

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enalapril Krka 5 mg tabletter
Enalapril Krka 10 mg tabletter
Enalapril Krka 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

5 mg tablett:
Hver tablett inneholder 5 mg enalaprilmaleat.
10 mg tablett:
Hver tablett inneholder 10 mg enalaprilmaleat.
20 mg tablett:
Hver tablett inneholder 20 mg enalaprilmaleat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

5 mg tablett:
Hver tablett inneholder 129,80 mg laktosemonohydrat.
10 mg tablett:
Hver tablett inneholder 124,60 mg laktosemonohydrat.
20 mg tablett:
Hver tablett inneholder 117,80 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

5 mg tablett: Rund, hvit tablett med skråkanter og brytestrek på den ene siden. Tabletten kan deles i like doser.
10 mg tablett: Rund, rødbrun tablett med skråkanter og brytestrek på den ene siden. Tabletten har delestrek, men er ikke ment å skulle deles.
20 mg tablett: Rund, lys oransje tablett med skråkanter og brytestrek på den ene siden. Tabletten har delestrek, men er ikke ment å skulle deles.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av hypertensjon
- Behandling av symptomatisk hjertesvikt
- Forebygging av symptomatisk hjertesvikt hos pasienter med asymptomatisk venstresidig ventrikulær dysfunksjon (ejeksjonsfraksjon $\leq 35\%$) (se pkt. 5.1)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør tilpasses individuelt etter pasientprofil (se pkt. 4.4) og blodtrykksrespons.

Hypertensjon

Startdosen er 5 mg til maksimalt 20 mg, avhengig av graden av hypertensjon og pasientens tilstand (se under). Enalapril gis en gang daglig. Ved lett hypertensjon er anbefalt startdose 5 til 10 mg. Pasienter med kraftig aktivert renin-angiotensin-aldosteronsystem (f.eks. renovaskulær hypertensjon, salt-

og/eller volumdepleksjon, hjertedekompensasjon eller alvorlig hypertensjon) kan få et kraftig blodtrykksfall etter første dose. En startdose på 5 mg eller lavere anbefales til slike pasienter, og behandlingen bør innledes under medisinsk overvåking.

Tidligere behandling med høye doser diuretika kan gi volumdepleksjon og fare for hypotensjon ved oppstart av enalaprilbehandling. En startdose på 5 mg eller lavere anbefales til slike pasienter. Hvis mulig bør behandling med diuretika seponeres 2-3 dager før behandlingsstart med enalapril. Nyrefunksjon og serumkalium bør kontrolleres.

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

Hjertesvikt/asymptomatisk venstresidig ventrikulær dysfunksjon

Ved behandling av symptomatisk hjertesvikt brukes enalapril i tillegg til diuretika og, når relevant, digitalis eller betablokkere. Hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt eller asymptomatisk venstresidig ventrikulær dysfunksjon er startdose av enalapril 2,5 mg, som bør gis under tett medisinsk overvåking for å bestemme innledende effekt på blodtrykket. I fravær av eller etter effektiv behandling av symptomatisk hypotensjon etter innledende behandling med enalapril ved hjertesvikt, bør dosen gradvis økes til vanlig vedlikeholdsdose på 20 mg. Vedlikeholdsdosen gis som en enkeltdose eller fordelt på to doser, avhengig av hva pasienten tåler. Det anbefales at denne dosetitreringen foretas over en periode på 2-4 uker. Maksimaldosen er 40 mg daglig fordelt på to doser.

Foreslått dosetitrering av enalapril hos pasienter med hjertesvikt/asymptomatisk venstresidig ventrikulær dysfunksjon

Uke	Dose mg/døgn
Uke 1	Dag 1 til 3: 2,5 mg/døgn* i en enkeltdose Dag 4 til 7: 5 mg/døgn fordelt på to doser
Uke 2	10 mg/døgn i en enkeltdose eller fordelt på to doser
Uke 3 og 4	20 mg/døgn i en enkeltdose eller fordelt på to doser

*Det bør utvises spesiell forsiktighet hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon eller bruker diuretika (se pkt. 4.4).

