

1. LEGEMIDLETS NAVN

Renitec Comp 20 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tablett inneholder 20 mg enalaprilmaleat og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver tablett inneholder 141 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Gul, rund, bølgekant rundt, merket med «MSD 718» på den ene siden og delestrek på den andre.

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 Indikasjon

Hypertensjon når monoterapi med ACE-hemmer ikke har gitt tilstrekkelig effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er en tablett daglig.

Behandlingen bør startes med enalaprilmaleat 20 mg/hydroklortiazid 6 mg. Renitec Comp kan forsøkes dersom tilstrekkelig respons uteblir.

Diuretikabehandlede pasienter

Symptomatisk hypotensjon kan oppstå etter at behandling med enalaprilmaleat 20 mg/hydroklortiazid 6 mg startes. Dette skjer oftere hos pasienter som er volum- og/eller saltdepleterte på grunn av tidligere diuretikabehandling. Diuretikumet bør derfor seponeres 2-3 dager før behandlingsstart med enalaprilmaleat 20 mg/hydroklortiazid 6 mg (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Siden startdosen med enalapril hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 30 og 80 ml/min) er 5 - 10 mg, anbefales ikke Renitec Comp som startbehandling hos disse (se pkt. 4.4). Renitec Comp er kontraindisert hos pasienter med kreatininclearance 30 ml/min eller mindre.

Pediatrisk populasjon

Anbefales ikke brukt hos barn under 18 år, på grunn av manglende informasjon om sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor ett av virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/min),
- anuri,
- angionevrotisk ødem i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hemmer,
- arvelig eller idiopatisk angioødem,
- overfølsomhet overfor sulfonamid-deriverte legemidler,
- andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6),
- alvorlig nedsatt leverfunksjon,
- samtidig bruk av Renitec Comp 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 Comp 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

Enalaprilmaleat - hydroklortiazid

Hypotensjon og væske/elektrolyttforstyrrelser

Symptomatisk hypotensjon ses sjelden hos pasienter med ukomplisert hypertensjon. Hos hypertensive pasienter som får Renitec Comp, er symptomatisk hypotensjon mer sannsynlig hos volumdepleterte pasienter, grunnet diuretikabehandling, saltrestriksjon i kosten, dialyse, diaré eller oppkast (se pkt. 4.5 og 4.8). Jevnlige kontroller av serumelektrolytter bør foretas hos slike pasienter. Pasienter med iskemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom bør holdes under nøye observasjon siden kraftig blodtrykksfall hos disse pasientene kan resultere i hjerteinfarkt eller cerebrovaskulært insult. Hos hypertensive pasienter med hjertesvikt, med eller uten samtidig nedsatt nyrefunksjon, er symptomatisk hypotensjon observert.

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.

Nedsatt nyrefunksjon

Renitec Comp bør ikke gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min eller > 30 ml/min) med mindre titrering av enalapril har vist at det er behov for de dosene som inngår i kombinasjonen (se pkt. 4.2).

Enkelte hypertensive pasienter, uten åpenbar pre-eksisterende nyresykdom, har utviklet økt mengde blodurea og kreatinin når enalapril er gitt samtidig med et diuretikum (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler, Enalaprilmaleat, Nedsatt nyrefunksjon og Hydroklortiazid, Nedsatt nyrefunksjon). Dersom dette skjer under behandling med Renitec Comp må behandlingen seponeres. Denne situasjonen kan skyldes underliggende nyrearteriestenose (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler, Renovaskulær hypertensjon).

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 blokkade 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 blokkade 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.

Hyperkalemi

Kombinasjonen enalapril og et lavdose diuretikum kan ikke utelukke muligheten for hyperkalemi (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler, Enalaprilmaleat, Hyperkalemi).

Litium

Bruk av litium samtidig med enalapril og diuretika er vanligvis ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

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

Enalaprilmaleat

Aortastenose/hypertrofisk kardiomyopati

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

Nedsatt nyrefunksjon

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 (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler, Enalaprilmaleat – hydroklortiazid, Nedsatt nyrefunksjon og Hydroklortiazid, Nedsatt nyrefunksjon).

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 og overvåkning av nyrefunksjonen.

Nyretransplantasjon

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

Hemodialyse

Bruk av enalapril er ikke indisert for pasienter med nyresvikt som krever dialyse. 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.

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 (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler, Hydroklortiazid, Leversykdom).

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.

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).

