

1. LEGEMIDLETS NAVN

Renitec 10 mg tabletter
Renitec 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Renitec 10 mg tabletter: hver tablett inneholder 10 mg enalaprilmaleat.
Renitec 20 mg tabletter: hver tablett inneholder 20 mg enalaprilmaleat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Renitec 10 mg tabletter: hver tablett inneholder 164 mg laktosemonohydrat.
Renitec 20 mg tabletter: hver tablett inneholder 154 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Tablettene har delestrek.

Renitec 10 mg: rustrød, avrundet triangelform, har delestrek på den ene siden og er merket med «MSD 713» på den andre siden.

Renitec 20 mg: ferskenfarget, avrundet triangelform, har delestrek på den ene siden og er merket med «MSD 714» på den andre siden.

Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av hypertensjon.
- Behandling av symptomatisk hjertesvikt.
- Forebygging av symptomatisk hjertesvikt hos pasienter med asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon (ejeksjonsfraksjon $\leq 35\%$).

(Se pkt. 5.1)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Absorpsjonen av Renitec tabletter påvirkes ikke av mat.

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

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset klinisk erfaring vedrørende bruk hos hypertensive barn (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Hypertensjon

Startdosen er 5 mg (med bruk av et passende legemiddel som inneholder enalapril) til høyst 20 mg, avhengig av graden av hypertensjon og pasientens tilstand (se under). Renitec gis en gang daglig. Ved

mild hypertensjon er den anbefalte startdosen 5 mg (med bruk av et passende legemiddel som inneholder enalapril) til 10 mg. Pasienter med et sterkt aktivert renin-angiotensin-aldosteronsystem (f.eks. renovaskulær hypertensjon, salt- og/eller væskemangel, hjertedekompensasjon eller alvorlig hypertensjon) kan få et kraftig blodtrykksfall etter startdosen. En startdose på 5 mg eller lavere (med bruk av et passende legemiddel som inneholder enalapril) anbefales til disse pasientene, og behandlingen bør innledes under medisinsk overvåkning.

Foregående behandling med høydosediatretika kan føre til væskemangel og en risiko for hypotensjon etter at behandling med enalapril startes. En startdose på 5 mg (med bruk av et passende legemiddel som inneholder enalapril) eller lavere er anbefalt til disse pasientene. Hvis mulig bør behandling med diuretika seponeres to-tre dager før behandlingen med enalapril initieres. Nyrefunksjon og serumkalium bør monitoreres.

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

Hjertesvikt/asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon

Ved behandling av symptomatisk hjertesvikt brukes Renitec i tillegg til diuretika og, der det er hensiktsmessig, digitalis eller betablokkere. Startdosen er 2,5 mg (med bruk av et passende legemiddel som inneholder enalapril) og bør gis under nøye medisinsk overvåkning for å vurdere den initiale effekten på blodtrykket. I fravær av eller etter effektiv behandling av symptomatisk hypotensjon etter innledende behandling med Renitec ved hjertesvikt, bør dosen økes gradvis etter behov til en vedlikeholdsdose, vanligvis 20 mg daglig, gitt som en enkeltdose eller fordelt på to doser. Det anbefales at denne dosetitreringen gjøres over en periode på 2-4 uker. Maksimaldosen på 40 mg daglig gis fordelt på to doser.

Tabell 1. Anbefalt dosetitrering av Renitec hos pasienter med hjertesvikt/asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon

Uke	Dose mg/dag
Uke 1	Dag 1 til 3: 2,5 mg/dag (med bruk av passende legemiddel som inneholder enalapril) * som enkeltdose Dag 4 til 7: 5 mg/dag fordelt på to doser (med bruk av et passende legemiddel som inneholder enalapril)
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

*Spesielle forholdsregler tas for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller som samtidig bruker diuretika (se pkt. 4.4).

Blodtrykk og nyrefunksjon bør monitoreres nøye både før og etter behandlingsstart (se pkt. 4.4) siden hypotensjon og (mer sjelden) påfølgende nyresvikt er rapportert. Hos pasienter som behandles med diuretika bør, hvis mulig, diuretikadosen reduseres før behandling med Renitec initieres. Hypotensjon som opptrer etter startdosen med Renitec indikerer ikke at hypotensjon vil forekomme ved kronisk bruk av Renitec, og utelukker derfor ikke videre bruk. Serumkalium og nyrefunksjon bør også monitoreres.

Nedsatt nyrefunksjon

Vanligvis bør intervallene mellom enalapril-dosene forlenges og/eller dosen reduseres.

Tabell 2. Veiledende skjema

Kreatininclearance (CrCL) (ml/min)	Startdose (mg/dag)
30 < CrCL < 80 ml/min	5** – 10 mg
10 < CrCL ≤ 30 ml/min	2,5 mg**
CrCL ≤ 10 ml/min	2,5 mg** på dialysedager*

*Se pkt. 4.4. Enalaprilat er dialyserbart. Dosering på dager uten dialyse bør tilpasses blodtrykksresponsen.

