symptomene er fullstendig borte før pasienten utskrives. Selv i de tilfellene der kun hevelse av tungen forekommer, uten pustebesvær, kan det hende at det kreves forlenget observasjon av pasientene siden behandling med antihistaminer og kortikosteroider kan være utilstrekkelig.

I svært sjeldne tilfeller har det vært rapportert om dødsfall på grunn av angioødem forbundet med ødem i strupehodet eller tungen. Det er stor sannsynlighet for at pasienter med hevelse i tungen, glottis eller strupehodet vil oppleve luftveisobstruksjon. Dette gjelder spesielt pasienter som har gjennomgått operasjoner i luftveiene. Ved hevelse i tungen, glottis eller strupehodet som med stor sannsynlighet vil føre til luftveisobstruksjon, skal nødvendige tiltak, som kan inkludere subkutan injeksjon av adrenalinoppløsning 1:1000 (0,3 ml–0,5 ml) og/eller tiltak for å sikre åpne luftveier, iverksettes omgående.

Samtidig bruk av ACE-hemmere og sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem. Behandling med sakubitril/valsartan må ikke igangsettes tidligere enn 36 timer etter siste dose av Enalapril Sandoz. Behandling med Enalapril Sandoz må ikke igangsettes tidligere enn 36 timer etter siste dose av sakubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Bruk av ACE-hemmere samtidig med racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til økt risiko for angioødem (f.eks. hevelser i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) (se pkt. 4.5). Forsiktighet må utvises når behandling med racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin igangsettes hos en pasient som allerede bruker en ACE-hemmer.

Det er rapportert en høyere insidens av angioødem blant pasienter av afrikansk opprinnelse som fikk ACE-hemmere enn blant andre pasienter.

Pasienter med angionevrotisk ødem i anamnesen som ikke er relatert til ACE-hemmere, kan ha en økt risiko for å utvikle angionevrotisk ødem ved bruk av en ACE-hemmer (se også pkt. 4.3).

#### Anafylaktiske reaksjoner ved desensibilisering med insektgift (Hymenoptera)

Pasienter som behandles med ACE-hemmere under desensibilisering med insektgift, har i sjeldne tilfeller opplevd livstruende anafylaktiske reaksjoner. Slike reaksjoner kan unngås ved midlertidig å holde tilbake ACE-hemmeren før hver desensibilisering.

#### Anafylaktiske reaksjoner ved LDL-afere

I sjeldne tilfeller har pasienter som behandles med ACE-hemmere under LDL-afere med dekstransulfat, opplevd livstruende anafylaktiske reaksjoner. Slike reaksjoner kan unngås ved midlertidig å holde tilbake ACE-hemmeren før hver afere.

#### Hemodialysepasienter

Anafylaktiske reaksjoner har vært rapportert hos pasienter som gjennomgikk dialyse med høypermeable membraner (for eksempel AN 69®) og samtidig ble behandlet med en ACE-hemmer. Hos disse pasientene bør det vurderes om man skal bruke en annen type dialysemembran eller et annet antihypertensivum.

#### Hypoglykemi

Informerte diabetespasienter som behandles med perorale antidiabetika eller insulin, og som skal starte behandling med ACE-hemmere, om at de må være ekstra oppmerksom på symptomer på hypoglykemi, spesielt i de første månedene med samtidig bruk (se pkt. 4.5).

#### Hoste

Hoste er rapportert i forbindelse med ACE-hemmere. Karakteristisk for hosten er at den er ikke-produktiv og vedvarende, men forsvinner ved seponering. ACE-hemmerindusert hoste bør betraktes som en mulig differensialdiagnose ved hoste.

#### Kirurgi/anestesi

Under kirurgi eller anestesi med legemidler som senker blodtrykket, blokkerer enalapril dannelsen av angiotensin II sekundært til kompensatorisk reninfrigjøring. Hvis slik additiv hypotensjon opptrer og anses å være relatert til en slik mekanisme, kan den korrigeres ved volumekspansjon.