Hypoglykemi

Diabetespasienter som behandles med orale antidiabetika eller insulin skal informeres om at de bør være svært oppmerksom for hypoglykemi når de starter behandling med en ACE-hemmer. Dette gjelder spesielt den første måneden med behandling (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler, Hydroklortiazid, Metabolske og endokrine effekter og pkt. 4.5).

Overfølsomhet/angionevrotisk ødem

Angionevrotisk ødem i ansikt, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynks er rapportert hos pasienter behandlet med ACE-hemmere, inkludert enalaprilmaleat. Dette kan forekomme når som helst under behandling. Ved slike tilfeller skal Renitec Comp 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 hvite, men det ser ut til at svarte har en økt risiko for angioødem generelt.

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 Comp. Behandling med Renitec Comp 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.

Hoste

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

Kirurgi/anestesi

Enalapril blokkerer dannelsen av angiotensin II og nedsetter derfor evnen til å kompensere via renin-angiotensinsystemet hos pasienter som gjennomgår større kirurgiske inngrep eller ved anestesi med midler som gir hypotensjon (se pkt. 4.5).

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 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 (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.

Hydroklortiazid

Nedsatt nyrefunksjon

Tiazider kan være uegnet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og er ineffektive ved kreatininclearance 30 ml/min eller mindre (dvs. moderat/alvorlig nedsatt nyrefunksjon) (se pkt. 4.2 og 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler, Enalaprilmaleat – hydroklortiazid, Nedsatt nyrefunksjon og Enalaprilmaleat, Nedsatt nyrefunksjon).

Lever sykdom

Tiazider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, da selv små forandringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse leverkoma (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler, Enalaprilmaleat, Leversvikt).

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidbehandling kan gi nedsatt glukosetoleranse. Dosejustering av antidiabetika, inkludert insulin, kan være nødvendig (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler, Enalaprilmaleat, Hyperglykemi).

Tiazidbehandling kan gi en økning i kolesterol- og triglyseridnivåene. Ved dosen på 12,5 mg hydroklortiazid, er det derimot rapportert minimal eller ingen effekt. Det er heller ikke i kliniske studier vist klinisk signifikant effekt på glukose, kolesterol, triglyserider, natrium, magnesium eller kalium ved en dose på 6 mg hydroklortiazid.

Tiazidbehandling er forbundet med utvikling av hyperurikemi og/eller urinsyregikt hos noen pasienter. Effekten på hyperurikemi ser ut til å være doseavhengig, og er ikke klinisk signifikant ved en dose på 6 mg hydroklortiazid. Imidlertid kan enalapril øke urinutskillelsen av urinsyre og derved minske den hyperurikemiske effekt av hydroklortiazid.

Som hos enhver pasient som får diuretikabehandling, bør jevnlig målinger av serumelektrolytter gjennomføres.

Tiazider (inkludert hydroklortiazid) kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Faresignaler på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er xerostomi, tørste, svakhet, letargi, somnolens, rastløshet, muskelsmerter eller –kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser, som kvalme og oppkast.

Selv om hypokalemi kan utvikles ved bruk av tiazid-diuretika, kan samtidig behandling med enalapril redusere den diuretikainduerte hypokalemien. Risiko for hypokalemi er størst hos pasienter med levercirrhose, hos pasienter som opplever rask diurese, hos pasienter med utilstrekkelig oralt elektrolyttinntak og hos pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH (se pkt. 4.5).

I varmt vær kan hyponatremi inntreffe hos pasienter med ødemer. Klormangel er generelt mild og krever vanligvis ikke behandling.

Tiazider kan redusere kalsiumutskillelsen i urinen og forårsake en intermitterende og svak økning av serumkalsium uten at det foreligger en kjent forstyrrelse i kalsiummetabolismen. Markert hyperkalsemi kan tyde på latent hyperparathyroidisme. Tiazider bør seponeres før undersøkelse av parathyroideafunksjonen.

Det er sett at tiazider kan øke magnesiumutskillelse i urinen, og føre til hypomagnesemi.

Øyesykdommer

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær trangvinkelglaukom:

Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende reduksjon i synsskarphet eller okulær smerte, og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør Renitec Comp seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Dopingtest

Hydroklortiazid som finnes i dette legemidlet kan gi positivt testresultat på en dopingtest.

