

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Daren, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eða 20 mg, töflur.

### 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver tafla inniheldur: Enalaprilum INN, maleat, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eða 20 mg.

Hjálparefni:

Laktósa

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Töflur.

*Töflur 2,5 mg:* Hvítar, flatar og kringlóttar töflur, 6 mm í þvermál.

*Töflur 5 mg:* Hvítar, flatar og kringlóttar töflur með deiliskoru á báðum hliðum, 8 mm í þvermál.

*Töflur 10 mg:* Ferskjulitaðar, flatar og kringlóttar töflur með deiliskoru á báðum hliðum og í brún, 7 mm í þvermál.

*Töflur 20 mg:* Ljósappelsínugular, flatar og kringlóttar töflur með deiliskoru á báðum hliðum og í brún, 9 mm í þvermál.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Hár blóðþrýstingur. Hjartabilun.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtastærðir handa fullorðnum:

Fæða hefur ekki áhrif á frásog enalapríls.

Skammta þarf að ákveða í samræmi við ástand sjúklings (sjá kafla 4.4) og svörun blóðþrýstings.

##### Við hækkuðum blóðþrýstingi:

Venjulegur upphafsskammtur er 5 mg til að hámarki 20 mg og fer eftir alvarleika háþrýstings og ástandi sjúklings (sjá að neðan). Enalapril er gefið einu sinni á dag. Við vægum háþrýstingi er ráðlagður upphafsskammtur 5-10 mg. Sjúklingar sem hafa mikið virkjað renín-angíótensín-aldósterón kerfi (t.d. nýrnaeða háþrýsting, salt og/eða vökvaskort, vanstarfsemi hjarta (cardiac decompensation) eða alvarlegan háþrýsting) geta orðið fyrir mikilli lækkun blóðþrýstings eftir töku fyrsta skammtisins. Fyrir þá sjúklinga er mælt með 5 mg eða lægri upphafsskammti og meðferð ætti að hefja undir eftirliti læknis.

Ef sjúklingurinn er fyrir á háskammta þvagræsilyfjameðferð getur það valdið minnkun blóðrúmmáls og hættu á lágum blóðþrýstingi þegar meðferð með enalapríli er hafin. Fyrir þá sjúklinga er mælt með 5 mg eða lægri upphafsskammti. Ef mögulegt er ætti að hætta notkun þvagræsilyfsins 2-3 dögum áður en meðferð með enalapríli hefst. Fylgjast skal með nýrnastarfsemi og kalíumi í sermi.

Venjulegur viðhaldsskammtur er 20 mg daglega. Hámarks viðhaldsskammtur er 40 mg daglega.

#### Við hjartabilun/einkennalaus starfstruflun vinstri slegils:

Við meðhöndlun hjartabilunar með einkennum er enalapríl notað ásamt þvagræsilyfjum og, þegar það á við, digitalis eða beta-blokkum. Upphafsskammtur af enalapríli fyrir sjúklinga með hjartabilun með einkennum eða einkennalaus starfstruflun vinstri slegils er 2,5 mg á dag, og ætti að gefa undir nákvæmu eftirliti læknis til að sjá fyrstu áhrifin á blóðþrýstinginn. Ef ekki er um lágþrýsting með einkennum að ræða eða eftir að stjórn hefur náðst á honum í eftir að enalaprílmeðferð við hjartabilun hefur hafist, ætti að auka skammtinn smám saman upp í venjulegan viðhaldsskammt sem er 20 mg, gefinn í einum eða tveimur skömmtum, eins og sjúklingurinn þolir. Ráðlagt er að auka skammtinn smám saman á 2-4 vikum. Hámarksskammtur er 40 mg daglega í tveimur skömmtum.

Ráðlögð skammtahækkun enalapríls fyrir sjúklinga með hjartabilun/einkennalaus starfstruflun vinstri slegils

Vika	Skammtur mg/dag
Vika 1	<b>Dagur 1-3:</b> 2,5 mg/dag* í einum skammti <b>Dagur 4-7:</b> 5 mg/dag í tveimur skiptum skömmtum
Vika 2	10 mg/dag í einum eða tveimur skömmtum
Vika 3 og 4	20 mg/dag í einum eða tveimur skömmtum

\* Sérstakrar varúðar þarf að gæta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða á þvagræsilyfjameðferð (sjá kafla 4.4).