Blodtrykk og nyrefunksjon bør kontrolleres nøye både før og under enalaprilbehandling (se pkt. 4.4), da hypotensjon og (sjeldnere) påfølgende nyresvikt er rapportert. Hos pasienter som behandles med diuretika, bør dosen hvis mulig reduseres før behandlingsstart med enalapril. Forekomst av hypotensjon etter første dose av enalapril betyr ikke at hypotensjon vil komme tilbake ved kronisk terapi med enalapril og utelukker ikke fortsatt bruk av legemidlet. Serumkalium og nyrefunksjon bør også kontrolleres.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Vanligvis bør intervallene mellom enalaprildosene forlenges og/eller dosen reduseres.

Kreatininclearance (KrCL) ml/min	Startdose mg/døgn
30 < KrCL < 80 ml/min	5-10 mg
10 < KrCL ≤ 30 ml/min	2,5 mg
KrCL ≤ 10 ml/min	2,5 mg på dialysedager*

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

Eldre pasienter

Dosen bør tilpasses den eldre pasientens nyrefunksjon (se pkt. 4.4, *Nedsatt nyrefunksjon*).

Pediatrisk populasjon

Erfaring fra bruk av enalapril hos hypertensive barn i kliniske studier er begrenset (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

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

Enalapril anbefales ikke til nyfødte og til barn med glomerulær filtrasjonshastighet < 30 ml/min/1,73 m², da det ikke foreligger noen data.

Administrasjonsmåte

Absorpsjonen av enalapril påvirkes ikke av mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. eller overfor andre ACE-hemmere.
- Angioødem i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hemmere.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Andre og tredje trimester av graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Enalapril Krka 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 sakubitril/valsartan. Enalapril Krka må ikke igangsettes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med sakubitril/valsartan (se også pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon ses sjelden hos hypertensive pasienter uten komplikasjoner. Hos hypertensive pasienter som får enalapril, er symptomatisk hypotensjon mer sannsynlig hvis pasienten har hatt volumdepleksjon, f.eks. ved diuretikabehandling, saltrestriksjon i kosten, dialyse, diaré eller oppkast (se pkt. 4.5 og 4.8). Symptomatisk hypotensjon er observert hos pasienter med hjertesvikt, med eller uten nedsatt nyrefunksjon. Dette er mest sannsynlig hos pasienter med mer alvorlige grader av hjertesvikt, kjennetegnet ved bruk av høye doser loop-diuretika, hyponatremi eller funksjonelt nedsatt nyrefunksjon. Hos disse pasientene bør behandlingen startes under medisinsk overvåking, og pasienten bør følges nøye når dosen av enalapril og/eller diuretika endres. Tilsvarende vurderinger kan gjelde pasienter med iskemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom, hvor kraftig blodtryksfall kan medføre hjerteinfarkt eller cerebrovaskulære komplikasjoner.

Ved hypotensjon bør pasienten plasseres i liggende stilling, og ved behov gis intravenøs infusjon av fysiologisk saltvann. En forbigående hypotensiv respons er ikke en kontraindikasjon for videre dosering, som vanligvis kan gis uten problemer når blodtrykket har økt etter volumekspansjon.

Hos noen pasienter med hjertesvikt, som har normalt eller lavt blodtrykk, kan enalapril gi ytterligere systemisk blodtrykkssenkning. Dette er en forventet effekt og vanligvis ikke en grunn til å seponere behandlingen. Hvis hypotensjonen blir symptomatisk, kan en dosereduksjon og/eller seponering av diuretika og/eller enalapril være nødvendig.

Dobbel blokkade 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 blokada av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokada 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.