#### Hyperkalemi

Stigning i serumkalium er observert hos noen pasienter som behandles med ACE-hemmere, inkludert enalapril. ACE-hemmere kan forårsake hyperkalemi fordi de hemmer frisettingen av aldosteron. Effekten er vanligvis ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Det kan imidlertid oppstå hyperkalemi hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, forverring av nyrefunksjon, alder over 70 år, som har diabetes mellitus, interkurrente lidelser, særlig dehydrering, akutt hjertedekompensasjon, metabolsk acidose og/eller hos pasienter som bruker kaliumtilskudd (inklusive salterstatninger), kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), eller hos pasienter som tar andre legemidler som er assosiert med økning i serumkalium (f.eks. heparin, trimetoprim, kotrimoksazol, også kjent som trimetoprim/sulfametoksazol og spesielt aldosteron-antagonister eller angiotensin-reseptorblokkere). Bruken av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika eller kaliumholdige salterstatninger, særlig hos pasienter med svekket nyrefunksjon, kan føre til en betydelig økning av serumkalium. Hyperkalemi kan forårsake alvorlige, iblant dødelige, arytmier. Hvis samtidig behandling med enalapril og ovennevnte legemidler ansees nødvendig, bør de brukes med forsiktighet og med hyppig kontroll av serumkalium. Kaliumsparende diuretika og angiotensin-reseptorblokkere må brukes med forsiktighet hos pasienter som får ACE-hemmere, og serumkalium og nyrefunksjon bør overvåkes (se pkt. 4.5).

### Litium

Kombinasjonen av litium og enalapril er generelt ikke å anbefale (se pkt. 4.5).

### Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

### Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. det er praktisk talt natriumfritt.

### Pediatrisk populasjon

Det er begrenset erfaring med sikkerhet og effekt ved bruk hos barn (eldre enn seks år) med hypertensjon. For andre indikasjoner finnes ingen erfaring. Begrensede farmakokinetiske data finnes for barn eldre enn to måneder (se også pkt. 4.2, 5.1 og 5.2). Enalaprilmaleat anbefales ikke brukt til barn for andre indikasjoner enn hypertensjon.

Enalaprilmaleat er ikke anbefalt til nyfødte og til barn med glomerulær filtrasjonshastighet < 30 ml/min / 1,73 m<sup>2</sup>, ettersom ingen data finnes tilgjengelig (se pkt. 4.2).

### Graviditet

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

### Etniske forskjeller

Som for andre ACE-hemmere er enalapril tilsynelatende mindre effektiv til å senke blodtrykket hos pasienter av afrikansk opprinnelse enn hos andre pasientgrupper. Dette skyldes muligens en høyere prevalens av lavt reninnivå i denne hypertensive populasjonen.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

### Legemidler som øker risikoen for angioødem

Samtidig bruk av ACE-hemmere og sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4). Bruk av ACE-hemmere samtidig med racekadotril,

mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan gi økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

#### Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger

ACE-hemmere reduserer et diuretikumindusert kaliumtap. Serumkalium holder seg vanligvis innenfor normale grenseverdier, men hyperkalemi kan oppstå hos noen pasienter som behandles med enalapril. Kaliumsparende diuretika (for eksempel spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger kan forårsake en signifikant økning i serumkalium. Det må utvises forsiktighet når enalapril blir administrert samtidig med andre legemidler som øker serumkalium, som trimetoprim og kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), fordi trimetoprim virker som et kaliumsparende diuretika, som amilorid. En kombinasjon av enalapril og de ovennevnte legemidlene anbefales derfor ikke. Hvis samtidig behandling er indisert, bør de brukes med forsiktighet og med hyppig kontroll av serumkalium (se pkt. 4.4).

#### Diuretika

Tidligere behandling med høye doser diuretika kan forårsake volumdepleksjon og føre til en økt risiko for hypotoni ved behandlingsstart med enalapril (se pkt. 4.4). De hypotensive effektene kan reduseres ved at diuretikabehandlingen avbrytes, ved å øke volumet eller saltinntaket eller innlede behandlingen med lave doser enalapril.

#### Andre blodtrykkssenkende legemidler

Samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler kan forsterke den hypotensive effekten av enalapril. Samtidig bruk med nitroglyserin og andre nitrater, eller andre vasodilatorer, kan senke blodtrykket ytterligere.