Fylgjast skal náið með blóðþrýstingi og nýrnastarfsemi fyrir og eftir að enalapríl meðferð hefst (sjá kafla 4.4) þar sem tilkynnt hefur verið um lágþrýsting og (enn sjaldnar) nýrnabilun. Ef mögulegt er ætti að minnka skammta þvagræsilyfja þeirra sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með þeim áður en enalaprílmeðferð hefst. Þótt lágþrýstingur komi fram eftir upphafsskammt enalapríls þýðir það ekki að lágþrýstingur komi aftur fram við langtímanotkun enalapríls og útilokar ekki áframhaldandi notkun lyfsins. Bæði ætti að fylgjast með kalíumi í sermi og nýrnastarfsemi.

#### Við skerta nýrnastarfsemi:

Almennt ætti bil á milli skammta að vera lengra og/eða skammtar minnkaðir.

Kreatínín úthreinsun ml/mín. (CrCl)	Upphafsskammtur mg/dag
30<CrCl<80 ml/mín.	5-10 mg
10<CrCl<30 ml/mín.	2,5 mg
CrCl≤10 ml/mín.	2,5 mg á blóðskilunardögum*

\* Sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun - Blóðskilunarsjúklingar.

Enalaprílat hreinsast út með blóðskilun. Skammta á öðrum dögum en blóðskilunardögum þarf að stilla eftir svörun blóðþrýstings.

#### Notkun fyrir aldraða:

Taka þarf tillit til nýrnastarfsemi aldraðra (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Skert nýrnastarfsemi).

#### Skammtastærðir handa börnum:

Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun enalapríls fyrir börn með háþrýsting (sjá kafla 4.4, kafla 5.1 og kafla 5.2).

Fyrir þá sjúklinga sem geta gleyppt töflur ætti að aðlaga skammtinn eftir ástandi sjúklings og svörun blóðþrýstings. Ráðlagður upphafsskammtur er 2,5 mg fyrir sjúklinga sem eru 20 til <50 kg og 5 mg fyrir sjúklinga sem eru ≥50 kg. Enalapríl er gefið einu sinni á dag. Skammtinn þarf að stilla eftir þörfum sjúklings upp að hámarki 20 mg á dag fyrir sjúklinga 20 til <50 kg og 40 mg fyrir sjúklinga ≥50 kg. (Sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með notkun enalapríls fyrir nýbura og börn með gaukulsúunarhraða <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, þar sem engin gögn liggja fyrir.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir enalapríli eða einhverju hjálparefnanna.
- Saga um ofsabjúg (angioneurotic edema) í tengslum við fyrri meðferð með ACE-hemli (angiotensin converting enzyme inhibitor).
- Ofsabjúgur hvort sem hann er arfgengur eða af óþekktum orsökum.
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Lágur blóðþrýstingur sem veldur einkennum

Lágur blóðþrýstingur með einkennum kom í sjaldgæfum tilvikum fram hjá sjúklingum sem höfðu háan blóðþrýsting án fylgikvilla. Hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting sem fá Daren er lágur blóðþrýstingur með einkennum líklegri ef um vökvaskort er að ræða, t.d. vegna meðferðar með þvagræsilyfjum, takmörkunar á salti í fæðu, blóðskilunar, niðurgangs eða uppkasta (sjá kafla 4.5 og kafla 4.8). Hjá sjúklingum með hjartabilun, með eða án skertrar nýrnastarfsemi, hefur lágur blóðþrýstingur með einkennum komið fyrir. Mestar líkur eru á að þetta gerist hjá sjúklingum sem hafa verulega hjartabilun, sem endurspeglast í notkun stórra skammta af þvagræsilyfjum sem verka í Henle lykkju, lágri natríumþéttni í blóði og minnkaðri starfsemi nýrna. Hjá þessum sjúklingum skal hefja meðferð undir eftirliti læknis og fylgjast nákvæmlega með sjúklingunum þegar skömmtum af Daren og/eða þvagræsilyfjum er breytt. Það sama gæti átt við þegar um sjúklinga með blóðþurrð í hjarta eða æðasjúkdóm í heila er að ræða, þar sem verulegt blóðþrýstingsfall gæti leitt til hjartadreps eða heilablóðfalls.