Aorta- eller mitralklaffstenose/hypertrofisk kardiomyopati

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ved nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min) bør startdosen av enalapril tilpasses pasientens kreatininclearance (se pkt. 4.2) og fortsatt dosering tilpasses pasientens behandlingsrespons. Rutinemessig kontroll av kalium og kreatinin er en del av vanlig medisinsk behandling av disse pasientene.

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

Noen hypertensive pasienter uten åpenbar pre-eksisterende nyresykdom, har utviklet økninger i blodurea og kreatinin når enalapril er gitt samtidig med et diuretikum. Dosereduksjon av enalapril og/eller seponering av diuretikumet kan være nødvendig. Muligheten for underliggende nyrearteriestenose bør vurderes (se pkt. 4.4, *Renovaskulær hypertensjon*).

Renovaskulær hypertensjon

Det foreligger økt risiko for hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med ACE-hemmere. Det kan oppstå tap av nyrefunksjon med kun små endringer av serumkreatinin. Hos disse pasientene bør behandlingen innledes under tett medisinsk overvåking, med lave doser, forsiktig titrering og overvåking av nyrefunksjon.

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 forbundet med et syndrom som starter med kolestatisk gulsott eller hepatitt og utvikles til fulminant hepatisk nekrose og (iblant) død. Syndromets mekanisme er ukjent. Pasienter som får ACE-hemmere og utvikler gulsott eller kraftige økninger av leverenzzymer bør seponere behandlingen med ACE-hemmere og få egnet 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 som ikke har 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 noen få tilfeller ikke responderte på intensiv antibiotikabehandling. Dersom enalapril brukes hos slike pasienter anbefales regelmessig telling av hvite blodceller og pasientene bør instrueres om å rapportere infeksjonstegn.

Overfølsomhet/angioødem

Angioødem 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. I slike tilfeller skal enalapril seponeres umiddelbart og relevant overvåking innledes for å sikre fullstendig symptomfrihet før pasienten skrives ut. Selv i tilfeller hvor hevelse kun i tungen er involvert, uten respirasjonshemming, kan pasienten trenge langvarig observasjon, da behandling med antihistaminer og kortikosteroider ikke nødvendigvis er tilstrekkelig.

I svært sjeldne tilfeller er dødsfall rapportert som følge av angioødem som involverer larynksødem eller tungeødem. Det er sannsynlig at pasienter hvor tunge, glottis eller larynks er involvert får luftveisobstruksjon, spesielt de som har gjennomgått luftveiskirurgi. Når tunge, glottis eller larynks er involvert, er det fare for luftveisobstruksjon. Egnert behandling, som kan omfatte subkutan adrenalinoppløsning 1:1000 (0,3 til 0,5 ml) og/eller tiltak for å sikre frie luftveier, skal gis omgående.

Svarte pasienter som får ACE-hemmere er rapportert å ha en høyere insidens av angioødem enn hvite.

Pasienter som har hatt angioødem uavhengig av behandling med ACE-hemmer, kan ha økt risiko for angioødem når de får en ACE-hemmer (se også pkt. 4.3).

Samtidig bruk av ACE-hemmere med sakubitril/valsartan er kontraindisert som følge av økt risiko for angioødem. Behandling med sakubitril/valsartan må ikke igangsettes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med enalapril. Behandling med enalapril må ikke igangsettes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med sakubitril/valsartan (se også pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av ACE-hemmere med racekadotril, mTOR-hemmere (f. eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til økt risiko for angioødem (f. eks. hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) (se pkt. 4.5). Forsiktighet bør utvises ved oppstart med racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos pasienter som allerede bruker en ACE-hemmer.

Anafylaktoide reaksjoner ved desensibilisering for insektgift

Pasienter som får ACE-hemmere under desensibiliseringsbehandling med insektgift har i sjeldne tilfeller fått livstruende anafylaktoide reaksjoner. Disse reaksjonene ble unngått ved å seponere ACE-hemmerbehandlingen midlertidig før hver desensibilisering.

