

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Renitec comp 20 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller:

20 mg enalaprilmaleat och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne(n) med känd effekt

141 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Tabletterna är gula, runda, vågkantade, diameter 8,7 mm, enkelskårade, märkta MSD 718.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertoni. Renitec comp kan användas då behandling med ACE-hämmare eller tiaziddiuretika i monoterapi ej givit tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos är 1 tablett dagligen.

Tidigare diuretikabehandling

Symptomatisk hypotoni kan uppträda efter en initialdos av Renitec comp; företrädesvis hos patienter med salt- eller vätskebrist till följd av tidigare diuretikabehandling. Ett uppehåll i diuretikabehandling bör göras 2-3 dagar innan behandling med Renitec comp inleds (se avsnitt 4.5).

Dosering vid nedsatt njurfunktion

Eftersom initialdosen enalapril för patienter med lätt njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance >30 ml/min och <80 ml/min) är 5-10 mg, rekommenderas inte Renitec comp som initial behandling för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4). Renitec comp är kontraindicerat vid kreatininclearance ≤30 ml/min.

Pediatrisk population

Renitec comp rekommenderas inte till barn under 18 år eftersom data avseende säkerhet och effekt saknas.

Administreringssätt

Oral användning

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min)
- Anuri
- Anamnes på angioneurotiskt ödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Överkänslighet mot sulfonamider
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Kraftigt nedsatt leverfunktion
- Manifest gikt
- Samtidig användning av Renitec comp och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1)
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan: Renitec comp får inte sättas in tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Enalaprilmaleat och hydroklortiazid

Hypotoni och rubbningar i elektrolytbalansen

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får Renitec comp är det mer troligt att symptomatisk hypotoni uppkommer om patienten har blivit uttorkad, t ex av diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Regelbunden kontroll av serumelektrolyter bör göras hos sådana patienter. Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion, har symptomatisk hypotoni observerats. Denna uppstår mest sannolikt hos patienter med mer allvarliga former av hjärtsvikt, som visar sig i användning av höga doser av loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under medicinsk övervakning, och patienten bör följas noggrant närhelst dosen av Renitec comp 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.

Nedsatt njurfunktion

Renitec comp skall ej ges till patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 80 ml/min och > 30 ml/min) innan en titrering med enalapril har visat behov av att ge den mängd som ingår i tableten (se avsnitt 4.2).

Vissa hypertensiva patienter utan märkbar tidigare njursjukdom, har utvecklat ökning av blodurea och serumkreatinin när enalapril givits samtidigt med ett diuretikum (se Varningar och försiktighet, Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.4). Om detta uppträder bör behandling med Renitec comp utsättas. Eventuell förekomst av underliggande njurartärstenos skall beaktas (se Varningar och försiktighet, Enalaprilmaleat, Renovaskulär hypertoni i avsnitt 4.4).

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Hyperkalemi

Med kombinationen enalapril och lågdosdiuretikum utesluter inte möjligheten att hyperkalemi uppträder (se Varningar och försiktighet, Enalaprilmaleat, Hyperkalemi i avsnitt 4.4).

Litium

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

Laktos

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

Natrium

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

Enalaprilmaleat

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

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 (se avsnitt 4.2 och Varningar och försiktighet, Enalaprilmaleat och hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.4).

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 och kontroll av njurfunktion.

Njurtransplantation

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

Hemodialyspatienter

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla membran (t ex AN69) 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.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot eller hepatit 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 kraftigt förhöjda leverenzymerna bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få lämplig medicinsk uppföljning (se Varningar och försiktighet, Hydroklortiazid, Leversjukdom i avsnitt 4.4).

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 mycket stor försiktighet hos patienter med kollagen kärlsjukdom, 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.

Hyperkalemi

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

Diabetespatienter

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som inleder behandling med en ACE-hämmare, bör uppmanas att noggrant kontrollera glukosvärdena i blodet pga en ökad risk för hypoglykemi, speciellt under den första månaden med kombinerad behandling. (se Varningar och försiktighet, Hydroklortiazid, Metaboliska och endokrina effekter i avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).