Ef blóðþrýstingur fellur verulega skal leggja sjúklinginn útaf og ef þarf skal gefa ísótónískt saltvatn í æð. Tímabundið blóðþrýstingsfall kemur ekki í veg fyrir að meðferð sé haldið áfram, en það má yfirleitt gera án vandkvæða þegar blóðþrýstingurinn hefur hækkað að nýju eftir vökvagjöf. Hjá sjúklingum með hjartabilun sem hafa eðlilegan eða lágan blóðþrýsting, getur Daren í sumum tilvikum lækkað blóðþrýsting enn meira. Þessi áhrif eru þekkt og eru yfirleitt ekki ástæða til að hætta meðferð. Ef lágur blóðþrýstingur veldur einkennum, getur verið nauðsynlegt að minnka skammta af þvagræsilyfjum og/eða hætta meðferð þeirra og/eða Daren.

#### Ósæðar eða míturlöku þrængsli/ofþykktarsjúkdómur hjartavöðva

Þegar um þrængsli er að ræða, sem hafa áhrif á útflæði vinstri slegils, skal gefa ACE-hemla eins og öll önnur æðavíkkandi lyf, með varúð. Forðast skal notkun ACE hemla ef um hjartalost og marktæka tregðu á blóðflæði er að ræða.

#### Skerðing á nýrnastarfsemi

Sé um skerðingu á nýrnastarfsemi að ræða (úthreinsun kreatíníns <80 ml/mín.) ætti að miða upphafsskömmun við kreatínín úthreinsun sjúklingsins (sjá kafla 4.2) og síðan eftir svörun sjúklings. Hjá þessum sjúklingum eru mælingar á kalífumi og kreatíníni hluti af venjulegri lækni meðferð.

Tilkynnt hefur verið um nýrnabilun í tengslum við enalapríl meðferð, aðallega hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þ.á m. þrængsli í nýrnaslagæðum. Sé nýrnabilun í tengslum við enalapríl meðferð greind fljótt og meðhöndluð á viðeigandi hátt, gengur hún yfirleitt til baka.

Hjá sumum sjúklingum sem ekki hafa haft þekktan nýrnasjúkdóm fyrir, hafa hækkanir á þvagefni og kreatíníni í blóði átt sér stað þegar Daren var gefið samhliða þvagræsilyfi. Skammta af enalapríli gæti þurft að minnka og/eða hætta meðferð með þvagræsilyfinu. Þetta ástand gæti bent til undirliggjandi nýrnaslagæðapregsla (sjá kafla 4.4, Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Nýrnaæðaháþrýstingur)

#### Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hætta er á lágum blóðþrýstingi og skerðingu á nýrnastarfsemi þegar ACE-hemlar eru gefnir sjúklingum með þregslu í báðum nýrnaslagæðum, eða í æð til staks nýra ef hitt er brottnumið. Skerðing á nýrnastarfsemi getur átt sér stað, með vægum breytingum á blóðþéttni kreatíníns. Hjá þessum sjúklingum skal hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis. Byrja skal með litla skammta sem auknir eru hægt og framkvæma skal reglulegar mælingar á nýrnastarfsemi.

#### Nýrnaígræðsla

Engin reynsla er af gjöf Daren hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu. Meðferð með Daren er því ekki ráðlögð.

#### Lifrabíllun

Í sjaldgæfum tilvikum hafa ACE-hemlar verið settir í samband við heilkenni sem hefst með gulu vegna gallrennslishindrunar og gengur svo áfram yfir í alvarlegt lifrardrep og (í einstökum tilvikum) dauða. Ekki er vitað hvernig þetta gerist. Ef gula kemur fram hjá sjúklingi sem er í meðferð með ACE-hemlum, eða ef umtalsverðar hækkanir á lifrarensum eiga sér stað, skal stöðva meðferð með ACE-hemlum og framkvæma viðeigandi rannsóknir á sjúklingnum.