Anafylaktoide reaksjoner ved LDL-aferease

I sjeldne tilfeller har pasienter som får ACE-hemmere under "low-density" lipoprotein (LDL)-aferease med dekstransulfat fått livstruende anafylaktoide reaksjoner. Disse reaksjonene ble unngått ved å seponere ACE-hemmerbehandlingen midlertidig før hver aferease.

Hemodialysepasienter

Anafylaktoide reaksjoner er rapportert hos pasienter i dialyse med "high flux"-membraner (f.eks. AN 69) som samtidig behandles med en ACE-hemmer. Hos disse pasientene bør det overveies å bruke en annen type dialysemembran eller en annen type antihypertensiva.

Hypoglykemi

Diabetespasienter som behandles med orale antidiabetika eller insulin og starter med en ACE-hemmer, bør informeres om å være svært oppmerksom på hypoglykemi, spesielt den første måneden med kombinert bruk (se pkt. 4.5).

Hoste

Hoste er rapportert ved bruk av ACE-hemmere. Hosten er typisk uproduktiv, vedvarende og opphører ved seponering av behandlingen. ACE-hemmerindusert hoste bør vurderes som en mulig differensialdiagnose ved hoste.

Kirurgi/anestesi

Hos pasienter som gjennomgår større kirurgiske inngrep, eller under anestesi med legemidler som gir hypotensjon, blokkerer enalapril dannelsen av angiotensin II sekundært til kompensatorisk

reninfrisetting. Hypotensjon som vurderes forårsaket av denne mekanismen kan korrigeres ved volumekspansjon.

Hyperkalemi

ACE-hemmere kan føre til hyperkalemi ettersom de hemmer frigjøringen av aldosteron. Effekten er vanligvis ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Nyreinsuffisiens, forverring av nyrefunksjon, alder (> 70 år), diabetes mellitus, tilstøtende hendelser, spesielt dehydrering, akutt hjertedekompensering, metabolsk acidose og samtidig bruk av kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler forbundet med økninger i serumkalium (f.eks. heparin, trimetoprim eller trimetoprim/sulfametoksazol og spesielt aldosteronantagonister eller angiotensinreseptorblokkere) er risikofaktorer for utvikling av hyperkalemi. Bruk av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika eller kaliumholdige salterstatninger kan, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, medføre signifikant økning i serumkalium. Hyperkalemi kan gi alvorlige, av og til fatale arytmier. Kaliumsparende diuretika og angiotensinreseptorblokkere bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tar ACE-hemmere, og serumkalium og nyrefunksjon bør monitoreres (se pkt. 4.5).

Litium

Kombinasjon av litium og enalapril anbefales vanligvis ikke (se pkt. 4.5).

Laktose

Enalapril Krka inneholder 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”.

Pediatrisk populasjon

Det foreligger begrenset erfaring med effekt og sikkerhet hos hypertensive barn over 6 år, men ingen erfaring med andre indikasjoner. Begrensede farmakokinetikkdata er tilgjengelige for barn over 2 måneder (se også pkt. 4.2, 5.1 og 5.2). Enalapril anbefales ikke til barn ved andre indikasjoner enn hypertensjon.

Enalapril anbefales ikke til nyfødte og til barn med glomerulær filtrasjonshastighet < 30 ml/min/1,73 m², da det ikke foreligger noen data (se pkt. 4.2).

Graviditet

Behandling med ACE-hemmere skal ikke startes under graviditet. Hvis ikke fortsatt behandling med ACE-hemmer anses nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet oppdages skal behandling med ACE-hemmer avbrytes omgående, og alternativ behandling startes hvis aktuelt (se pkt. 4.3 og 4.6).