#### Litium

Reversibel stigning av litiumkonsentrasjonen i serum og toksisitet er observert ved samtidig bruk av litium og en ACE-hemmer. Samtidig bruk av et tiaziddiuretikum kan ytterligere øke litiumkonsentrasjonen i serum og forsterke risikoen for litiumtoksisitet med ACE-hemmer. Bruk av enalapril samtidig med litium er ikke anbefalt, men hvis kombinasjonen viser seg å være nødvendig, bør nøye overvåkning av litiumkonsentrasjonen i serum utføres (se pkt. 4.4).

#### Trisykliske antidepressiva / antipsykotika / anestetika / narkotika

Bruk av visse anestetika, trisykliske antidepressiva og antipsykotika samtidig med en ACE-hemmer kan gi en ytterligere reduksjon av blodtrykket (se pkt. 4.4).

#### Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDer) inkludert selektiv cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2)

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDer), inkludert selektiv cyklooksygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere) kan redusere effekten av diuretika og andre antihypertensiva. Den antihypertensive virkningen av angiotensin II-reseptorantagonister og ACE-hemmere kan derfor attenueres av NSAIDer, inkludert selektiv COX-2-hemmere.

Samtidig administrasjon av NSAIDer (inkludert COX-2-hemmere) og angiotensin II-reseptorantagonister eller ACE-hemmere har en additiv effekt på økning i serumkalium og kan føre til en forverring av nyrefunksjonen. Dette er vanligvis reversibelt. I sjeldne tilfeller kan akutt nyresvikt oppstå, spesielt hos pasienter med svekket nyrefunksjon, for eksempel hos eldre pasienter og pasienter som har volummangel (inkludert de som får diuretikabehandling). Det bør derfor utvises forsiktighet ved administrasjon av denne kombinasjonen til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen ved start av samtidig behandling og deretter periodisk.

#### Gull

Det er rapportert om sjeldne forekomster av nitritoide reaksjoner (symptomer som ansiktsrødme, kvalme, oppkast og hypotensjon) hos pasienter som behandles med injiserbart gull (natriumaurotiomalat) og samtidig ACE-hemmerbehandling, inkludert enalaprilmaleat.

#### Sympatomimetika

Sympatomimetika kan redusere ACE-hemmeres antihypertensive effekt.

#### Antidiabetika

Epidemiologiske studier har vist at samtidig bruk av en ACE-hemmer og et antidiabetisk legemiddel (insulin, perorale antidiabetika) kan gi en økt blodsukkernedsettende effekt og dermed risiko for hypoglykemi. Det synes å være mer sannsynlig at dette fenomenet forekommer i løpet av de første ukene med kombinert behandling og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### Ciklosporin

Hyperkalemi kan oppstå ved samtidig bruk av ACE-hemmere og ciklosporin. Hyppig overvåking av serumkalium anbefales.

#### Heparin

Hyperkalemi kan oppstå ved samtidig bruk av ACE-hemmere og heparin. Hyppig overvåking av serumkalium anbefales.

#### Alkohol

Alkohol forsterker ACE-hemmeres antihypertensive effekt.

#### Acetylsalisylsyre, trombolytika, og betablokkere

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

#### Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det anbefales ikke å bruke ACE-hemmere i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). Bruk av ACE-hemmere er kontraindisert i andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en svakt økt risiko kan ikke utelukkes. Med mindre fortsatt bruk av ACE-hemmere anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Ved bekreftet graviditet bør behandling med ACE-hemmere avsluttes umiddelbart, og hvis det er hensiktsmessig, bør annen behandling startes.

Det er kjent at eksponering for behandling med ACE-hemmere i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i kranium) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Maternal oligohydramnion, antagelig uttrykk for nedsatt føtal nyrefunksjon, har forekommet og kan medføre kontrakturer i lemmer, cranofasiale defekter og utvikling av hypoplastiske lunger.

Hvis ACE-hemmere er blitt brukt i svangerskapets andre og tredje trimester, anbefales ultralydundersøkelse av barnets nyrer og kranium. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt ACE-hemmere under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amming

Begrensede farmakokinetiske data viser svært lave konsentrasjoner i morsmelk (se pkt. 5.2). Selv om disse konsentrasjonene ser ut til å være klinisk irrelevante, anbefales ikke bruk av Enalapril Sandoz hos ammende av for tidlig fødte barn og i de første ukene etter fødselen, på grunn av den hypotetiske risikoen for kardiovaskulær og renal effekt og fordi det ikke finnes tilstrekkelige kliniske data. Ved barn som er eldre kan bruk av Enalapril Sandoz ved amming vurderes hvis behandlingen er nødvendig for moren og barnet observeres for eventuelle bivirkninger.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør man være oppmerksom på at svimmelhet og tretthet kan forekomme.