** Med bruk av passende legemiddel som inneholder enalapril

Bruk hos eldre

Dosen bør tilpasses pasientens nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

For pasienter som kan svelge tabletter, bør dosen individuelt tilpasses til pasientprofil og blodtrykksrespons. Anbefalt startdose er 2,5 mg (med bruk av et passende legemiddel som inneholder enalapril) en gang daglig for pasienter som veier 20 kg til < 50 kg og 5 mg (med bruk av et passende legemiddel som inneholder enalapril) en gang daglig for pasienter som veier ≥ 50 kg. Doseringen bør justeres etter pasientens behov til maksimalt 20 mg daglig for pasienter som veier 20 kg til < 50 kg og 40 mg for pasienter som veier ≥ 50 kg (se pkt. 4.4).

Renitec anbefales ikke til nyfødte og barn med glomerulær filtrasjonshastighet < 30 ml/min/1,73 m², siden det ikke finnes tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre ACE-hemmere eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Angionevrotisk ødem i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hemmere.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Renitec og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Samtidig bruk med behandling med sakubitril/valsartan. Oppstart med Renitec må ikke skje før 36 timer etter siste dose med sakubitril/valsartan (se også pkt. 4.4 og 4.5.).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon ses sjelden hos pasienter med ukomplisert hypertensjon. Hos hypertensive pasienter som får enalapril, er symptomatisk hypotensjon mer sannsynlig hos volumdepleterte pasienter, grunnet diuretikabehandling, saltrestriksjon i kosten, dialyse, diaré eller oppkast (se pkt. 4.5 og 4.8). Hos pasienter med hjertesvikt, med eller uten samtidig nedsatt nyrefunksjon, er symptomatisk hypotensjon observert. Dette er mest sannsynlig hos pasienter med mer alvorlige grader av hjertesvikt, noe som gjenspeiles i bruk av høye doser loop-diuretika, hyponatremi eller funksjonelt nedsatt nyrefunksjon. Hos disse pasientene bør behandlingen startes under medisinsk overvåkning, og pasienten bør følges nøye ved endring av enalapril- og/eller diuretikadosering. Tilsvarende forsiktighetsregler gjelder for pasienter med iskemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom. Kraftig blodtrykksfall kan hos disse pasientene resultere i henholdsvis hjerteinfarkt eller cerebralt insult.

Dersom hypotensjon oppstår, legges pasienten ned, og om nødvendig gis infusjon av natriumklorid 9 mg/ml. En forbigående hypotensiv respons vil vanligvis ikke kontraindisere fortsatt behandling, som kan fortsettes uten problem etter at blodtrykket er korrigert etter økningen i plasmavolum.

Hos noen hjertesviktpasienter som har normalt eller lavt blodtrykk kan enalapril gi en ytterligere reduksjon av blodtrykket. Denne effekten er forventet og vil vanligvis ikke føre til seponering av legemidlet. Ved symptomatisk blodtrykksfall kan reduksjon av diuretika og/eller enalaprildosen være nødvendig.

Aorta- eller mitralklaffstenose/hypertrofisk kardiomyopati

Som for alle vasodilatorer bør ACE-hemmere gis med forsiktighet til pasienter med mitralklaffstenose eller obstruksjon i utløpet fra venstre ventrikel, og unngås ved kardiogen sjokk og hemodynamisk signifikant obstruksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ved nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min) bør startdosen av enalapril tilpasses etter pasientens kreatininclearance (se pkt. 4.2), og videre dosering etter pasientens behandlingsrespons. Rutinemessig kontroll av kalium og kreatinin er en del av den vanlige medisinske oppfølgingen av disse pasientene.

Nyresvikt er rapportert i forbindelse med enalapril og har hovedsakelig forekommet hos pasienter med alvorlig hjertesvikt eller underliggende nyresykdom, inkludert nyrearteriestenose. Dersom den oppdages raskt og behandles riktig, er nyresvikt i forbindelse med enalaprilbehandling vanligvis reversibel.

Enkelte hypertensive pasienter, uten åpenbar pre-eksisterende nyresykdom, har utviklet økt mengde blodurea og kreatinin når enalapril er gitt samtidig med et diuretikum. Dosereduksjon av enalapril og/eller seponering av diuretikumet kan være nødvendig. Eventuell tilstedeværelse av underliggende nyrearteriestenose må utredes (se pkt. 4.4, Renovaskulær hypertensjon).