Overfølsomhet

Hos pasienter som får tiazider kan sensitivitetsreaksjoner oppstå med eller uten tidligere allergi eller bronkialastma. Forverring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved bruk av tiazider.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier basert på det danske nasjonale krefregisteret er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom) hos pasienter med økende kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ). Fotosensibiliserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og umiddelbart ta kontakt med lege ved mistenkelige hudforandringer. Mulige forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV-stråling, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig

beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenkelige hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Enalaprilmaleat – hydroklortiazid

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokkade 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).

Andre blodtrykkssenkende midler

Samtidig bruk med andre blodtrykkssenkende midler kan øke de hypotensive effektene av enalapril og hydroklortiazid. Samtidig bruk av nitroglyserin og andre nitrater, eller andre vasodilatorer, kan redusere 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 Renitec Comp sammen med litium anbefales ikke, men om kombinasjonen viser seg å være nødvendig, bør litiumnivået i serum følges nøye (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-reseptorantagonister 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.

Enalaprilmaleat

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).

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 Comp. Kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger kan gi signifikant økning i serumkalium. Forsiktighet bør også utvises når Renitec Comp 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 Comp 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 hypertensjon ved oppstart av enalaprilbehandling (se pkt. 4.2 og 4.4). De hypotensive effektene kan reduseres dersom diuretikabehandlingen seponeres eller ved å øke væske- eller saltinntaket.

Trisykliske antidepressiva/antipsykotika/anestetika

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

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan redusere den antihypertensive effekten av ACE-hemmere (se pkt. 4.5).

Antidiabetika

Epidemiologiske studier viser 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 (se pkt. 4.5).

Acetylsalisylsyre, trombolytika og β -blokkere

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

Gull

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

Hydroklortiazid

Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler

Tiazider kan øke følsomheten overfor tubocurarin.

Alkohol, barbiturater eller opioid analgetika

Potensering av ortostatisk hypotensjon kan oppstå (se pkt. 4.5).

Antidiabetika (orale legemidler og insulin)

Dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan være nødvendig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Kolestyramin og kolestipolresiner

Redusert absorpsjon av hydroklortiazid ved tilstedeværelse av anionbytteresiner. Enkeldoser av enten kolestyramin eller kolestipolresiner binder hydroklortiazid og reduserer absorpsjonen fra gastrointestinaltrakten med opptil henholdsvis 85 % og 43 %.

Økt QT-intervall (f.eks. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)
Økt risiko for torsades de pointes.

Digitalisglykosider

Hypokalemi kan sensitisere eller forsterke hjerteresponsen på de toksiske digitaliseffektene (f.eks. økt ventrikelirritasjon).

Kortikosteroider, ACTH

Intensivert elektrolyttmangel, spesielt hypokalemi.

Kaliuretiske legemidler (f.eks. furosemid), karbenoksolon eller laksantiamisbruk

Hydroklortiazid kan øke kalium- og/eller magnesiumtap.

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin)

Effekten av pressoraminer kan reduseres (se pkt. 4.5).

Cytostatika (f.eks. cyklofosamid, metotreksat)

Tiazider kan redusere nyreutskillelsen av cytotoxiske legemidler og potensere deres myelosuppressive effekter.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

ACE-hemmere:

Bruk av ACE-hemmere 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 entydig, 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).

Hydroklortiazid:

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid går over placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjon og medføre ikterus, elektrolyttubalanse og trombocytopeni hos fostre og nyfødte.

På grunn av risikoen for redusert plasmavolum og hypoperfusjon av placenta, bør ikke hydroklortiazid brukes ved svangerskapsødem, svangerskaphypertensjon eller preeklampsi, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid bør ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Amming

Enalapril:

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 Renitec Comp anbefalt ved amming av for tidlig fødte spedbarn og under de første få ukene etter fødselen på grunn av hypotetisk risiko for kardiovaskulære og renale effekter, og på grunn av manglende klinisk erfaring. I tilfeller med eldre spedbarn kan bruk av Renitec Comp hos ammende mødre vurderes, hvis denne behandlingen er nødvendig for moren, og barnet observeres med tanke på bivirkninger.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utskilles i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker intens diurese kan forstyrre melkeproduksjonen. Bruk av Renitec Comp under amming anbefales ikke. Dersom Renitec Comp brukes under amming, må dosene holdes så lave som mulig.

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 (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Renitec Comp er vanligvis godt tolerert. I kliniske studier har bivirkningene vanligvis vært milde og forbigående, og har i de fleste tilfeller ikke krevet avbrudd i behandlingen.