Överkänslighet/angioneurotiskt ödem

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

I mycket sällsynta fall har dödsfall på grund av angioödem som involverar struphuvudet eller tungan rapporterats. Det är troligt att patienter hos vilka tungan, stämbanden eller struphuvudet involveras får luftvägsobstruktion, speciellt om de tidigare genomgått luftvägskirurgi. När tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade, finns risk för luftvägshinder. Adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning 1:1 000 (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. Emellertid verkar det som om svarta individer i allmänhet har en ökad risk för angioödem.

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 avsnitt 4.3).

Samtidig användning av ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerat på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av Renitec comp. Behandling med Renitec comp får inte påbörjas tidigare än 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av ACE-hämmare med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i

luftvägar eller tunga, med eller utan andningsbesvär) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iakttas vid insättning av racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin till en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

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.

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-hämmare inducerad 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. (se avsnitt 4.5)

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etniska skillnader

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

Hydroklortiazid

Nedsatt njurfunktion

Tiazider kan vara olämpliga som diuretika för patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva vid kreatininclearance ≤ 30 ml/min (dvs måttlig till svår njurinsufficiens). (Se avsnitt 4.2 samt Varningar och försiktighet, Enalaprilmaleat och hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.4).

Leversjukdom

Tiazider skall användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre ändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma (se Varningar och försiktighet, Enalaprilmaleat, Leversvikt i avsnitt 4.4).

Metaboliska och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan leda till försämrad glukostolerans. Dosjustering av antidiabetika, inkluderande insulin, kan behövas (se Varningar och försiktighet, Enalaprilmaleat, Diabetespatienter i avsnitt 4.4).

Förhöjning av kolesterol- och triglyceridnivåer har kopplats till tiazidbehandling. Vid dosen 12,5 mg hydroklortiazid har emellertid minimala eller inga effekter rapporterats. Vidare rapporterades inga

kliniskt signifikanta effekter på glukos, kolesterol, triglycerider, natrium, magnesium i kliniska studier med 6 mg hydroklortiazid.

Tiazidbehandling har satts i samband med hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Denna hyperurikemiska effekt förefaller vara dosrelaterad. Enalapril kan öka urinutsöndringen av urinsyra och därigenom minska den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

Regelbundna elektrolytbestämningar bör göras med lämpliga mellanrum, på samma sätt som görs för alla patienter som behandlas med diuretika.

Tiazider (även hydroklortiazid) kan orsaka obalans i vätske- eller elektrolytmängd (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken som tyder på obalans i vätske- eller elektrolytmängd är xerostomi, törst, svaghet, letargi, trötthet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestnala besvär som illamående och kräkningar.

Även om hypokalemi kan utvecklas under tiaziddiuretikabehandling så kan samtidig behandling med enalapril minska den diuretkainducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, patienter som får kraftig diures, patienter med för litet peroralt elektrolytintag och patienter som samtidigt får behandling med kortikosteroider eller ACTH (Se avsnitt 4.5)

Hyponatremi kan uppträda vid varmt väder hos patienter med ödem. Kloridbrist är vanligtvis lätt och kräver i de flesta fall ingen behandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka en intermittent och lätt ökning av s-kalcium i fall då känd störning i kalciummetabolismen saknas. Tydlig hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyroidism. Tiazidbehandling bör sättas ut innan test avseende paratyroideafunktion utförs.

Tiazider har visats öka urinutsöndringen av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Ögonsjukdomar

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtom innefattar akut insättande försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom timmar till veckor efter påbörjad behandling. Obehandlat trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Primär behandling är att sätta ut läkemedlet så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Allergier mot sulfonamid eller penicillin i anamnesen kan utgöra riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Renitec Comp sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Överkänslighet

Hos patienter som får tiazider kan överkänslighetsreaktioner uppträda oavsett om allergi eller bronkialastma finns i anamnesen. Det finns rapporter om att SLE förvärrats eller aktiverats vid användning av tiazider.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enalaprilmaleat och hydroklortiazid

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

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

Andra blodtryckssänkande medel

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

Litium

Reversibla öknings 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 Renitec comp tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras (se avsnitt 4.4).