## **4.8 Bivirkninger**

De følgende bivirkningene har blitt rapportert i kliniske studier og erfaring etter markedsføring med enalapril:

**Tabell 3: Bivirkninger ved enalapril**

| <b>Organklassesystem</b>                      | <b>Svært vanlige (≥ 1/10)</b> | <b>Vanlige (≥ 1/100 til &lt; 1/10)</b> | <b>Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til &lt; 1/100)</b> | <b>Sjeldne (≥ 1/10 000 til &lt; 1/1 000)</b>                                                                                                            | <b>Svært sjeldne (&lt; 1/10 000)</b> | <b>Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)</b> |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b> |                               |                                        | anemi (inkludert aplastisk og hemolytisk)        | nøytropeni, redusert hemoglobin, redusert hematokrit, trombocytopeni, agranulocytose, benmargsdepresjon, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmunsykdommer |                                      |                                                                |
| <b>Endokrine sykdommer</b>                    |                               |                                        |                                                  |                                                                                                                                                         |                                      | utilstrekkelig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH)     |

|                                                               |            |                                                             |                                                                                                                                           |                                                                   |                      |  |
|---------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------|--|
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>           |            |                                                             | hypoglykemi (se pkt. 4.4)                                                                                                                 |                                                                   |                      |  |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                                  |            | depresjon                                                   | forvirring, søvnløshet, nervøsitet                                                                                                        | unormale drømmer, søvnforstyrrelser                               |                      |  |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                 | svimmelhet | hodepine, synkope, smaksendringer                           | somnolens, parestesi, vertigo                                                                                                             |                                                                   |                      |  |
| <b>Øyesykdommer</b>                                           | tåkesyn    |                                                             |                                                                                                                                           |                                                                   |                      |  |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                            |            |                                                             | tinnitus                                                                                                                                  |                                                                   |                      |  |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                        |            | brystsmerte, rytmeforstyrrelser, angina pectoris, takykardi | palpasjoner, hjerteinfarkt eller cerebrovaskulært anfall*, muligens sekundært til uttalt hypotensjon hos høyrisikopasienter (se pkt. 4.4) |                                                                   |                      |  |
| <b>Karsykdommer</b>                                           |            | hypotensjon (inkludert ortostatisk hypotensjon)             | rødming, ortostatisk hypotensjon                                                                                                          | Raynauds fenomen                                                  |                      |  |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> | hoste      | dyspné                                                      | rhinoré, sår hals og heshet, bronkospasme/astma                                                                                           | lungeinfiltrat, rhinitt, allergisk alveolitt / eosinofil pneumoni |                      |  |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                            | kvalme     | diaré, magesmerter                                          | ileus, pankreatitt, oppkast, dyspepsi, forstoppelse, anoreksi, mageirritasjon, munntørrehet, magesår                                      | stomatitt / aftøse ulcerasjoner, glossitt                         | intestinal angioødem |  |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                        |            |                                                             |                                                                                                                                           | leversvikt, hepatitt – enten                                      |                      |  |

|                                                  |  |                                                                                                                                                        |                                             |                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |  |                                                                                                                                                        |                                             | hepatocellulær eller kolestatisk, hepatitt inkludert nekrose, kolestase (inkludert ikterus)                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                |  | utslett, hypersensitivitet / angioødem: angioødem i ansiktet, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynx har blitt rapportert (se pkt. 4.4) | diaforese, pruritus, urtikaria, alopeci     | erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, eksfoliativ dermatitt, toksisk epidermal nekrolyse, pemfigus, erythroderma |  | Det har blitt rapportert om et symptomkompleks som kan omfatte noen eller samtlige av følgende symptomer : feber, serositt, vaskulitt, myalgi/ myositt, artralgi/artritt, forhøyet ANA-titer, økt senkning, eosinofili og leukocytose. Utslett, fotosensitivitet eller andre dermatologiske reaksjoner kan forekomme. |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b> |  |                                                                                                                                                        | muskelkramp                                 |                                                                                                                           |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>             |  |                                                                                                                                                        | nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, proteinuri | oliguri                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Lidelser i</b>                                |  |                                                                                                                                                        | impotens                                    | gynekomasti                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                   |        |                                         |                           |                                                        |  |  |
|-------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|--|--|
| <b>kjønnsorganer og brystsykdommer</b>                            |        |                                         |                           |                                                        |  |  |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet</b> | asteni | utmattelse                              | uvelhet, feber            |                                                        |  |  |
| <b>Undersøkelser</b>                                              |        | hyperkalem i, økninger i serumkreatinin | økt blodurea, hyponatremi | økt mengde leverenzymmer, økt mengde bilirubin i serum |  |  |

