

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Renitec Comp 20 mg/12,5 mg, tabletter.
Renitec Comp Mite 20 mg/6 mg, tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Renitec Comp: Enalaprilmaleat 20 mg og hydroklortiazid 12,5 mg.
Renitec Comp Mite: Enalaprilmaleat 20 mg og hydroklortiazid 6,0 mg.

Hjelpestoffer:

Inneholder laktosemonohydrat. For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Renitec Comp: Tabletten har delestrek.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Essensiell hypertensjon

Vanlig dosering er 1 tablett daglig. Behandlingen bør startes med Renitec Comp Mite. Renitec Comp kan forsøkes dersom tilstrekkelig respons uteblir.

Diuretikabehandlede pasienter

Kan være volum- og/eller saltdepleterte og kan utvikle symptomgivende hypotensjon i forbindelse med behandlingsstart. Diuretikumet bør derfor seponeres 2-3 dager før behandlingsstart.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Tiazider kan være uegnet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og er ineffektive ved kreatininclearance 30 ml/min eller mindre. Hos pasienter med kreatininclearance mellom 30 og 80 ml/min brukes preparatet først etter titrering med monoterapi. Anbefalt initialdose av enalapril for slike pasienter er 5-10 mg.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overømfintlighet overfor innholdsstoffene i preparatet eller overfor andre sulfonamid-deriverte legemidler.
- Angioneurotisk ødem i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hemmer.
- Arvelig og idiopatisk angioødem.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig nyre- og leversvikt, hyponatremi, hyperkalsemi, behandlingsrefraktær hypokalemi.
- Addisons sykdom og symptomatisk hyperurikemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Symptomgivende hypotensjon og væske/elektrolyttforstyrrelser

Som ved all antihypertensiv terapi kan symptomatisk hypotensjon oppstå hos noen pasienter. Pasienter bør observeres for kliniske tegn på væske/elektrolyttforstyrrelser. Hypotensjon oppstår fortrinnsvis hos volum- og /eller saltdepleterte pasienter (grunnet diuretikabehandling, saltrestriksjon i dietten, dialyse, brekninger, diaré). Jevnlige kontroller av serumelektrolytter bør foretas hos slike pasienter. Pasienter med ischemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom bør holdes under nøye observasjon. Kraftig blodtrykksfall kan hos disse pasientene resultere i hjerteinfarkt eller cerebrovaskulært insult. Dersom hypotensjon oppstår, legges pasienten ned, og om nødvendig gis infusjon av fysiologisk saltvann. En forbigående hypotensjon er vanligvis ikke en kontraindikasjon for fortsatt behandling. Etter at plasmavolum og blodtrykk er korrigert kan behandlingen fortsettes med redusert dose, eller en av komponentene administreres alene.

Aortastenose/Hypertrofisk kardiomyopati

Som for alle vasodilatorer, bør ACE-hemmere gis med forsiktighet til pasienter hvor passasjen fra venstre ventrikel er obstruert.

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). Renitec Comp/Renitec Comp Mite bør ikke gis til pasienter med kreatininclearance < 80 ml/min med mindre titrering har vist at det er behov for de doser som inngår i kombinasjonen. Noen hypertensive pasienter uten åpenbar preeksisterende nyresykdom har utviklet vanligvis små og forbigående økninger av blodurinstoff og serumkreatinin når enalapril har blitt gitt samtidig med et diuretikum. Dersom dette skjer under terapi med Renitec Comp/Renitec Comp Mite må behandlingen avsluttes. Behandlingen kan senere gjenopptas med redusert dosering eller med enalapril eller hydroklortiazid gitt alene. Hos noen pasienter med nyrearteriestenose er økt blodurinstoff og serumkreatinin observert med ACE-hemmere. Økningene er vanligvis reversible etter seponering.

Leversykdom

Tiazider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressive leversykdommer, da selv små forandringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse leverkoma.

Kirurgi/anestesi

Da enalaprilat kan blokkere angiotensin II-dannelsen sekundært til kompensatorisk reninfrigjøring, kan det oppstå hypotensjon under større kirurgiske inngrep eller ved anestesi med midler som gir blodtrykkssenking. Kan korrigeres ved økning av plasmavolumet.