#### Daufkyrningafæð (neutropenia)/kyrningaskortur (agranulocytosis)

Daufkyrningafæð/kyrningaskortur, blóðflagnafæð og blóðleysi hafa verið skráð hjá sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og án annarra vandamála, kemur daufkyrningafæð sjaldan fyrir. Enalapríl skal nota með einstakri varúð hjá sjúklingum sem hafa kollagen æðasjúkdóm (collagen vascular disease), hjá sjúklingum sem eru í ónæmisbælandi meðferð, í meðferð með allópúrínóli eða prókaínamíði, eða samsetningu þessara þátta, sérstaklega ef um skerta nýrnastarfsemi hefur einnig verið að ræða. Sumir þessara sjúklinga fengu alvarlegar sýkingar sem í einstaka tilvikum svöruðu ekki sýklalyfjameðferð. Ef enalapríl er gefið þessum sjúklingum, er reglulegt eftirlit með fjölda hvíttra blóðkorna ráðlagt og benda skal sjúklingum á að láta vita um minnstu einkenni sýkingar.

#### Ofsabjúgur (Angioneurotic edema)

Ofsabjúgur í andliti, útlimum, vörum, tungu, raddböndum og/eða barkakýli hefur í sjaldgæfum tilvikum sést hjá sjúklingum á meðferð með ACE-hemlum. Þetta getur átt sér stað hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Í slíkum tilvikum skal hætta meðferð með Daren samstundis og hafa eftirlit með sjúklingnum þar til fulljóst er að einkenni hafi að fullu gengið til baka áður en sjúklingur er útskrifaður. Jafnvel í þeim tilvikum þar sem þroti hefur eingöngu verið í tungu og ekki er um öndunarerfiðleika að ræða, geta sjúklingarnir þarfnast langvarandi vöktunar þar sem ekki er víst að meðferð með andhistamínum og barksterum dugi.

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um dauðsföll vegna ofsabjúgs í tengslum við bjúg í barkakýli eða tungu. Líklegt er að ef ofsabjúgurinn nær til tungu, raddbanda eða barkakýlis leiði það til lokunar öndunarvegjar, einkum hjá þeim sjúklingum sem hafa farið í skurðaðgerð á öndunarvegi. Þegar ofsabjúgur tekur til tungu, raddbanda eða barkakýlis og líklegt er að um öndunarerfiðleika geti orðið að ræða, skal án tafar veita viðeigandi meðferð, sem getur m.a. verið gjöf adrenalíns 1:1000 (0,3 ml til 0,5 ml) undir húð og/eða það að tryggja opinn öndunarveg.

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg, án þess að um tengsl við meðferð með ACE-hemlum hafi verið að ræða, geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg í tengslum við slíka meðferð.

Ofsabjúgur í tengslum við meðferð með ACE hemlum er algengari hjá blökkumönnum en öðrum kynþáttum.

Sjúklingar sem hafa sögu um ofsabjúg án tengsla við notkun ACE hemla, geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg við meðferð með ACE hemli. (Sjá líka kafla 4.3).

#### Bráðaofnæmi í tengslum við ónæmingu fyrir æðavængjum (Hymenoptera desensitization)

Í sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar sem hafa verið í meðferð með ACE-hemlum og hafa gengist undir ónæmingu fyrir eitri æðvængja, sýnt lífshættuleg bráðaofnæmisviðbrögð. Komist var hjá þessum viðbrögðum með því að gera hlé á meðferð með ACE-hemlum í hvert sinn sem ónæming átti að fara fram.

#### Bráðaofnæmi í tengslum við LDL blóðskilun (LDL apheresis)

Í sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar sem fengið hafa ACE-hemla samtímis LDL blóðskilun (LDL apheresis) með dextransúlfati fengið lífshættuleg bráðaofnæmi. Hægt var að komast hjá slíkum viðbrögðum með því að gera tímabundið hlé á meðferð ACE-hemla fyrir hverja blóðskilun (apheresis).

#### Sjúklingar í blóðskilun

Bráðaofnæmisviðbrögð hafa sést hjá sjúklingum í blóðskilun með háflæði-himnum (high-flux membranes) (t.d. AN 69®) og voru samtímis á meðferð með ACE-hemli. Hjá þessum sjúklingum mætti íhuga að nota aðra gerð af blóðskilunarhimnu eða blóðþrýstingslækkandi lyf í öðrum flokki.

#### Sjúklingar með sykursýki

Hjá sjúklingum sem hafa sykursýki og eru á meðferð með sykursýkislyfjum til inntöku eða insúlíni, skal hafa nákvæmt eftirlit með blóðsykri fyrsta mánuð meðferðar með ACE-hemli. (Sjá 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir, Lyf við sykursýki.)