Renovaskulær hypertensjon

Det foreligger økt risiko for hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en nyre som fungerer alene behandles med ACE-hemmere. Tap av nyrefunksjon kan skje med kun små endringer av serumkreatinin. Hos disse pasientene bør behandlingen innledes under nøye medisinsk overvåkning, med lave doser, forsiktig titrering og overvåkning av nyrefunksjonen.

Nyretransplantasjon

Det foreligger ingen erfaring med bruk av enalapril hos nylig nyretransplanterte pasienter. Behandling med enalapril anbefales derfor ikke.

Leversvikt

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

Nøytropeni/agranulocytose

Nøytropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anemi er rapportert hos pasienter som får ACE-hemmere. Nøytropeni forekommer sjelden hos pasienter med normal nyrefunksjon og uten andre kompliserende faktorer. Enalapril bør brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med kollagen vaskulær sykdom, immunsuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombinasjon av disse kompliserende faktorene, spesielt ved pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon. Noen av disse pasientene utviklet alvorlige infeksjoner som i enkelte tilfeller ikke responderte på intensiv antibiotikabehandling. Dersom enalapril brukes til slike pasienter, anbefales regelmessig monitorering av hvite blodceller og pasienten oppfordres til å rapportere alle tegn på infeksjon.

Overfølsomhet/angionevrotisk ødem

Angionevrotisk ødem i ansikt, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynks er rapportert hos pasienter behandlet med ACE-hemmere, inkludert enalapril. Dette kan forekomme når som helst under behandling. Ved slike tilfeller skal Renitec seponeres øyeblikkelig og relevant observasjon av pasienten settes i gang for å sikre fullstendig symptomfrihet før pasienten skrives ut. Selv i tilfeller der kun tungen er opphovnet uten at respirasjonen er påvirket, kan pasienten ha behov for forlenget observasjon siden behandling med antihistaminer og kortikosteroider kan være utilstrekkelig.

Dødsfall er svært sjelden rapportert som følge av angioødem knyttet til ødem i larynks eller tunge. Dersom tunge, glottis eller larynks er påvirket, vil pasienten trolig oppleve luftveisobstruksjon. Dette gjelder særlig pasienter som tidligere har gjennomgått luftveiskirurgi. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks, er det fare for luftveisobstruksjon. Adekvat medisinsk behandling, som kan omfatte subkutan administrering av adrenalinoppløsning 1:1000 (0,3 ml - 0,5 ml) og/eller tiltak for å sikre åpne luftveier, skal settes i gang umiddelbart.

Hos svarte pasienter som får ACE-hemmere er det rapportert høyere insidens av angioødem sammenlignet med ikke-svarte.

Pasienter som tidligere, uavhengig av behandling med ACE-hemmere, har hatt angioødem kan ha økt risiko for angioødem ved bruk av ACE-hemmer (se pkt. 4.3).

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

Samtidig bruk av ACE-hemmere og racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan gi økt risiko for angioødem (f.eks. hevelse i luftveier eller tunge, med eller uten respiratorisk svekkelse) (se pkt. 4.5). Forsiktighet må utvises ved oppstart av racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos en pasient som allerede får behandling med ACE-hemmer.

Anafylaktiske reaksjoner ved desensibilisering med insektgift

I sjeldne tilfeller i forbindelse med desensibilisering med insektgift, har det forekommet livstruende anafylaktoide reaksjoner hos pasienter som samtidig behandles med ACE-hemmer. Disse reaksjonene ble unngått ved å midlertidig seponere behandlingen med ACE-hemmer før hver desensibilisering.

Anafylaktiske reaksjoner ved LDL-aferease

I sjeldne tilfeller har det oppstått livstruende anafylaktiske reaksjoner hos pasienter som gjennomgår «low-density» lipoprotein (LDL)-aferease med dekstransulfat samtidig som de behandles med ACE-hemmer. Disse reaksjonene ble unngått ved å midlertidig seponere behandlingen med ACE-hemmer før hver aferease.

Hemodialyse

Anafylaktoide reaksjoner er sett hos pasienter som ble dialysert med høypermeable membraner (f.eks. AN 69) og samtidig ble behandlet med en ACE-hemmer. Hos disse pasientene bør man overveie å bruke en annen type dialysemembran eller en annen gruppe antihypertensiva.

Hypoglykemi

Diabetespasienter som behandles med orale antidiabetika eller insulin skal informeres om at de bør monitoreres nøye for hypoglykemi når de starter behandling med en ACE-hemmer. Dette gjelder spesielt den første måneden med behandling (se pkt. 4.5).

Hoste

Hoste er rapportert ved bruk av ACE-hemmere. Hosten er karakterisert som ikke-produktiv, vedvarende og at den opphører ved avsluttet behandling. ACE-hemmerindusert hoste bør vurderes som en mulig differensialdiagnose ved hoste.