Metabolske og endokrine effekter

Tiazidterapi kan gi nedsatt glukosetoleranse. Dosejustering av antidiabetika, inkludert insulin, kan være nødvendig. Tiazidbehandling kan redusere kalsiumutskillelsen i urinen og forårsake en intermitterende og svak økning av serum kalsium. Markert hyperkalsemi kan tyde på skjult hyperparathyroidisme. Tiazider bør seponeres før undersøkelse av parathyroideafunksjonen. Tiazidbehandling kan utløse hyperurikemi og/eller urinsyregikt hos noen pasienter. Imidlertid kan enalapril øke urinutskillelsen av urinsyre og derved motvirke den hyperurikemiske effekt av hydroklortiazid. Hyperurikemisk effekt er ikke sett ved hydroklortiazid 6 mg.

Angioneurotisk ødem

Angioneurotisk ødem med hevelse i ansikt, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynks er rapportert (sjelden), og kan forekomme når som helst i løpet av behandlingen. Krever øyeblikkelig seponering og nøye observasjon av pasienten til hevelsen forsvinner. Selv i tilfeller der tungen er opphovnet uten at respirasjonen er påvirket, kan pasienten ha behov for forlenget observasjon fordi 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 sannsynlig oppleve luftveisobstruksjon.

Dette gjelder særlig pasienter som tidligere har gjennomgått luftveiskirurgi. Ved affeksjon av tunge, glottis eller larynks som sannsynliggjør luftveisobstruksjon, kreves umiddelbart akutt medisinsk behandling, som adrenalin. Pasienter som tidligere, uavhengig av behandling med ACE-hemmere, har opplevd angioødem, kan ha økt risiko for angioødem når de tar ACE-hemmere (se pkt. 4.3).

Overfølsomhet, desensibilisering

Hos pasienter som behandles med tiazider kan overfølsomhetsreaksjoner oppstå, med eller uten allergi eller bronkialastma i anamnesen. Eksaserbasjon eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved tiazidbruk. I forbindelse med desensibilisering med insektgift har det sjelden forekommet livstruende anafylaktoide reaksjoner hos pasienter som samtidig behandles med ACE-hemmere. De samme pasientene unngikk reaksjoner hvis ACE-hemmeren ble midlertidig seponert før desensibilisering; ved feilaktig reinstitusjon av ACE-hemmer under desensibilisering vendte reaksjonen tilbake.

Hemodialysepasienter

Renitec Comp/Renitec Comp Mite er ikke indisert hos pasienter som må hemodialyseres pga. nyresvikt (se pkt. 4.2). Anafylaktoide reaksjoner er sett hos pasienter som ble dialysert med "high flux"-membraner (f.eks. AN 69®) og samtidig behandlet med ACE-hemmer. Hos disse pasienter bør en annen type dialysemembran eller en annen gruppe antihypertensiva overveies.

Anafylaktoide reaksjoner ved LDL-afere

Det har sjelden oppstått livstruende anafylaktoide reaksjoner hos pasienter som gjennomgår LDL-afere med dekstransulfat, som samtidig behandles med ACE-hemmer. Dette kan unngås ved å seponere ACE-hemmer-behandlingen før hver afere.

Hyperkalemi

Risikofaktorer for utvikling av hyperkalemi omfatter nyreinsuffisiens, diabetes mellitus, samtidig bruk av kaliumsparende diuretika (for eksempel spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger.

Bruk av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika eller kaliumholdige salterstatninger, særlig til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kan føre til signifikant økning i serumkalium. Hyperkalemi kan forårsake alvorlige, av og til fatale arytmier.

Dersom samtidig bruk av Renitec Comp/ Renitec Comp Mite og noen av stoffene nevnt ovenfor anses som nødvendig, må de brukes med forsiktighet og med hyppig kontroll av serumkalium.

Hoste

Hoste er rapportert ved bruk ACE-hemmere. Hosten er karakteristisk sett uproduktiv, vedvarende og opphører ved avsluttet behandling. ACE-hemmer-indusert hoste må tas i betraktning ved differensialdiagnostisering av hoste.