\* Insidensfrekvensen var sammenlignbar med den som ble funnet i placebo- og aktiv kontrollgruppene i de kliniske studiene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema)

## 4.9 Overdosering

Begrensede data foreligger om overdosering hos mennesker. Viktigste symptomer rapportert hittil er kraftig hypotensjon, som inntreffer ca. seks timer etter inntak av tabletter, samtidig med blokkering av renin-angiotensinsystemet og stupor. Symptomer forbundet med overdose av ACE-hemmere er sirkulatorisk sjokk, elektrolyttforstyrrelser, nyresvikt, hyperventilering, tachykardi, palpitasjoner, bradykardi, svimmelhet, angst og hoste. Serumkonsentrasjoner av enalaprilat 100–200 ganger det normale er rapportert etter inntak av henholdsvis 300 mg og 440 mg enalapril.

Anbefalt behandling av overdosering er intravenøs infusjon av 0,9 % natriumkloridoppløsning. Hvis hypotensjon oppstår, bør pasienten legges i stabilt sideleie. Hvis tilgjengelig, kan behandling med angiotensin II-infusjon og/eller intravenøse katekolaminer overveies. Hvis inntaket er skjedd nylig, skal tiltak iverksettes for å eliminere enalaprilmaleat (for eksempel fremkalle brekninger, ventrikkeltømming, administrering av adsorbenter og natriumsulfat). Enalapril kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse (se pkt. 4.4 under Hemodialysepasienter). Behandling med pacemaker er indisert ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatininkonsentrasjoner bør kontrolleres fortløpende.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ACE-hemmere, ATC-kode: C09A A02

Enalapril Sandoz (enalaprilmaleat) er maleatsaltet av enalapril, et derivat av to aminosyrer, L-alanin og L-prolin. Angiotensin converting enzyme (ACE) er et peptidyl-dipeptidase som katalyserer omdanningen av angiotensin I til angiotensin II. Etter absorpsjon hydrolyseres enalapril til enalaprilat, som hemmer ACE. Hemming av ACE reduserer

plasmakonsentrasjonen av angiotensin II. Dette gir økt plasmareninaktivitet (på grunn av fjerning av negativ feedback fra reninfrigjøringen) og redusert aldosteronutskillelse.

ACE er identisk med kininase-II. Enalaprilmaleat kan derfor også blokkere nedbrytningen av bradykinin, et potent vasodepressivt peptid. I hvilken grad dette har betydning for den terapeutiske effekten av enalaprilmaleat, er ennå ikke avklart.

### Virkningsmekanisme

Selv om virkningsmekanismen for enalaprilmaleats blodtrykksnedsettende effekt primært antas å være en hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som spiller en viktig rolle i blodtryksreguleringen, så er det vist at enalaprilmaleat også har blodtrykksnedsettende effekt hos pasienter med hypertensjon med lavt reninnivå.

### Farmakodynamiske effekter

Enalaprilmaleat senker et forhøyet blodtrykk både i liggende og stående stilling uten signifikant økning i hjerterytmen. Symptomatisk postural hypotensjon forekommer sjelden. Hos noen pasienter kan flere ukers behandling være nødvendig for å oppnå optimal blodtryksreduksjon. Brå seponering av enalaprilmaleat er ikke assosiert med rask blodtryksstigning.