De mest vanlige bivirkningene rapportert i kliniske studier med Renitec Comp er hodepine og hoste.

Følgende bivirkninger er rapportert for Renitec Comp, enalapril alene eller hydroklortiazid alene, enten i kliniske studier eller etter markedsføring:

Tabell 1. Bivirkninger som er rapportert for Renitec Comp

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)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)						Ikke-melanom hudkreft (basalcelle-karsinom og plateepitel-karsinom)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi (inkludert aplastisk og hemolytisk)	Nøytropeni, redusert hemoglobin, redusert hematokrit, trombocytopeni, agranulocytose, benmargs-depresjon, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmune sykdommer		
Endokrine sykdommer						Syndrom med uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Hypokalemi, økt kolesterol, økte triglyserider, hyperurikemi	Hypoglykemi (se pkt. 4.4), hypomagnesemi, urinsyregikt**	Hyperglykemi	Hyperkalsemi (se pkt. 4.4)	
Nevrologiske sykdommer/ Psykiatriske lidelser		Hodepine, depresjon, synkope, smaksforandring	Forvirring, somnolens, insomnia, nervøsitet, parestesier, vertigo, nedsatt libido**	Uvanlige drømmer, søvnforstyrrelser, parese (som skyldes hypokalemi)		
Øye-sykdommer	Tåkesyn					Koroidal effusjon
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus			

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)
Hjerte- og kar-sykdommer	Svimmelhet	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon, rytme-forstyrrelser, angina pectoris, takykardi	Flushing, palpitasjoner, hjerteinfarkt eller cerebralt insult*, mulig sekundær til betydelig hypotensjon hos høyrisikopasienter (se pkt. 4.4)	Raynaud's fenomen		
Sykdommer i respirasjonso rganer, thorax og mediastinum	Hoste	Dyspné	Rhinorré, sår hals og heshet, bronkospasme/ astma	Lungeinfiltrater, respiratorisk distress (inkludert pneumonitt og lungeødem), rhinitt, allergisk alveolitt/ eosinofil pneumoni	Akutt respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)	
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme	Diaré, abdominal-smerter	Ileus, pankreatitt, oppkast, dyspepsi, konstipasjon, anoreksi, mageirritasjon, munntørrhet, magesår, flatulens**	Stomatitt/aftøse ulcerasjoner, glossitt	Intestinalt angioødem	
Sykdommer i lever og galleveier				Leversvikt, levernekrose (kan være fatal), hepatitt – enten hepatocellulær eller kolestatisk, gulsott, kolecystitt (særlig hos pasienter med pre-eksisterende gallestenslidelser)		

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)
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>		Utslett (eksamtem), hyper-sensitivitet/ angionevrotisk ødem: angionevrotisk ødem i 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, purpura, kutan lupus erytematosus, erythrodermi, pemfigus		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, fotosensibilisering eller andre dermatologiske manifestasjoner kan forekomme.
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Muskel-kramper***	Artralgi**			
<i>Sykdommer i nyre- og urinveier</i>			Nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, proteinuri	Oliguri, interstitiell nefritt		
<i>Lidelser i kjønns-organer og bryst-sykdommer</i>			Impotens	Gynekomasti		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Asteni	Brystsmerter, fatigue	Malaise, feber			
<i>Under-søkelser</i>		Hyperkalemi, forhøyede verdier av serum-kreatinin	Forhøyet serumurea, hyponatremi	Forhøyede leverenzymmer og serumbilirubin		

- * Forekomsten var sammenlignbar for placebo- og aktiv kontrollgruppen i de kliniske studiene.
- ** Kun sett ved hydroklortiaziddoser på 12,5 mg og 25 mg, som i Renitec Comp.
- *** Hyppigheten av muskelkramper som vanlig refererer til hydroklortiaziddoser på 12,5 mg og 25 mg, som i Renitec Comp, mens hyppigheten er mindre vanlig for hydroklortiaziddoser på 6 mg.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelige data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig for behandling av overdosering med Renitec Comp. Behandles symptomatisk og støttende. Behandlingen med Renitec Comp seponeres og pasienten observeres nøye. Foreslåtte tiltak inkluderer fremkalling av brekninger, administrering av aktivert kull og administrering av et laksativ ved nylig inntatt dose, og korreksjon av dehydrering, elektrolyttforstyrrelser og hypotensjon ved etablerte prosedyrer.