Kirurgi/anestesi

Pasienter som gjennomgår større kirurgiske inngrep, eller ved anestesi med legemidler som gir hypotensjon, blokkerer enalapril angiotensin II-dannelsen sekundært til kompensatorisk reninfrigjøring. Eventuell hypotensjon som skjer pga. denne mekanismen kan korrigeres ved økning av plasmavolumet.

Hyperkalemi

ACE-hemmere kan forårsake hyperkalemi fordi de hemmer frigjøringen av aldosteron. Effekten er vanligvis ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hyperkalemi kan imidlertid forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller hos pasienter som tar kaliumtilskudd (inkludert salterstatninger), kaliumsparende diuretika, trimetoprim eller kotrimoksazol, også kjent som trimetoprim/sulfametoksazol, og spesielt aldosteronantagonister eller angiotensinreseptorblokkere. Kaliumsparende diuretika og angiotensinreseptorblokkere bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får ACE-hemmere. Serumkalium og nyrefunksjon bør overvåkes (se pkt. 4.5).

Litium

Kombinasjonen litium og enalapril anbefales vanligvis ikke (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-hemmer, 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.

Pediatrik populasjon

Det er begrenset erfaring vedrørende effekt og sikkerhet ved hypertensjon hos barn over 6 år, og ingen erfaring ved andre indikasjoner. Begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelig for barn over 2 måneder (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2). Renitec anbefales ikke til barn ved andre indikasjoner enn hypertensjon.

Renitec anbefales ikke til nyfødte og barn med glomerulær filtrasjonshastighet $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, da det ikke foreligger noen data (se pkt. 4.2).

Graviditet

Behandling med ACE-hemmere skal ikke startes under graviditet. Med mindre fortsatt behandling med ACE-hemmere anses som nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir oppdaget, bør behandling med ACE-hemmere stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Etniske forskjeller

Som ved andre ACE-hemmere senker ikke enalapril blodtrykket like effektivt hos svarte som hos ikke-svarte pasienter. Dette skyldes muligens høyere prevalens av lavere reninnivåer hos den svarte hypertensive befolkningen.

Laktose

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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).

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

Dobbel blokada av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokada 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).

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller andre legemidler som kan øke serumkalium

Selv om serumkalium vanligvis forblir innenfor normale grenseverdier, kan hyperkalemi forekomme hos noen pasienter som behandles med Renitec. Kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger kan gi signifikant økning i serumkalium. Forsiktighet bør også utvises når Renitec gis samtidig med andre legemidler som øker serumkalium, som trimetoprim og kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) da trimetoprim er kjent for å opptre som et kaliumsparende diuretikum som amilorid. Samtidig bruk av Renitec og de ovennevnte legemidlene er derfor ikke anbefalt. Hvis samtidig bruk er indisert, må legemidlene brukes med forsiktighet og med hyppig overvåkning av serumkalium.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan forekomme ved samtidig bruk av ACE-hemmere og ciklosporin. Overvåkning av serumkalium er anbefalt.

Heparin

Hyperkalemi kan forekomme ved samtidig bruk av ACE-hemmere og heparin. Overvåkning av serumkalium er anbefalt.

Diuretika (tiazider eller loop-diuretika)

Tidligere behandling med høye doser diuretika kan føre til væskemangel og økt risiko for hypotensjon ved oppstart av enalaprilbehandling (se pkt. 4.4). De hypotensive effektene kan reduseres dersom diuretikabehandlingen seponeres, ved å øke væske- eller saltinntak eller ved å innlede enalaprilbehandling med lave doser.

Andre blodtrykkssenkende midler

Samtidig bruk av disse legemidlene kan forsterke de hypotensive effektene av enalapril. Samtidig bruk av nitroglyserin og andre nitrater, eller andre vasodilatorer, kan senke blodtrykket ytterligere.

Litium

Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjoner og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan ytterligere øke nivåene av litium og øke risiko for litiumtoksisitet med ACE-hemmere. Bruk av enalapril sammen med litium anbefales

ikke, men om kombinasjonen viser seg å være nødvendig, bør litiumnivået i serum følges nøye (se pkt. 4.4).

Trisykliske antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Bruk av visse anestesimidler, trisykliske antidepressiva og antipsykotika sammen med ACE-hemmere kan gi en ytterligere reduksjon av blodtrykket (se pkt. 4.4).

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive cyclooxygenase-2- (COX-2-) hemmere

NSAID, inkludert selektive COX-2-hemmere, kan redusere effekten av diuretika og andre antihypertensiva. Samtidig bruk av NSAID, inkludert selektive COX-2-hemmere, kan derfor redusere den blodtrykkssenkende effekten av angiotensin II-reseptor antagonist eller ACE-hemmere.