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

Långtidsanvändning av NSAID (inklusive COX-2-hämmare) kan reducera den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare och kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av diuretika.

NSAID (inklusive COX-2 hämmare) och ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister 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 patienter med minskad blodvolym, inklusive patienter med diuretikabehandling). Kombinationen bör därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Enalaprilmaleat

Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerat eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller andra läkemedel som kan öka serumkalium

Även om serumkalium vanligtvis ligger inom normala gränsvärden kan hyperkalemi förekomma hos vissa patienter som behandlas med Renitec comp. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningar kan leda till betydande ökning av serumkalium. Försiktighet bör också iakttas när Renitec comp administreras tillsammans med andra medel som förhöjer serumkalium, såsom trimetoprim och co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att ha samma effekt som ett kaliumsparande diuretikum såsom amilorid. Därför rekommenderas inte kombinationen av Renitec comp med ovan nämnda läkemedel. Om samtidig användning är indicerad ska de användas med försiktighet och med frekventa kontroller av serumkalium.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare med ciklosporin. Kontroller av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare med heparin. Kontroller av serumkalium rekommenderas.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist och leda till en ökad risk för hypotoni vid behandlingsstart med enalapril (se avsnitt 4.2 och 4.4). De hypotensiva effekterna kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts genom volymökning, ökat saltintag eller genom att enalaprilbehandlingen inleds med låga doser.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

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

Guld

Vasomotoriska reaktioner (symtom innefattar ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotension) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med guld i injektionsform (natriumaurotiomalat) samtidigt med en ACE-hämmare, inklusive enalapril.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

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

Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika och β -blockerare

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

Hydroklortiazid

Icke-polariserande muskelrelaxantia

Effekten av tubocurarin kan potentieras av tiazider.

Alkohol, barbiturater eller opioidanalgetika

Förstärkning av ortostatisk hypertoni kan uppträda.

Antidiabetika (perorala medel och insulin)

Dosanpassning av det antidiabetiska medlet kan krävas (Se avsnitt 4.4 och 4.8).

Kolestyramin och kolestipolhartser

Absorptionen av hydroklortiazid minskas i närvaro av hartser för anjonbyte. Enkeldoser av antingen kolestyramin eller kolestipolhartser binder hydroklortiazid och minskar absorptionen i gastrointestinaltrakten med upp till 85 resp. 43%.

Digitalisglykosider

Hypokalemi kan göra hjärtat mer känsligt och förstärka dess svar på digitalis toxiska effekter (ökad kammarirritabilitet).

Läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervallet (t ex kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

Tiazidinducerad elektrolytrubbning innebär en ökad risk för ventrikulärrytmier (inklusive torsade de pointes) vid samtidig användning med läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervallet.

Kortikosteroider, ACTH

Förstärker elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Loop-diuretika (som furosemid), karbenoxolon eller laxermedelsmissbruk

Hydroklortiazid kan öka förlust av kalium och/eller magnesium.

Pressoraminer (som noradrenalin)

Effekten av pressoraminer kan minska (Se avsnitt 4.5).

Cytostatika (som cyklofosfamid, metotrexat)

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel och förstärka deras myelosuppressiva effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare:

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas.

Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet.

Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3). Oligohydramnios hos modern, som troligtvis tyder på nedsatt njurfunktion hos fostret, har förekommit och kan resultera i kontrakturer av extremiteter, kranofaciala deformationer och hypoplastisk utveckling av lungorna.