Etniske forskjeller

Som andre ACE-hemmere senker tydeligvis ikke enalapril blodtrykket like effektivt hos svarte mennesker som hos hvite, muligens på grunn av en høyere prevalens av lav-renintilfeller i den svarte hypertensive befolkningen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger

Selv om serumkalium vanligvis forblir innenfor normalnivåer, kan hyperkalemi forekomme hos enkelte pasienter som behandles med enalapril. Kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger kan gi signifikante økninger av serumkalium. Forsiktighet bør utvises når enalapril gis samtidig med andre midler som øker serumkalium, slik som trimetoprim og trimetoprim/sulfametoksazol, da trimetoprim

er kjent for å virke som et kaliumsparende diuretikum som amilorid. Kombinasjon av enalapril med ovennevnte legemidler anbefales derfor ikke. Dersom samtidig bruk er indisert pga. påvist hypokalemi, bør de brukes med forsiktighet og regelmessig kontroll av serumkalium (se pkt. 4.4).

Diuretika (tiazider og loop-diuretika)

Tidligere behandling med høye doser diuretika kan gi volumdepleksjon og fare for hypotensjon ved behandlingsstart med enalapril (se pkt. 4.4). De hypotensive effektene kan reduseres ved å seponere diuretikumet, ved å øke volum- eller saltinntaket eller ved å starte behandlingen med en lav enalapril dose.

Andre antihypertensiva

Samtidig bruk av disse legemidlene kan forsterke enalapriks hypotensive effekter. Samtidig bruk av nitroglyserin og andre nitrater, eller andre vasodilatorer, kan senke blodtrykket ytterligere.

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

Litium

Reversible økninger i serumkonsentrasjoner og toksisitet av litium er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan ytterligere øke litiumnivåene og øke risikoen for litiumtoksisitet med ACE-hemmere. Bruk av enalapril sammen med litium anbefales ikke, men hvis kombinasjonen viser seg nødvendig, bør serumnivåer av litium følges nøye (se pkt. 4.4).

Trisykliske antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Samtidig bruk av ACE-hemmere og visse anestesimidler, trisykliske antidepressiva eller antipsykotika kan gi ytterligere blodtrykksreduksjon (se pkt. 4.4).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID)

Kronisk bruk av NSAID kan redusere ACE-hemmeres antihypertensive effekt.

NSAIDs (inkludert COX-2 hemmere) og ACE-hemmere har en additiv effekt på økningen av serumkalium og kan medføre forverret nyrefunksjon. Disse effektene er vanligvis reversible. Akutt nyresvikt kan oppstå i sjeldne tilfeller, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (som hos eldre eller volumdepleterte pasienter, inkludert de som får diuretikabehandling). Pasienter bør være tilstrekkelig hydrerte, og monitorering av nyrefunksjon bør vurderes etter oppstart av samtidig behandling og deretter periodisk.

Gull

Nitritoide reaksjoner (symptomer omfatter ansiktsrødming, kvalme, oppkast og hypotensjon) er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter som samtidig behandles med gullinjeksjoner (natriumaurotiomalat) og ACE-hemmere, inkludert enalapril.

Legemidler som øker risikoen for angioødem

Sakubitril/valsartan

Samtidig bruk av ACE-hemmere med sakubitril/valsartan er kontraindisert, da dette øker risikoen for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Racekadotril, «mammalian Target of Rapamycin» (mTOR)-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin

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

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan redusere ACE-hemmeres antihypertensive effekt.

Antidiabetika

Epidemiologiske studier indikerer at samtidig bruk av ACE-hemmere og antidiabetika (insulin, orale hypoglykemiske midler) kan gi en økt blodsukkersenkende effekt med fare for hypoglykemi. Dette fenomenet synes å opptre hyppigere de første ukene med kombinert behandling og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Alkohol

Alkohol forsterker ACE-hemmeres hypotensive effekt.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Pasienter som samtidig tar trimetoprim/sulfametoksazol kan ha økt risiko for hyperkalemi (se pkt. 4.4).

Acetylsalisylsyre, trombolytika og betablokkere

Enalapril kan trygt brukes samtidig med acetylsalisylsyre (i kardiologiske doser), trombolytika og betablokkere.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan forekomme ved samtidig bruk av ACE-hemmere og ciklosporin. Monitorering av serumkalium anbefales.