Barn

Sikkerhet og effekt hos barn er ikke klarlagt.

Graviditet

Behandling med ACE-hemmere bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere anses 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 (se pkt. 4.3 og 4.6).

Laktoseintoleranse

Renitec comp inneholder 141 mg laktosemonohydrat. Renitec comp mite inneholder 148 mg laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Serum kalium

Enalapril svekker diuretikainduisert kaliumtap. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til signifikant økning av serumkalium, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dersom samtidig behandling med Renitec Comp/Renitec Comp Mite og noen av disse legemidlene anses som nødvendig, må de brukes med forsiktighet og med hyppig kontroll av serumkalium.

Litium

Diuretika og ACE-hemmere reduserer renal clearance av litium, og tilfører en høy risiko for litiumtoksisitet. Samtidig bruk er ikke anbefalt.

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 begynnelsen av behandlingen, samt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2- (COX-2) hemmere)

NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2- (COX-2) hemmere, kan redusere effekten av diuretika og andre antihypertensive legemidler. Derfor kan den antihypertensive effekten av angiotensin II-antagonister eller ACE-hemmere svekkes av NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2- (COX-2) hemmere.

Hos noen pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f. eks. eldre pasienter eller pasienter som er volumdepleterte inkludert pasienter som får diuretikabehandling) kan samtidig bruk av NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2- (COX-2) hemmere, og angiotensin II-antagonister eller ACE-hemmere resultere i skade av nyrefunksjonen inkludert mulig akutt nyresvikt. Disse effektene er vanligvis reversible. Derfor må kombinasjonen brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Allopurinol

Samtidig bruk av ACE-hemmer og allopurinol gir økt risiko for leukopeni.

Ciklosporin

Samtidig bruk av ACE-hemmer og ciklosporin gir økt risiko for nyresvikt og hyperkalemi.

Trimetoprim

Samtidig bruk av ACE-hemmer og tiazid med trimetoprim gir økt risiko for hyperkalemi.

Digitalisglykosider

Hypokalemi induisert av tiazidbehandling kan forsterke effekten av digitalisglykosider.

Sotalol

Hypokalemi induisert av tiazidbehandling kan øke risikoen for sotaloluløst arytm.

Kolestyramin og kolestipolresiner

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

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.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet

ACE-hemmere:

Behandling med ACE-hemmere er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med ACE-hemmere kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten 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 kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3). 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 i 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, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

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

Amming

ACE-hemmere:

Begrensede farmakokinetiske data viser svært lav konsentrasjon i brystmelk (se pkt 5.2). Selv om disse konsentrasjonene er tilsynelatende klinisk relevante, er ikke bruk av enalaprilmaleat 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 enalaprilmaleat 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 diurese kan forstyrre melkeproduksjonen. Bruk av hydroklortiazid under amming anbefales ikke.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienter bør informeres om at Renitec Comp/Renitec Comp Mite kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes.

4.8 Bivirkninger

[Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Svært sjeldne ($\leq 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)]

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Endokrine sykdommer:

Ikke kjent: syndrom på uhensiktsmessig høy sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Mindre vanlige: urinsyregikt.

Psykiatriske lidelser:

Mindre vanlige: insomnia, vertigo, nervøsitet, depresjon, forvirring, nedsatt libido.

Sjeldne: unormale drømmer

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: hodepine, svimmelhet, smaksforandring.

Mindre vanlige: parestesier, somnolens.

Øyesykdommer

Svært vanlige: uklart syn.

Sykdommer i øre og labyrint:

Mindre vanlige: tinnitus.

Hjerte- og karsykdommer:

Vanlige: ortostatisk effekt inkl. hypotensjon, svimmelhet

Mindre vanlige: syncope, nonortostatisk hypotensjon, palpitasjoner, takykardi, brystmerter, rytmeforstyrrelser, angina pectoris, hjerteinfarkt eller cerebrovaskulær skade, mulig sekundær til overdreven hypotensjon hos høyrisiko pasienter (se pkt. 4.4).