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentära perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Enalapril:

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i bröstmjölk (se avsnitt 5.2). Även om dessa koncentrationer förefaller sakna klinisk betydelse rekommenderas inte Renitec comp vid amning av för tidigt födda barn under de första veckorna efter förlossningen. Detta på grund av den hypotetiska risken för kardiovaskulära- och renala effekter och eftersom den kliniska erfarenheten är otillräcklig. Då det gäller ett något äldre spädbarn kan användning av Renitec comp övervägas till en ammande kvinna om behandlingen är nödvändig för henne och om barnet följs upp med avseende på eventuella biverkningar.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjölk. Tiazider som ges i höga doser och som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Renitec comp under amning rekommenderas inte. Om Renitec comp används under amningsperioden ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid bilkörning eller handhavande av maskiner bör man beakta att yrsel eller trötthet kan förekomma (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Biverkningar som rapporterats för Renitec comp, Synerpril, enalapril enbart eller hydroklortiazid enbart antingen i klinisk prövning eller efter marknadsföring inkluderar:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cyster och polyper)

Ingen känd frekvens: Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanlig: anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)

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

Endokrina systemet

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

Metabolism och nutrition

Vanliga: hypokalemi, kolesterolökning, triglyceridökning, hyperurikemi

Mindre vanliga: hypoglykemi (se avsnitt 4.4), hypomagnesemi, gikt**

Sällsynta: blodsockerökning

Mycket sällsynta: hyperkalcemi (se avsnitt 4.4)

Psykiska störningar

Vanliga: depression

Mindre vanliga: förvirring, somnolens, insomni, nervositet, minskad libido**

Sällsynta: drömstörningar, sömnstörningar

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, syncopé, smakförändring

Mindre vanliga: parestesi, vertigo

Sällsynta: pares (till följd av hypokalemi)

Ögon

Mycket vanliga: dimsyn

Ingen känd frekvens: choroidal effusion

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: tinnitus

Hjärtat

Vanliga: hypotoni, ortostatisk hypotoni, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi

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

Blodkärl

Mycket vanliga: yrsel

Mindre vanliga: flush

Sällsynta: Raynauds fenomen

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket vanliga: hosta

Vanliga: dyspné

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

Sällsynta: lunginfiltrat, respiratorisk rubbning (inkluderande pneumoni och lungödem), rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni

Mycket sällsynt: akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: diarré, magsmärtor

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

Sällsynta: stomatit/aftösa sår, glossit

Mycket sällsynt: intestinalt angioödem

Lever och gallvägar

Sällsynta: leversvikt, levernekros (kan vara fatal), hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, gulsot, kolecystit (främst patienter med tidigare kolelitiasis)

Hud och subkutan vävnad

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

Mindre vanliga: diafores, pruritus, urtikaria, alopeci

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

Ingen känd frekvens: 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.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: muskelkramper[☞]

Mindre vanliga: ledvärk**

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri

Sällsynta: oliguri, interstitiell nefrit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: impotens

Sällsynta: gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: asteni

Vanliga: bröstsmärta, trötthet

Mindre vanliga: sjukdomskänsla, feber

Undersökningar

Vanliga: hyperkalemi, ökningar av serumkreatinin

Mindre vanliga: ökningar av blodurea, hyponatremi

Sällsynta: förhöjda leverenzymmer, förhöjt serumbilirubin

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

**Har endast setts med hydroklortiazid 12,5 mg och 25 mg som finns i Renitec comp.

☞ Frekvensen vanlig för muskelkramper hänförs till hydroklortiaziddoserna 12,5 mg och 25 mg som finns i Renitec comp medan frekvensen för denna biverkning är mindre vanlig när det gäller dosen 6 mg hydroklortiazid som finns i Synerpril.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns endast begränsade data avseende överdosering hos människa. Behandlingen är symtomatisk och understödande. Behandling med Renitec comp ska avbrytas och patienten ska observeras noggrant. Föreslagna åtgärder är framkallande av kräkning, administrering av aktivt kol och administrering av laxermedel om läkemedelsintaget skett nyligen samt korrigering av vätskebalans, elektrolyttrubbning och hypotoni enligt vedertagna rutiner.

Enalaprilmaleat

De mest framträdande effekterna som hittills rapporterats vid överdosering är uttalad hypotoni, som uppträder cirka sex timmar efter tablettintag med samtidig blockering av renin-angiotensin-systemet och stupor. Symptom som associeras med överdosering av ACE-hämmare inkluderar cirkulatorisk chock, elektrolyttrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumnivåer för enalaprilat som är 100 och 200 gånger högre än de som vanligtvis ses efter terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalaprilmaleat.