Heparin

Hyperkalemi kan forekomme ved samtidig bruk av ACE-hemmere og heparin. Monitorering av serumkalium anbefales.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Epidemiologiske funn vedrørende risiko for teratogenitet etter eksponering for ACE-hemmere i første trimester av graviditet er ikke entydige, men en liten økning i risiko kan ikke utelukkes. Hvis ikke fortsatt behandling med ACE-hemmer anses nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet bytte til alternativ antihypertensiv behandling med etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet oppdages skal behandling med ACE-hemmer avbrytes omgående, og alternativ behandling startes hvis aktuelt.

Det er kjent at eksponering for ACE-hemmerbehandling i andre og tredje trimester gir human føtaltoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramniose, forsinket ossifikasjon av kraniet) og toksisitet hos nyfødte (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) (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.

Dersom eksponering for ACE-hemmer har funnet sted fra andre trimester av graviditet, anbefales ultralydundersøkelse av nyrefunksjonen og kraniet.

Nyfødte av mødre som har brukt ACE-hemmere bør observeres nøye for hypotensjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Begrensede farmakokinetiske data viser svært lave konsentrasjoner i brystmelk (se pkt. 5.2). Selv om disse konsentrasjonene virker klinisk irrelevante, er bruk av Enalapril KRKA ikke anbefalt ved amming av premature spedbarn og i de første ukene etter fødselen på grunn av den hypotetiske

risikoen for kardiovaskulære og renale effekter og fordi det ikke foreligger tilstrekkelig klinisk erfaring. Når det gjelder eldre spedbarn kan bruk av Enalapril KRKA ved amming vurderes dersom behandlingen er nødvendig for moren og barnet observeres for 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

Bivirkninger rapportert for enalapril omfatter:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			anemi (inkludert aplastisk og hemolytisk)	nøytropeni, redusert hemoglobin, redusert hematokrit, trombocytopeni, agranulocytose, benmargsdepresjon, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmune sykdommer		
<i>Endokrine sykdommer</i>						syndrom med uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetin gede sykdommer</i>			hypoglykemi (se pkt. 4.4)			
<i>Psykiatriske lidelser</i>		depresjon	forvirring, insomnia, nervøsitet,	drømmeforstyrrelser, søvnforstyrrelser		
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		hodepine, synkope, smaksforstyrrelser	somnolens, parestesi, vertigo			
<i>Øyesykdommer</i>	tåkesyn					
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>			tinnitus			

<i>Hjertesykdommer</i>		brystsmerter, rytme-forstyrrelser, angina pectoris, takykardi	palpitasjoner, hjerteinfarkt eller cerebrovaskulær hendelse*, muligens sekundært til uttalt hypotensjon hos høyrisikopasienter (se pkt. 4.4).			
<i>Karsykdommer</i>	svimmelhet	hypotensjon (inkludert ortostatisk hypotensjon)	rødming, ortostatisk hypotensjon	Raynaud's fenomen		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	hoste	dyspné	rhinorré, sår hals og heshet, bronkospasme/astma	lungeinfiltrater, rhinitt, allergisk alveolitt/eosinofil pneumoni		
<i>Gastro-intestinale sykdommer</i>	kvalme	diaré, abdominal-smerter,	ileus, pankreatitt, oppkast, dyspepsi, forstoppelse, anoreksi, mage-irritasjon, munntørrehet, magesår	stomatitt/aftøs ulcerasjon, glossitt	intestinalt angioødem	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				leversvikt, hepatocellulær eller kolestatisk hepatitt, hepatitt inkludert nekrose, kolestase (inkludert gulsott)		
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>		utslett, overfølsomhet /angioødem: angioødem i ansiktet, 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 ESR, eosinofili og leukocytose. utslett, fotosensibilisering eller andre dermatologiske manifestasjoner kan forekomme.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			muskelkramper			
Sykdommer i nyre- og urinveier			nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, proteinuri	oliguri		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			impotens	gynekomasti		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons stedet	asteni	fatigue	malaise, feber			
Undersøkelser		hyperkalemi, forhøyede verdier av serum-kreatinin	forhøyet serumurea, hyponatremi	forhøyede leverenzymer og serumbilirubin		

* Insidensgrad var sammenlignbar med den i placebo- og aktiv kontrollgruppene i kliniske studier.