Effektiv hemming av ACE-aktivitet inntreffer vanligvis 2–4 timer etter oralt inntak av en enkeltdose enalapril. Blodtrykkssenkende effekt inntreffer etter 1 time, med maksimal effekt 4–6 timer etter inntak. Virkningsvarighet er doserelatert. Ved anbefalt dosering er blodtrykkssenkende og hemodynamiske effekter vist å vedvare minst 24 timer. Hemodynamiske studier hos pasienter med hypertensjon viste at blodtrykkssenkningen ble etterfulgt av en reduksjon i perifer arteriell motstand, med en økning i hjertets minuttvolum og liten eller ingen endring i hjerterefrekvens. Enalaprilmaleat økte renal blodgjennomstrømning, mens glomerulær filtrasjonshastighet var uendret. Det var ingen tegn til natrium- eller væskeretensjon. Hos pasienter med lav glomerulær filtrasjonshastighet før behandling økte vanligvis hastigheten.

I korttidsstudier på pasienter med nyresykdom med og uten diabetes, ble det sett en reduksjon i albuminuri, utskillelse av IgG i urinen og total proteinmengde i urinen etter administrering av enalapril.

Når enalaprilmaleat administreres sammen med et tiazidlignende diuretikum, får dette en additiv blodtrykkssenkende effekt. Enalaprilmaleat kan redusere eller forhindre utviklingen av tiazidindusert hypokalemi.

Hos hjertesviktpasienter som behandles med digitalis og diuretika, var behandling med enalaprilmaleat (peroralt eller parenteralt) forbundet med redusert perifer motstand og redusert blodtrykk. Hjertets minuttvolum økte, mens hjerterefrekvensen ble redusert (er normalt forhøyet ved hjertesvikt). Kapillærtrykket i lungene ble også redusert. Det ble også sett en gunstig effekt på utvikling av hjertesviktens alvorlighetsgrad, målt etter NYHA-kriteriene (New York Heart Association) samt i utholdenhetstester, og effektene vedvarte under langvarig behandling.

Hos pasienter med mild til moderat hjertesvikt forsinket enalapril den progressive hjertedilatasjonen/forstørrelsen og hjertesvikten. Dette ble målt som redusert venstreventrikkelvolum, diastolisk og systolisk volum og forbedret ejeksjonsfraksjon.

### Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

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

### Klinisk effekt og sikkerhet

I en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind multisenterstudie (SOLVD Prevention Trial) ble en populasjon med asymptomatisk venstre ventrikkel dysfunksjon (VKEF < 35 %) undersøkt. 4228 pasienter ble randomisert til enten placebo (n=2117) eller enalapril (n=2111). I placebogruppen hadde 818 pasienter hjertesvikt eller døde (38,6 %), sammenlignet med 630 i enalaprilgruppen (29,8 %) (risikoreduksjon: 29 %; 95 % konfidensintervall; 21–36 %;  $p < 0,001$ ). 518 pasienter i placebogruppen (24,5 %) og 434 i enalaprilgruppen (20,6 %) døde eller ble innlagt på sykehus på grunn av ny eller forverret hjertesvikt (risikoreduksjon: 20 %; 95 % konfidensintervall; 9–30 %;  $p < 0,001$ ).

En annen randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind multisenterstudie (SOLVD Treatment trial) undersøkte en populasjon med symptomatisk kronisk hjertesvikt på grunn av systolisk dysfunksjon (VKEF < 35 %). 2569 pasienter som fikk standardbehandling for hjertesvikt, ble randomisert til enten placebo (n=1284) eller enalapril (n=1285). I placebogruppen døde 510 pasienter (39,7 %), sammenlignet med 452 i enalaprilgruppen (35,2 %)(risikoreduksjon: 16 %; 95 % konfidensintervall; 5–26 %;  $p=0,0036$ ). Det var 461 kardiovaskulære dødsfall i placebogruppen sammenlignet med 399 i enalaprilgruppen (risikoreduksjon: 18 %, 95 % konfidensintervall, 6–28 %,  $p < 0,002$ ), hovedsakelig grunnet en reduksjon i antall dødsfall relatert til hjertesvikt (251 i placebogruppen mot 209 i enalaprilgruppen, risikoreduksjon 22 %, 95 % konfidensintervall, 6–35 %).