Samtidig bruk av NSAIDs, inkludert selektive COX-2-hemmere, og angiotensin II-reseptorantagonister eller ACE-hemmere har en additiv effekt på økning av serumkalium og kan resultere i en forverring av nyrefunksjonen. Disse effektene er vanligvis reversible. Akutt nyresvikt kan forekomme i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. eldre pasienter eller pasienter med væskemangel, inkludert de som behandles med diuretika). Derfor skal kombinasjonen brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasientene skal være adekvat hydrerte og man bør overveie oppfølging av nyrefunksjonen etter oppstart av annen samtidig behandling og deretter regelmessig.

Gull

Nitritoide reaksjoner (symptomer inkluderer ansiktsrødme, kvalme, oppkast og hypotensjon) er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter som behandles samtidig med injiserbart gull (natriumaurotiomalat) og ACE-hemmer, inkludert enalapril.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan redusere den antihypertensive effekten av ACE-hemmere.

Antidiabetika

Epidemiologiske studier antyder at samtidig bruk av ACE-hemmer og antidiabetika (insuliner, orale hypoglykemiske legemidler) kan føre til økt hypoglykemisk effekt og risiko for hypoglykemi. Dette er mest uttalt i løpet av de første ukene av kombinasjonsbehandlingen, samt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4. og 4.8).

Alkohol

Alkohol forsterker den hypotensive effekten av ACE-hemmere.

Acetylsalisylsyre, trombolytika og β -blokkere

Enalapril kan trygt administreres sammen med acetylsalisylsyre (ved kardiologiske doser), trombolytika og β -blokkere.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

ACE-hemmere:

Bruk av ACE-hemmer er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er bruk av ACE-hemmere kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske funn vedrørende teratogenitet etter eksponering for ACE-hemmere i første trimester av svangerskapet er ikke entydige, men en liten økning i risiko kan ikke utelukkes. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ anti-hypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet.

Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med ACE-hemmere stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for ACE-hemmere i andre og tredje trimester gir føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion, forsinket bendannelse i kranium) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3). Oligohydramnion hos moren, som antagelig tyder på nedsatt føtal nyrefunksjon, har forekommet og kan gi leddkontraktur, deformasjoner i kraniet og underutviklede lunger.

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for ACE-hemmere i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

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 lav konsentrasjon i brystmelk (se pkt. 5.2). Selv om disse konsentrasjonene er tilsynelatende klinisk irrelevante, er ikke bruk av enalapril anbefalt ved amming av for tidlig fødte spedbarn og under de første få ukene etter fødselen på grunn av en hypotetisk risiko for kardiovaskulære og renale effekter, og på grunn av manglende klinisk erfaring. I tilfeller med eldre spedbarn kan bruk av enalapril hos ammende mødre vurderes, hvis denne behandlingen er nødvendig for moren, og barnet observeres med tanke på bivirkninger.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet og tretthet kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert for enalapril i kliniske studier og etter markedsføring.

Tabell 3. Bivirkninger som er rapportert for enalapril

Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi (inkludert aplastisk og hemolytisk)	Nøytropeni, redusert hemoglobin, redusert hematokrit, trombocytopeni, agranulocytose, benmargs-depresjon, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmune sykdommer		
Endokrine sykdommer						Syndrom med uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)
Stoffskifte- og			Hypoglykemi			

Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
ernærings- betingede sykdommer			(se pkt. 4.4)			
Psykiatriske lidelser		Depresjon	Forvirring, nervøsitet, insomni	Uvanlige drømmer, søvn- forstyrrelser		
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Hodepine, synkope, smaks- forandringer	Somnolens, parestesier, vertigo			
Øyesykdommer	Tåkesyn					
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus			
Hjerte- sykdommer		Bryst- smerter, rytme- forstyrrelser, angina pectoris, takykardi	Palpitasjoner, hjerteinfarkt eller cerebralt insult*, mulig sekundær til betydelig hypotensjon hos høyrisiko- pasienter (se pkt. 4.4).			
Karsykdommer		Hypotensjon (inkl. ortostatisk hypotensjon)	Flushing, ortostatisk hypotensjon	Raynaud's fenomen		
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspné	Rhinorré, sår hals og heshet, bronkospasme/a stma	Lunge-infiltrater, rhinitt, allergisk alveolitt/eosinofil pneumoni		
Gastro- intestinale sykdommer	Kvalme	Diaré, abdominal- smerter	Ileus, pankreatitt, oppkast, dyspepsi, forstoppelse, anoreksi, mage- irritasjon, munntørhet, magesår	Stomatitt/aftøs ulcerasjon, glossitt	Intestinalt angioødem	
Sykdommer i lever og galleveier				Leversvikt, hepatocellulær eller kolestatisk hepatitt, hepatitt inkludert nekrose, kolestase (inkludert gulsott)		

Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett, hyper-sensitivitet/ angio-nevrotisk ødem: angio-nevrotisk ødem med hevelse av ansikt, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynks er rapportert (se pkt. 4.4)	Diaforese, pruritus, urtikaria, alopesi	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, eksfoliativ dermatitt, toksisk epidermal nekrolyse, pemfigus, erythrodermi		Det er rapportert om et symptom-kompleks som kan inkludere noen eller alle de følgende symptomene: Feber, serositt, vaskulitt, myalgi/ myositt, artralgi/artritt, positiv test på ANA, forhøyet SR, eosinofili og leukocytose. Utslett, foto-sensibilisering eller andre dermatologiske manifestasjoner kan forekomme.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskelkramper			
Sykdommer i nyre- og urinveier			Nedsatt nyre-funksjon, nyresvikt, proteinuri	Oliguri		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer			Impotens	Gynekomasti		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Fatigue	Malaise, feber			
Undersøkelser		Hyper-kalemi, forhøyede verdier av serum-kreatinin	Forhøyet serumurea, hyponatremi	Forhøyede leverenzymmer og serumbilirubin		

* Forekomsten var sammenlignbar for placebo- og aktiv kontrollgruppen 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.

4.9 Overdosering

Begrensede data er tilgjengelig for overdosering hos mennesker. De mest fremtredende effektene ved overdosering rapportert hittil er uttalt hypotensjon, som begynner omtrent seks timer etter tablettinntak, ledsaget av blokkade av renin-angiotensinsystemet, og stupor. Symptomer som assosieres med overdosering av ACE-hemmere kan inkludere sirkulatorisk sjokk, elektrolyttforstyrrelser, nyresvikt, hyperventilering, takykardi, palpitasjoner, bradykardi, svimmelhet, angst og hoste. Serumenalaprilatnivåer 100 - 200 ganger høyere enn vanlig ved terapeutiske doser, er rapportert etter inntak av henholdsvis 300 mg og 440 mg enalaprilmaleat.

Anbefalt behandling ved overdosering er intravenøs infusjon av natriumklorid 9 mg/ml. Ved hypotensjon bør pasienten legges i sjokkposisjon. Hvis tilgjengelig, kan angiotensin II-infusjon og/eller intravenøse katekolaminer vurderes. Ved nylig inntak bør det iverksettes tiltak for å fjerne enalaprilmaleat (f.eks. brekninger, magepumping, administrering av absorberende midler og natriumsulfat). Enalapril kan fjernes fra sirkulasjon ved hemodialyse (se pkt. 4.4). Pacemakerbehandling er indisert ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatininkonsentrasjoner bør kontrolleres kontinuerlig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ACE-hemmere (ACE: Angiotensin converting enzyme).
ATC-kode: C09A A02.

Renitec (enalaprilmaleat) er maleatsaltet av enalapril, et derivat av to aminosyrer, L-alanin og L-prolin. Angiotensin-konverterende enzym (ACE) er en peptidyldipeptidase som katalyserer omdannelsen av angiotensin I til pressorsubstansen angiotensin II. Etter absorpsjon hydrolyseres enalapril til enalaprilat som hemmer ACE. Hemming av ACE gir redusert mengde angiotensin II i plasma, som igjen gir økt reninaktivitet (på grunn av opphør av negativ feedback på reninfrisetting) og redusert aldosteronutskillelse.

ACE er identisk med kininase II. Enalapril kan derfor også blokkere nedbrytningen av bradykinin, et potent vasodepressorpeptid. Betydningen av dette for enaprilts terapeutiske effekter er ikke klarlagt.

Virkningsmekanisme

Selv om mekanismen for enaprilts blodtrykkssenkning antas primært å være hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, virker enalapril antihypertensivt også hos pasienter med lavreninhypertensjon.

Farmakodynamiske effekter

Administrasjon av enalapril til pasienter med hypertensjon gir blodtrykkssenkning både i liggende og stående stilling uten at hjerterefrekvensen øker signifikant.

Symptomatisk postural hypotensjon er uvanlig. Flere ukers behandling kan være nødvendig for å oppnå optimal blodtrykkssenkning hos visse pasienter. Brå seponering av enalapril har ikke vært forbundet med rask blodtrykksøkning.

Effektiv ACE-hemming oppnås vanligvis 2-4 timer etter en oral enkeltdose enalapril. En begynnende antihypertensiv effekt sees vanligvis etter 1 time, med maksimal blodtrykkssenkning 4-6 timer etter administrasjon. Effektens varighet er doseavhengig, men ved anbefalt dose er det vist at de antihypertensive og hemodynamiske effektene varer i minst 24 timer.