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 via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Håndtering

Anbefalt behandling av overdosering er intravenøs infusjon av fysiologisk saltvann. Ved hypotensjon skal pasienten legges i sjokkstilling. Behandling med angiotensin II-infusjon og/eller intravenøse katekolaminer kan også vurderes, hvis tilgjengelig. Hvis inntaket nylig har funnet sted bør det iverksettes tiltak for å fjerne enalaprilmaleat (f.eks. oppkast, ventrikkelskylling, administrasjon av absorberende midler og natriumsulfat). Enalaprilat kan fjernes fra sirkulasjonen 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, ATC-kode: C09AA02

Virkningsmekanisme

Enalaprilmaleat er maleatsaltet av enalapril, et derivat av to aminosyrer, L-alanin og L-prolin. Angiotensin converting enzyme (ACE) er en peptidyl-dipeptidase 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 i plasma (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, men betydningen av dette for enalapriks terapeutiske effekter er ikke klarlagt.

Selv om mekanismen for enalapriks blodtrykkssenkning antas primært å være hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som spiller en stor rolle i reguleringen av blodtrykket, 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 pulsen øker signifikant.

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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 enalaprilmaleat 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 enalaprilbehandling forbundet med redusert perifer motstand og blodtrykk. Minuttvolumet økte mens hjerterefrekvensen 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 ventrikkelvolum, diastolisk og systolisk volum og bedret ejeksjonsfraksjon).

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie (SOLVD Prevention Trial) ble en populasjon med asymptomatisk venstresidig ventrikulær 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 % konfidensintervall: 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 % konfidensintervall: 9-30 %, p<0,001).

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie (SOLVD Treatment Trial) ble en populasjon med symptomatisk stuvningssvikt 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 % konfidensintervall: 5-26 %, p<0,0036). I placebogruppen var det 461 kardiovaskulære dødsfall sammenlignet med 399 i enalaprilgruppen (risikoreduksjon: 18 %, 95 % konfidensintervall: 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 % konfidensintervall: 6-35 %). Færre pasienter døde eller ble innlagt på sykehus pga. forverret hjertesvikt (736 i placebogruppen og 613 i enalaprilgruppen, risikoreduksjon 26 %, 95 % konfidensintervall: 18-34 %, p<0,0001). Totalt i SOLVD-studien reduserte enalapril risikoen for hjerteinfarkt med 23 % (95 % konfidensintervall: 11-34 %, p<0,001) og risikoen for sykehusinnleggelse pga. ustabil angina pectoris med 20 % (95 % konfidensintervall: 9-29 %, p<0,001) hos pasienter med venstresidig ventrikulær dysfunksjon.

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.

Pediatrisk populasjon

Erfaring med bruk hos hypertensive barn over 6 år er begrenset. I en klinisk studie med 110 hypertensive barn i alderen 6-16 år med kroppsvekt ≥ 20 kg og glomerulær filtrasjonshastighet > 30 ml/min/1,73 m², fikk pasienter som veide under 50 kg enten 0,625, 2,5 eller 20 mg enalapril daglig og pasienter som veide ≥ 50 kg fikk enten 1,25, 5 eller 40 mg enalapril daglig. Administrasjon av enalapril en gang daglig reduserte blodtrykkets minimumsverdi på en doseavhengig måte. Enalapriils doseavhengige antihypertensive effekt var lik i alle undergrupper (alder, Tannerstadium, kjønn, rase). De laveste undersøkte dosene, 0,625 mg og 1,25 mg, som tilsvarte gjennomsnittlig 0,02 mg/kg, en gang daglig syntes imidlertid ikke å gi stabil antihypertensiv effekt. Den høyeste

undersøkte dosen var 0,58 mg/kg (inntil 40 mg) en gang daglig. Bivirkningsprofilen hos barn er ikke forskjellig fra den som ses hos voksne pasienter.