Færre pasienter døde eller ble innlagt på sykehus på grunn av forverret hjertesvikt (736 i placebogruppen og 613 i enalaprilgruppen; risikoreduksjon 26 %, 95 % konfidensintervall, 18–34 %,  $p < 0,001$ ). Totalt i SOLVD-studien hos pasienter med venstre ventrikkel dysfunksjon, reduserte enalaprilmaleat risiko for hjerteinfarkt med 23 % (95 % konfidensintervall, 11–34 %,  $p < 0,001$ ) og risiko for innleggelse på sykehus på grunn av ustabil angina pectoris med 20 % (95 % konfidensintervall, 9–29 %,  $p < 0,001$ ).

### Pediatrik populasjon

Erfaring med bruk hos hypertensive barn eldre enn seks år, er begrenset. En klinisk studie ble utført med 110 hypertensive barn fra 6 til 16 år og med kroppsvekt  $\geq 20$  kg og en glomerulusfiltrasjonshastighet  $> 30$  ml/min /  $1,73$  m<sup>2</sup>. Pasienter som veide mindre enn 50 kg, fikk enten 0,625, 2,5 eller 20 mg enalapril daglig, og pasienter som veide 50 kg eller mer, fikk enten 1,25, 5 eller 40 mg enalapril daglig. Enalaprilterapi med én daglig dose senket blodtrykket med doseavhengig effekt. Effekten var konsistent gjennom alle undergrupper (alder, Tannerstadium, kjønn, etnisk bakgrunn). Imidlertid viste de laveste dosene – 0,625 mg og 1,25 mg, som tilsvarer gjennomsnittlig 0,02 mg/kg én gang daglig – ikke å gi konsistent antihypertensiv effekt. Maksimaldose undersøkt var 0,58 mg/kg (inntil 40 mg) én gang daglig. Bivirkningsprofilen for barn skilte seg ikke ut fra den som ble sett hos voksne.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Enalaprilmaleat absorberes raskt etter oralt inntak. Maksimal plasmakonsentrasjon nås innen én time. Basert på gjenfinning i urin, absorberes ca 60 % av oralt tilført enalapril. Absorpsjonen av oralt enalapril påvirkes ikke av mat i mage-/tarmsystemet.

Etter absorpsjon hydrolyseres enalapril raskt og i utstrakt grad til enalaprilat, en potent hemmer av ACE (angiotensin converting enzyme). Maksimal serumkonsentrasjon av enalaprilat nås ca. fire timer etter oralt inntak. Den effektive halveringstiden for akkumulering av enalaprilat etter gjentatt dosering av enalapril oralt, er 11 timer. Hos personer med normal nyrefunksjon nås steady-state av enalaprilat etter fire dagers behandling.

### Distribusjon

Plasmaproteinbindingen overskrider ikke 60 % innenfor relevante terapeutiske konsentrasjoner.

### Biotransformasjon

Bortsett fra omdannelsen til enalaprilat er det ingen tegn til annen relevant metabolisme av enalapril.

### Utskillelse

Utskillelsen av enalaprilat skjer hovedsakelig renalt. I urinen gjenfinnes enalaprilat, tilsvarende ca 40 % av dosen, og umetabolisert enalapril ca. 20 % av dosen.

### Nedsatt nyrefunksjon

Eksponering for enalapril og enalaprilat øker hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 40–60 ml/min) var AUC for enalaprilat ved steady-state ca. to ganger høyere enn hos pasienter med normal nyrefunksjon etter administrering av 5 mg én gang daglig. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min) var AUC ca. åtte ganger høyere. Den effektive halveringstiden av enalaprilat etter multiple doser av enalaprilmaleat er forlenget ved denne grad av nedsatt nyrefunksjon, og det tar lengre tid før steady-state oppnås (se pkt. 4.2). Enalaprilat kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse. Dialyse clearance er 62 ml/min.

### Pediatrisk populasjon

En farmakokinetisk studie med gjentatte doser ble utført på 40 hypertensive gutter og jenter i alderen 2 måneder til 16 år. De fikk daglige perorale doser av enalaprilmaleat på 0,07 til 0,14 mg/kg. Ingen større forskjeller ble funnet i farmakokinetikken av enalapril sammenlignet med historiske data for voksne. Resultatene indikerer en økning av AUC (normalisert til dose per kroppsvekt) med økende alder, men økning av AUC ses likevel ikke når dataene normaliseres med hensyn til kroppsoverflate. Ved steady-state var den gjennomsnittlige effektive halveringstiden for akkumulering av enalaprilat 14 timer.