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

Hydroklortiazid

De vanligaste tecknen och symtomen som ses är sådana som har orsakats av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering till följd av alltför kraftig diures. Om digitalis också har administrerats kan hypokalemi accentuera hjärtarytmier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare och diuretikum, ATC-kod: C09BA02

Renitec comp är en kombination av enalaprilmaleat och hydroklortiazid. Samtidig administrering av dessa ger större sänkning av blodtrycket än de båda substanserna var för sig som monoterapi. Vid rekommenderade doser bibehålls den blodtryckssänkande effekten i 24 timmar. Effekten av Renitec comp på morbiditet och mortalitet hos hypertensiva patienter har ej visats. Enalaprilkomponenten i Renitec comp har visat minska den kaliumförlust, som är förenad med hydroklortiazid.

Enalaprilmaleat

Enalaprilmaleat är ett derivat av aminosyrorna L-alanin och L-prolin. Det är en kiral substans bestående av en enskild enantiomer. Enalaprilmaleat är en prodrug och hydrolys sker huvudsakligen i levern till aktivt enalaprilat, en långverkande hämmare av angiotensin converting enzyme (ACE). ACE omvandlar angiotensin I till angiotensin II, som bl a har starkt kärlkontraherande egenskaper. Hämmning av ACE innebär sänkt halt av angiotensin II och aldosteron. Sannolikt hämmas även nedbrytningen av bradykinin. Den sänkta halten av angiotensin II resulterar i en dilatation av perifera kärl och en minskning av den vaskulära resistensen.

ACE-hämningens vasodilaterande effekt på artärer och vener resulterar i en betydande minskning av kärlens blodflödesmotstånd i såväl systemkretsloppet som i lungkretsloppet.

Enalapril kan användas vid nedsatt njurfunktion. Hämmning av renin-angiotensinsystemet har stor betydelse för de intra-glomerulära tryckförhållandena.

Enalapril har en positiv effekt hos patienter med diabetes mellitus. Långtidsbehandling kan minska progresstakten vid diabetesnefropati. Enalapril har ej någon negativ inverkan på glukos- eller lipidmetabolismen hos diabetiker eller icke-diabetiker. Tvärtom finns kliniska studier som visar på att enalapril kan ha en positiv inverkan på glukosmetabolism och serumlipider.

Antihypertensiv effekt: Enalaprilat minskar det perifera kärlmotståndet med obetydlig förändring i hjärtfrekvensen och medför blodtryckssänkning i både sittande, liggande och stående ställning samt vid arbete. Postural hypotension är sällsynt.

Blodtryckssänkning inträder vanligen efter 1 timme. Maximal reduktion av blodtrycket uppnås 4-6 timmar efter tillförsel. Effektdurationen är dosberoende. De blodtryckssänkande och hemodynamiska effekterna av enalapril har visats kvarstå åtminstone 24 timmar vid 20 mg dos. Hos vissa patienter uppnås maximal sänkning av blodtrycket först efter 4-8 veckors behandling.

Behandling med enalapril har visats ge regress av vänsterkammarmhypertrofi, dvs en minskning av vänsterkammarens massa genom att framför allt påverka vägg tjockleken. Funktionsmässigt förbättras möjligheterna till en adekvat diastolisk fyllnad av vänsterkammaren.

Njurgenomblödningen ökar i regel vid behandling med enalapril, medan glomerulusfiltrationen vanligen är oförändrad.

Studier hos patienter med njursjukdom och diabetes har visat att utsöndringen av proteiner i urinen, speciellt albumin, minskade efter enalaprilbehandling.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett diuretikum och blodtryckssänkande medel. Mekanismen för den blodtryckssänkande effekten är komplex och inte i detalj klarlagd, men kan delvis tillskrivas elektrolytberoende mekanismer. Hydroklortiazid påverkar vanligen inte ett normalt blodtryck.