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Vanlige: hoste.

Mindre vanlige: dyspnea, bronkospasme/astma, rhinorré, sår hals og heshet.

Sjeldne: lungeinfiltrat.

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: kvalme.

Mindre vanlige/sjeldne: pankreatitt, diaré, brekninger, dyspepsi, abdominale smerter, flatulens, konstipasjon, ileus, leversvikt, hepatocellulær eller kolestatisk relatert hepatitt, gulsott, anoreksi, stomatitt, glossitt, munntørhet.

Svært sjeldne: intestinalt angioødem.

Hud- og underhudssykdommer:

Mindre vanlige: Utslett, pruritus, økt svetting, pemfigus, urticaria, alopeci. Fotosensitivitet eller andre hudmanifestasjoner kan forekomme. Angioneurotisk ødem i ansikt, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynks, rødme.

Sjeldne: Stevens Johnsons syndrom, erythema multiforme, exfoliativ dermatitt, toksisk epidermisk nekrolyse.

Et symptomkompleks som kan bestå av noen få eller samtlige av følgende er rapportert: feber, serositt, vaskulitt, myalgi/myositt, artralgi/artritt, positiv ANA, forhøyet SR, eosinofili og leukocytose. Utslett, fotosensitivitet eller andre hudforandringer kan forekomme.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Vanlige: muskelkramper.

Mindre vanlige: artralgi.

Sykdommer i nyre- og urinveier:

Mindre vanlige: renale dysfunksjoner, nyresvikt.

Sjeldne: oliguria.

Lidelser i kjønnsorganer og brystmerter:

Vanlige: impotens.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Vanlige: tretthet som vanligvis forsvinner ved dosereduksjon, asteni.

Andre bivirkninger er observert i kliniske studier med / Renitec Comp Mite eller enalaprilmaleat er gitt alene eller samtidig med andre legemidler, hvor årsakssammenhengen ikke er fastslått. Disse inkluderer forbigående iskemiske tilfeller, dystoni, munnsår, brennende følelse i munnen, ryggsmerte, urinveisinfeksjoner.

Laboratorieverdier

Endringer av laboratorieverdier har sjelden vært av klinisk betydning. Leilighetsvis hyperglykemi, hyperurikemi, hyperkalemi eller hypokalemi. Forhøyet serumkreatinin, blodurinstoff, leverenzymmer og/eller bilirubin er sett. Forandringene er vanligvis reversible ved seponering. Nedsatt hemoglobin og hematokrit. Noen få tilfeller av nøytropeni, trombocytopeni, benmargsdepresjon og agranulocytose er rapportert, hvor sammenheng med Renitec Comp/Renitec Comp Mite ikke er stadfestet. Økning av kolesterol- og triglyseridkonsentrasjonene i blod kan ses i forbindelse med tiazidbehandling, kun minimal eller ingen effekt er rapportert med dosen i dette preparatet (6 mg eller 12,5 mg).

Se forøvrig monografiene for enalapril og hydroklortiazid.

4.9 Overdosering

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

Enalapril

Det mest fremtredende trekk av rapporterte overdoser hittil etter tablettinntak er markert hypotensjon, som begynner omtrent seks timer etter tablettinntak, ledsaget av blokkade av renin-angiotensinsystemet, og stupor. Serumenalaprilat-nivåer på 100 - 200 ganger høyere enn vanlig ved terapeutiske doser er rapportert etter inntak av henholdsvis 300 mg og 440 mg enalaprilmaleat. Enalapril kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse.