### Amming

Etter én enkelt peroral dose med 20 mg hos fem kvinner etter fødsel var det gjennomsnittlige toppnivået av enalapril i morsmelk på 1,7 µg/l (område 0,54 til 5,9 µg/l) ved 4 til 6 timer etter dosen. Gjennomsnittlig enalaprilatnivå var på 1,7 µg/l (område 1,2 til 2,3 µg/l). Toppnivåene ble oppnådd ved ulike tidspunkter i løpet av 24-timersperioden. Ved bruk av dataene for toppnivåer i morsmelk vil det estimerte maksimumsinntaket for et barn som kun får morsmelk, være omkring 0,16 % av maternal vektjustert dose. En kvinne som har tatt 10 mg enalapril peroralt daglig i 11 måneder, hadde toppnivåer av enalapril i morsmelken på 2 µg/l fire timer etter en dose, og toppnivåer av enalaprilat på 0,75 µg/l omkring ni timer etter dosen. Total mengde enalapril og enalaprilat målt i morsmelk i løpet av 24-timersperioden var henholdsvis 1,44 µg/l og 0,63 µg/l i morsmelk. Enalaprilatnivåene i morsmelk kunne ikke påvises (<0,2 µg/l) fire timer etter en enkeltdose på 5 mg enalapril hos én mor og 10 mg hos to mødre. Enalaprilnivåene ble ikke bestemt.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. Studier av reproduksjonstoksitet hos rotter tyder ikke på noen negativ effekt av enalapril på fertilitet og reproduksjonsevne, og er ikke vist å være teratogent. En studie der hunnrotter ble dosert før parring og under drektighetsperioden, viste en økt insidens av dødsfall hos rotteavkom under laktasjon. Substansen passerer placenta og utskilles i morsmelk. ACE-hemmere som klasse har vist seg å være føtotoksiske når de blir gitt i svangerskapets andre og tredje trimester (forårsaker fosterskade og/eller fosterdød).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Enalapril Sandoz 2,5 mg / 5 mg tablett:  
hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, maisstivelse, natriumhydrogenkarbonat og talkum.

Enalapril Sandoz 10 mg tablett:  
laktosemonohydrat, magnesiumstearat, maisstivelse, natriumhydrogenkarbonat, rødt jernoksid (E 172) og talkum.

Enalapril Sandoz 20 mg tablett:  
laktosemonohydrat, magnesiumstearat, maisstivelse, natriumhydrogenkarbonat, rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172) og talkum

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

Aluminium//OPA/Aluminium/PVC-gjennomtrykkspakning:

for 2,5 mg: 2 år

for 5 mg, 10 mg og 20 mg: 2 år

HDPE-flaske:

2 år i uåpnet flaske

Holdbarhet etter anbrudd: 6 måneder

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Aluminium//OPA/Aluminium/PVC-gjennomtrykkspakning:

For 2,5 mg: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

For 5 mg, 10 mg og 20 mg: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

HDPE-flaske:

Oppbevares ved høyst 30 °C

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminium//OPA/Aluminium/PVC-gjennomtrykkspakning.

Pakningsstørrelser:

For 2,5 mg:

28, 30, 49, 50, 100, 100x1, 300 tabletter.

For 5 mg:

10, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 100x1, 300, 500 tabletter.

For 10 mg:

28, 30, 50, 98, 100, 100x1 tabletter.

For 20 mg:

10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 100x1, 500 tabletter.

HDPE-flaske med forseglet PP-lokk og tørkemiddel:

For 2,5 mg:

Pakningsstørrelser: 30, 100, 250 tabletter.

For 5 mg, 10 mg og 20 mg:

Pakningsstørrelser: 30, 100, 125, 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl

Østerrike

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Enalapril Sandoz 2,5 mg tabletter: 02-1315

Enalapril Sandoz 5 mg tabletter: 02-1316

Enalapril Sandoz 10 mg tabletter: 02-1317

Enalapril Sandoz 20 mg tabletter: 02-1318

**9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 2003-04-10

Dato for siste fornyelse: 2009-11-08

**10. OPPDATERINGSDATO**

23.02.2024