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

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

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten förändras inte för vare sig enalapril eller hydroklortiazid vid administrering av Renitec comp, jämfört med vid administrering av de enskilda substanserna.

Absorption

Enalaprilmaleat: Enalaprilmaleat metaboliseras i levern till den aktiva metaboliten enalaprilat. Biotillgängligheten för den aktiva metaboliten enalaprilat är 40% efter en given dos enalaprilmaleat. Maximal plasmakoncentration för enalaprilat uppnås efter 3–4 timmar. Samtidigt födointag påverkar ej absorptionen och biologiska tillgängligheten.

Hydroklortiazid: Biologiska tillgängligheten är 60–80%. Samtidigt intag av föda ökar absorptionen något (ca 15%). Tillgängligheten synes kunna försämrats vid uttalade ödem i samband med hjärtinsufficiens. Diuresen startar inom 2 timmar efter tillförsel, når sitt maximum efter omkring 4 timmar och varar cirka 7 timmar.

Distribution

Enalaprilmaleat: Proteinbindningsgraden överskrider ej 60%. Den skenbara distributionsvolymen är ca 1,7 liter/kg.

Eliminering

Enalaprilmaleat: Den effektiva halveringstiden i plasma vid upprepad tillförsel är ca 11 timmar. Steady-state koncentrationen uppnås efter ca 4 dagar vid normal njurfunktion. Clearance är ca 150 ml/minut. Merparten av den absorberade dosen utsöndras via njurarna, varav 2/3 som enalaprilat. Vid nedsatt njurfunktion bör dosen reduceras och/eller dosintervallet förlängas (se Dosering och administreringssätt).

Metaboliseringen i levern och därmed bildningen av den aktiva metaboliten enalapril kan minska något vid levercirros. Den kliniska betydelsen av detta är emellertid okänd.

Hydroklortiazid: Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt via njurarna. Halveringstiden i plasma är i genomsnitt 10 timmar (5,6 – 14,8 timmar) hos patienter med normal njurfunktion och förlängs hos patienter med nedsatt njurfunktion. 65–72% utsöndras i urinen inom 2 dygn.

Amning

Efter en oral singeldos på 20 mg hos fem kvinnor i postpartumperioden var medelvärdet av de högsta halterna av enalapril i mjölk 1,7 $\mu\text{g/l}$ (i intervallet 0,54 till 5,9 $\mu\text{g/l}$) 4–6 timmar efter dosen.

Medelvärdet av de högsta halterna av enalaprilat var 1,7 $\mu\text{g/l}$ (i intervallet mellan 1,2 till 2,3 $\mu\text{g/l}$); de högsta halterna påträffades vid olika tidpunkter över en 24-timmars period. Data utifrån de högsta halterna i mjölk ger ett uppskattat värde för högsta intag för ett barn som uteslutande ammar på cirka 0,16% av moderns viktanpassade dos. En kvinna som hade tagit 10 mg enalapril peroralt dagligen i 11 månader hade de högsta halterna av enalapril på 2 $\mu\text{g/l}$ i mjölken, 4 timmar efter en dos och de högsta halterna av enalaprilat på 0,75 $\mu\text{g/l}$ omkring 9 timmar efter dosen. Den totala mängden enalapril och enalaprilat mätt i mjölk under en 24-timmars period var 1,44 $\mu\text{g/l}$ respektive 0,63 $\mu\text{g/l}$.

Efter en singeldos på 5 mg hos en moder och 10 mg hos två mödrar fanns inga påvisbara halter av enaprilat (<0,2 µg/l) efter 4 timmar; halterna av enalapril bestämdes ej.

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 heller inte på någon teratogenicitet. I en studie där honrättor doserades före parning och under havandeskapet förekom en ökad incidens av dödsfall hos rättungar 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

Laktosmonohydrat, natriumvätekarbonat, magnesiumstearat, majsstärkelse, pregelatiniserad stärkelse, gul järnoxid (färgämne E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC förpackningar innehållande 28 (4x7), 98 (14x7) eller 49 (49x1) tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13972

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1998-06-12 / 2008-06-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-17