I hemodynamikkstudier med enalapril hos pasienter med essensiell hypertensjon, var blodtrykkssenkningen ledsaget av redusert perifer arteriell motstand med økt minuttvolum og liten eller ingen forandring i hjerterefrekvensen. Etter administrasjon av enalapril økte

blodgjennomstrømningen i nyrene, men glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) var uendret. Det var ingen tegn på natrium- eller væskeretensjon, men hos pasienter med lav GFR før behandlingen, økte vanligvis hastigheten.

I korttidsstudier med diabetiske og ikke-diabetiske pasienter med nyresykdom, ble det sett redusert albuminuri, utskillelse av IgG i urinen og total proteinmengde i urinen etter administrasjon av enalapril.

Gitt sammen med tiaziddiuretika var enalapriks blodtrykkssenkende effekter i det minste additive. Enalapril kan redusere eller hindre utvikling av tiazidindusert hypokalemi.

Hos pasienter med hjertesvikt som behandles med digitalis og diuretika, er behandling med oral eller injiserbar enalapril forbundet med redusert perifer motstand og blodtrykk. Minuttvolumet økte mens hjertefrekvensen falt (vanligvis forhøyet hos pasienter med hjertesvikt). Kapillærtrykket i lungene falt også. Hjertesviktens alvorlighetsgrad, målt etter NYHA (New York Heart Association)-kriteriene, og utholdenhet ved anstrengelse ble forbedret, og disse effektene vedvarte ved kronisk behandling.

Hos pasienter med lett til moderat hjertesvikt forsinket enalapril den progressive hjertedilatasjonen/-forstørrelsen og hjertesvikten (dette ble målt som redusert venstre ventrikkel endediastolisk og endesystolisk volum og bedret ejeksjonsfraksjon).

Dobbel blokade

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

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie (SOLVD Treatment Trial) ble en populasjon med symptomatisk kongestiv hjertesvikt pga. systolisk dysfunksjon (ejeksjonsfraksjon < 35 %) undersøkt. 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 % KI: 5-26 %, $p < 0,0036$). I placebogruppen var det 461 kardiovaskulære dødsfall sammenlignet med 399 i enalaprilgruppen (risikoreduksjon: 18 %, 95 % KI: 6-28 %, $p < 0,002$), hovedsakelig på grunn av redusert antall dødsfall som følge av progressiv hjertesvikt (251 i placebogruppen mot 209 i enalaprilgruppen, risikoreduksjon 22 %, 95 % KI: 6-35 %). Færre pasienter døde eller ble innlagt på sykehus pga. forverret hjertesvikt (736 i placebogruppen og 613 i enalaprilgruppen, risikoreduksjon 26 %, 95 % KI: 18-34 %, $p < 0,0001$). Totalt i SOLVD-studien reduserte Renitec risikoen for hjerteinfarkt med 23 % (95 % KI: 11-34 %, $p < 0,001$) og redusert risikoen for sykehusinnleggelse pga. ustabil angina pectoris med 20 % (95 % KI: 9-29 %, $p < 0,001$) hos pasienter med venstre ventrikel dysfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset erfaring ved bruk hos hypertensive barn > 6 år. I en klinisk studie med 110 hypertensive barn i alderen 6 til 16 år med en kroppsvekt ≥ 20 kg og glomerulær filtrasjonsrate > 30 ml/min/1,73 m², fikk pasienter som veide < 50 kg enten 0,625 mg, 2,5 mg eller 20 mg enalapril daglig. Pasienter som veide ≥ 50 kg fikk enten 1,25 mg, 5 mg eller 40 mg enalapril daglig. Administrering av enalapril én gang daglig viste doseavhengig senking av minimumsblodtrykket. Den doseavhengige antihypertensive effekten av enalapril var konsistent i alle subgrupper (alder, Tannerstadium, kjønn, rase). De laveste dosene som ble undersøkt (0,625 g og 1,25 mg, svarende til gjennomsnittlig 0,02 mg/kg en gang daglig) viste imidlertid ikke tilsvarende antihypertensive effekt. Maksimaldose som ble undersøkt var 0,58 mg/kg (opptil 40 mg) en gang daglig. Bivirkningsprofilen hos pediatriske pasienter skiller seg ikke fra bivirkningsprofilen hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt enalapril absorberes raskt, med maksimal serumkonsentrasjon av enalapril innen 1 time. Ut fra gjenfunnet mengde i urin er absorpsjonsgraden av enalapril fra enalapriltabletter ca. 60 %. Absorpsjonen av oralt enalapril påvirkes ikke av føde i mage-tarmkanalen.

Etter absorpsjon hydrolyseres oralt enalapril raskt og i stor grad til enalaprilat, en potent ACE-hemmer. Maksimal serumkonsentrasjon av enalaprilat oppnås ca. 4 timer etter inntak av enalapriltabletter. Effektiv halveringstid for akkumulering av enalaprilat etter gjentatte doser oralt enalapril er 11 timer. Hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon ble «steady state» serumkonsentrasjoner av enalaprilat oppnådd etter 4 dagers behandling.