Hydroklortiazid

De mest vanlige tegn og symptomer observert er de som skyldes elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering p.g.a. for høy diurese. Hvis digitalis også er tilført, kan hypokalemi fremheve kardiaale arytmier.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

ACE-hemmer og diuretikum med additiv blodtrykkssenkende effekt. Enalapril er et derivat av de to aminosyrene L-alanin og L-prolin. Etter absorpsjon hydrolyseres enalapril til aktivt enalaprilat. Den blodtrykkssenkende effekten synes hovedsakelig relatert til hemming av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Pasienter med lav-renin hypertensjon får imidlertid også redusert sitt blodtrykk. Enalaprilat blokkerer omdannelsen av angiotensin I til angiotensin II, via hemming av ACE. Dette fører til reduksjon av angiotensin II i plasma. Angiotensin II har sterke vasokonstriktoriske egenskaper og stimulerer aldosteronsekresjonen. Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum og antihypertensivum som øker plasma-renin-aktiviteten. Hydroklortiazid hemmer den renale reabsorpsjon av elektrolytter i distale tubuli og øker utskillelsen av natrium, klor, kalium, magnesium, hydrogenkarbonat og vann. Utskillelsen av kalsium kan bli redusert. Samtidig administrasjon av enalapril og hydroklortiazid gir en større blodtrykkssenkende effekt enn monoterapi. Den kaliumtapende effekten av tiazider reduseres vanligvis av den kaliumsparende effekten av enalapril.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kombinasjonstabletten er bioekvivalent med separat tilførsel av de aktive stoffer.

Absorpsjon

Enalapril absorberes raskt (ca. 60 %) gastrointestinalt, uavhengig av fødeinntak. Ca. 70 % av absorbert enalapril hydrolyseres til aktivt enalaprilat. Maks. plasmakonsentrasjon av enalaprilat nås etter 3-4 timer. Hydroklortiazid: Diuretisk effekt innen 2 timer. Maksimal effekt oppnås etter 4 timer. Klinisk adekvat diuretisk effekt vedvarer i 6-12 timer.

Distribusjon

Proteinbinding: Enalaprilat: Ca. 60 %. Uten klinisk betydning. "Steady State" for enalaprilat nås etter 4 dager ved normal nyrefunksjon.

Biotransformasjon

Enalaprilat: Ingen ytterligere metabolisme skjer etter hydrolyse av enalapril til enalaprilat.

Eliminasjon

Halveringstid: Enalaprilat: Beregnet til ca. 11 timer. Hydroklortiazid: Ca. 5½-15 timer.

Utskillelse: Både uomdannet enalapril og enalaprilat utskilles hovedsakelig via nyrene.

Hydroklortiazid: Utskilles uforandret i urin. Ca. 60 % av tilført hydroklortiazid utskilles innen 24 timer.

Amning

Etter en oral enkeltdose på 20 mg gitt til 5 kvinner post partum, var den gjennomsnittlige maksimale melkekonsentrasjonen av enalapril 1,7 µg/L (variasjonsbredde fra 0,54 til 5,9 µg/L) 4-6 timer etter administrering av dosen. Den gjennomsnittlige maksimale melkekonsentrasjonen av enalaprilat var 1,7 µg/L (variasjonsbredde fra 1,2 til 2,3 µg/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 µg/L 4 timer etter en dose, og maksimal konsentrasjon av enalaprilat på 0,75 µg/L omtrent 9 timer etter inntak. Den totale mengden enalapril og enalaprilat målt i melk i løpet av 24-timersperioden var respektivt 1,44 µg/L og 0,63 µg/L i melk. Enalaprilat var ikke detekterbart i melk (<0,2 µg/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

I dyrestudier har ACE-hemmere gitt skadelig effekt på fosterutvikling i den senere del av svangerskapet (se pkt. 4.6). Ingen andre prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydrogenkarbonat, laktosemonohydrat, maisstivelse, pregelatinisert stivelse, magnesiumstearat.

Fargestoff: Renitec Comp: Gult jernoksid (E 172).

Renitec Comp Mite: Indigotin (E 132).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Renitec Comp: 3 år

Renitec Comp Mite: 3 år

Utløpsdatoen er merket på kartongen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning som inneholder 28 tabletter eller 98 tabletter.

Endosepakning som inneholder 49 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V., Haarlem, Nederland

Representant i Norge:

MSD (Norge) AS, Solbakken 1, 3011 Drammen

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Renitec Comp: 94-03238

Renitec Comp Mite: 96-2992

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Renitec Comp: 06.12.95 / 07.02.06

Renitec Comp Mite: 18.02.98 / 18.02.2008

10. OPPDATERINGSDATO

2011-07-07