Enalaprilmaleat

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 assosiert 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 sirkulasjonen ved hemodialyse (se pkt. 4.4). Pacemakerbehandling er indisert ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatininkonsentrasjoner bør kontrolleres kontinuerlig.).

Hydroklortiazid

De mest vanlige tegn og symptomer observert er de som skyldes elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering pga. for høy diurese. Hvis digitalis også er administrert, kan hypokalemi forsterke hjertearytmier.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ACE-hemmere (ACE: Angiotensin converting enzyme) og diuretika.
ATC-kode: C09B A02.

Renitec Comp (enalaprilmaleat og hydroklortiazid) er en formulering med en angiotensin konverterende enzym-hemmer (enalaprilmaleat) og et diuretikum (hydroklortiazid) som er effektivt i behandlingen av hypertensjon. 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 i plasma (på grunn av opphør av negativ feedback på reninfrisetting) og redusert aldosteronutskillelse. Hydroklortiazid er et diuretikum og antihypertensivum som øker plasma-renin-aktiviteten. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til tiazider er ukjent. Hydroklortiazid påvirker vanligvis ikke normalt blodtrykk.

Renitec Comp har antihypertensive og diuretiske aktiviteter. Enalaprilmaleat og hydroklortiazid er brukt alene og i kombinasjon til behandling av hypertensjon. Selv om 6 mg hydroklortiazid alene ikke gir klinisk signifikant antihypertensiv effekt sammenlignet med placebo, oppnås en klinisk synergisk effekt på blodtrykket når 6 mg hydroklortiazid kombineres med enalapril. Effekten på blodtrykksreduksjonen er signifikant større enn det som sees ved enalapril alene. I tillegg, vedvarte den antihypertensive effekten av Renitec Comp i minst 24 timer.

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 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 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 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.

Antihypertensiv behandling med enalapril fører til en signifikant regresjon av venstre ventrikkel hypertrofi med opprettholdelse av venstre ventrikkels systoliske ytelse.

Effekten av den faste kombinasjonen enalapril og hydroklortiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøkt.

Dobbel blokkade

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.

Ikke-melanom hudkreft

Basert på tilgjengelige data fra epidemiologiske studier, er det sett en dose-avhengig sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av plateepitelkarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23 - 1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68 - 4,31) SCC. Det ble sett et klart kumulativt dose-respons-forhold både for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en «risk-set sampling» strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7 - 2,6), økende til OR på 3,9 (3,0 - 4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7 - 10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt enalaprilmaleat 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 3 - 4 timer etter inntak av enalapriltabletter. Hovedkomponentene i urin er enalaprilat, som tilsvarer 40 % av dosen, og intakt enalapril. Utenom omdannelsen til enalaprilat er det ingen holdepunkter for signifikant metabolisme av enalapril. Konsentrasjonsprofilen til enalapril i serum viser en forlenget terminal fase, tilsynelatende assosiert med binding til ACE. Hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon ble «steady state» serumkonsentrasjoner av enalaprilat oppnådd etter 4 dagers behandling. Graden av absorpsjon og hydrolyse av enalapril er lik for de ulike dosene innen anbefalt doseringsområde.

Hydroklortiazid: Diuretisk effekt innen 2 timer. Maksimal effekt oppnås etter 4 timer. Klinisk adekvat diuretisk effekt vedvarer i 6 - 12 timer.

Distribusjon

Innenfor konsentrasjonsområdet som er terapeutisk relevant hos menneske, overstiger ikke binding av enalaprilat til plasmaproteiner 60 %.

Biotransformasjon

Utenom omdannelsen til enalaprilat er det ingen holdepunkter for signifikant metabolisme av enalapril. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men utskilles raskt i urin.

Eliminasjon

Enalaprilat utskilles hovedsakelig via nyrene. Hovedkomponentene i urin er enalaprilat, som tilsvarer ca. 40 % av dosen, og intakt enalapril (ca. 20 %). Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men utskilles raskt uforandret i urin. Minst 61 % av oral dose utskilles uforandret innen 24 timer.

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 $\leq$ 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.

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 respektivt 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 reproduksjonstoksitet 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.

Hydroklortiazid passerer placenta, men ikke blod-hjerne-barrieren.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumhydrogenkarbonat
Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Pregelatinisert stivelse
Magnesiumstearat

Fargestoff: Gult jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium blisterpakning som inneholder 28 tabletter eller 98 tabletter.

Aluminium endoseblisterpakning som inneholder 49 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

94-3238

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. desember 1995

Dato for siste fornyelse: 5. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

27.06.2022