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

Enaprilis 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 nyreinsuffisiens. Hos pasienter med lett til moderat nyreinsuffisiens (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 $\leq$ 30 ml/min) økte AUC ca åtte ganger. Enalaprilats effektive halveringstid etter gjentatte doser enalaprilmaleat forlenges ved denne graden av nyreinsuffisiens og tiden til "steady state" forlenges (se pkt. 4.2). Enalaprilat kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse. Dialyseclearance er 62 ml/min.

Pediatrisk populasjon

En farmakokinetikkstudie med gjentatt dosering ble utført med 40 gutter og jenter med hypertensjon i alderen 2 måneder til $\leq$ 16 år etter daglig oral administrasjon av 0,07-0,14 mg enalaprilmaleat per kg. Det var ingen store forskjeller i enalaprilats farmakokinetikk hos barn sammenlignet med historiske data for voksne. Resultatene indikerer en AUC-økning (normalisert til dose per kroppsvekt) med økende alder, men en AUC-økning ses ikke når data normaliseres med hensyn til kroppsoverflate. Ved "steady state" var gjennomsnittlig effektiv halveringstid for akkumulering av enalaprilat 14 timer.

Amning

Etter en oral enkeldose på 20 mg til fem kvinner som nettopp hadde født var gjennomsnittlig toppverdi for enalapril i melk 1,7 μ g/L (fra 0,54 til 5,9 μ g/L) ved tidspunktet 4-6 timer etter at dosen ble gitt. Gjennomsnittlig toppverdi for enalaprilat var 1,7 μ g/L (fra 1,2 til 2,3 μ g/L); topper oppstod ved ulike tidspunkt over 24-timers perioden. Ved bruk av data om toppverdien i melk vil estimert maksimalt inntak for en baby som utelukkende ammes være ca 0,16 % av den maternale vektjusterte dosen. En kvinne som hadde tatt 10 mg enalapril oralt daglig i 11 måneder hadde toppverdier for enalapril i melk på 2 μ g/L 4 timer etter en dose og toppverdier for enalaprilat på 0,75 μ g/L etter omtrent 9 timer etter dosen. Total mengde enalapril og enalaprilat målt i melk under 24-timers perioden var henholdsvis 1,44 μ g/L og 0,63 μ g/L. Enalaprilatverdier var udetekterbare ($< 0,2$ μ g/L) 4 timer etter en enkeldose på 5 mg enalapril hos en mor og på 10 mg hos to mødre; enalaprilnivåer ble ikke bestemt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. Studier av 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 rottevalper under diing. Substansen er vist å passere placenta og utskilles i morsmelk. Legemiddelgruppen ACE-hemmere er vist å være føtaltoksiske (gir skader på fosteret og/eller fosterdød) når de gis i andre eller tredje trimester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydrogenkarbonat

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Talkum

Magnesiumstearat

Tillegg 5 mg tabletter: hydroksypropylcellulose

Tillegg 10 mg tabletter: rødt jernoksid (E172)

Tillegg 20 mg tabletter: rødt jernoksid (E172) og gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10, 14 (20 mg tabletter), 20 (5 mg and 20 mg tabletter), 28, 30, 60, 98, 100, 100x1, 110 og 120 tabletter i en Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium blisterpakning.

Polyetylen (HDPE) plastbeholder med polypropylenlokk. Beholderen inneholder en 2 g silikagel tørremiddelkapsel: 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 04-3117

10 mg: 04-3118

20 mg: 04-3119

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.05.2005

Dato for siste fornyelse: 27.03.2008

10. OPPDATERINGSDATO

28.05.2025