Distribusjon

Enaprilts binding til humane plasmaproteiner overstiger ikke 60 % innenfor terapeutisk relevant konsentrasjonsområde.

Biotransformasjon

Utenom omdannelsen til enalaprilat er det ingen holdepunkter for signifikant metabolisme av enalapril.

Eliminasjon

Enalaprilat utskilles hovedsakelig via nyrene. Hovedkomponentene i urin er enalaprilat, som tilsvarer ca. 40 % av dosen, og intakt enalapril (ca. 20 %).

Nedsatt nyrefunksjon

Eksposeringen for enalapril og enalaprilat øker hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 40-60 ml/min) var enalaprilats AUC ved «steady state» ca. dobbelt så høy som hos pasienter med normal nyrefunksjon etter administrasjon av 5 mg en gang daglig. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) økte AUC

ca. åtte ganger. Enalaprilats effektive halveringstid etter gjentatte doser enalaprilmaleat forlenges ved denne graden av nedsatt nyrefunksjon og tiden til «steady state» forlenges (se pkt. 4.2). Enalaprilat kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse. Dialyseclearance er 62 ml/min.

Barn og ungdom

En farmakokinetikkstudie med multiple doser ble utført med 40 hypertensive jenter og gutter i alderen 2 måneder til ≤ 16 år. Pasientene fikk 0,07 mg/kg til 0,14 mg/kg enalaprilmaleat daglig gitt oralt. Studien viste ingen store farmakokinetiske forskjeller av enalapril hos barn, sammenlignet med historiske data hos voksne. Ved økende alder indikerer dataene økt AUC for dose per kroppsvekt, men økt AUC er ikke observert for dose per kroppsoverflate. Ved steady-state var gjennomsnittlig effektiv halveringstid for akkumulering av enalapril 14 timer.

Amming

Etter en oral enkeltdose på 20 mg gitt til fem kvinner post partum, var den gjennomsnittlige maksimale melkekonsentrasjonen av enalapril 1,7 mikrog/l (variasjonsbredde fra 0,54 til 5,9 mikrog/l) 4 - 6 timer etter administrering av dosen. Den gjennomsnittlige maksimale melkekonsentrasjonen av enalaprilat var 1,7 mikrog/l (variasjonsbredde fra 1,2 til 2,3 mikrog/l), maksimalkonsentrasjonen inntraff på ulike tidspunkt i løpet av 24-timersperioden. Ved å bruke data for maksimal melkekonsentrasjon, vil det estimerte maksimalinntaket for et spedbarn som kun inntar brystmelk være omtrent 0,16 % av morens vektjusterte dose.

En kvinne som hadde inntatt 10 mg enalapril oralt daglig i 11 måneder hadde en maksimal melkekonsentrasjon av enalapril på 2 mikrog/l 4 timer etter en dose, og maksimal konsentrasjon av enalaprilat på 0,75 mikrog/l omtrent 9 timer etter inntak. Den totale mengden enalapril og enalaprilat målt i melk i løpet av 24-timersperioden var henholdsvis 1,44 mikrog/l og 0,63 mikrog/l i melk. Enalaprilat var ikke detekterbart i melk ($< 0,2$ mikrog/l) 4 timer etter en enkeltdose 5 mg enalapril hos en mor og 10 mg enalapril hos to mødre, konsentrasjonen av enalapril ble ikke målt.

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 reproduksjonstoksisitet indikerer at enalapril ikke påvirker fertilitet og reproduksjonsevne hos rotter, og ikke er teratogent. I en studie hvor hunnrotter ble dosert før parring og i drektighetsperioden, var det økt forekomst av dødsfall hos rotteavkom under diing. Substansen er vist å passere placenta og utskilles i morsmelk. Legemiddelgruppen ACE-hemmere er vist å være føtotoksiske (gir skader på fosteret og/eller fosterdød) når de gis i andre eller tredje trimester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumhydrogenkarbonat
Maisstivelse
Pregelatinisert maisstivelse
Magnesiumstearat
Laktosemonohydrat
Rødt jernoksid (E 172) - 10 mg og 20 mg tabletter
Gult jernoksid (E 172) - 20 mg tabletter

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Renitec 10 mg: Endoseblisterpakning: 49 tabletter, Aluminium blisterpakning 28 tabletter, 98 tabletter

Renitec 20 mg: Endoseblisterpakning: 49 tabletter, Aluminium blisterpakning: 28 tabletter, 98 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 7626

20 mg: 7019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10 mg: 06. februar 1991

20 mg: 29. juli 1985

Dato for siste fornyelse:

10 mg: 13. oktober 2010

20 mg: 13. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

02.09.2021