#### Hósti

Hósti er algeng aukaverkun ACE-hemla. Einkennandi er að hóstinn er án uppgangs, viðvarandi og hverfur þegar meðferð er hætt. Við greiningu á hósta ætti að hafa hósta af völdum ACE hemils í huga.

#### Skurðaðgerðir/svæfingar

Meiriháttar skurðaðgerðir og sum svæfingarlyf lækka blóðþrýsting. Enalapríl hamlar myndun angíótensíns II af völdum reníns sem losnar við blóðþrýstingslækkun. Ef blóðþrýstingur fellur og það er talið vera af þessum orsökum, má hækka blóðþrýstinginn með vökvagjöf.

#### Kalíumhækkun í blóði

Hækkunir á sermispéttni kalíums hafa átt sér stað hjá sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum, þ.á m. enalapríli. Sjúklingar sem eiga á hættu að fá kalíumhækkun í blóði, eru þeir sem hafa skerta nýrnastarfsemi eða sykursýki, þeir sem taka kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumbætiefni eða sölt sem innihalda kalíum og þeir sem taka önnur lyf sem geta valdið kalíumhækkun (t.d. heparín). Ef samhliða meðferð með fyrrgreindum efnum er talin nauðsynleg, er reglulegt eftirlit með kalíumþéttni í blóði ráðlögð.

#### Lítíum

Samhliða meðferð með lítíum og enalapríli er almennt ekki ráðlögð (sjá 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir).

#### Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

#### Notkun fyrir börn

Takmörkuð gögn eru til varðandi börn > 6 ára með háþrýsting en engin reynsla af notkun við öðrum ábendingum. Takmörkuð gögn eru til um lyfjahvörf hjá börnum eldri en 2 mánaða. (Sjá einnig kafla 4.2, kafla 5.1 og kafla 5.2). Fyrir börn er notkun við öðrum ábendingum en háþrýstingi ekki ráðlögð.

Ekki er mælt með notkun enalapríls fyrir nýbura og börn með gaukulsíunarhraða <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>, þar sem engin gögn liggja fyrir. (Sjá kafla 4.2).

### Meðganga og brjóstagjöf

Ekki ætti að hefja notkun ACE hemla á meðgöngu. Meðferð með ACE hemli ætti eingöngu að halda áfram hjá konum sem ráðgera að verða barnshafandi, sé það talið nauðsynlegt, annars ætti að skipta yfir í aðra háþrýstingsmeðferð sem hefur staðfest öryggi á meðgöngu. Þegar þungun er staðfest ætti strax að stöðva meðferð með ACE hemlum og ef við á skal hefja aðra meðferð (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Ekki er mælt með notkun enalapríls við brjóstagjöf.

### Mismunur milli kynþátta

Eins og gildir um aðra ACE hemla er enalapríl ekki jafn virkt við að lækka blóðþrýsting hjá blökkumönnum eins og hjá öðrum kynstofnum, sennilega vegna þess að lág renín-gildi eru algengari hjá blökkumönnum með háþrýsting en öðrum.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppbót

ACE hemlar draga úr kalíumtapi vegna þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf (t.d. spírónólaktón, tríamteren eða amilóríð), kalíum uppbót eða sölt sem innihalda kalíum geta valdið marktækri hækkun á kalíumi í sermi. Ef þörf er talin á að gefa slík lyf/sölt samtímis vegna blóðkalíumlækkunar, skal gera það með varúð og gera tíðar mælingar á blóðþéttni kalíums (sjá kafla 4.4).

### Þvagræsilyf (tíasíð eða hávirkni þvagræsilyf)

Þegar meðferð með enalapríli er hafin getur það valdið vöskvaskorti og lágþrýstingi hjá þeim sem þegar eru á meðferð með háum skömmtum af þvagræsilyfjum (sjá kafla 4.4). Draga má úr blóðþrýstingslækkandi áhrifunum með því að hætta gjöf þvagræsilyfsins, með því að auka inntöku vökva eða salta eða með því að hefja enalapríl meðferðina með lágum skömmtum.

### Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Samhliða meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif enalapríls. Samhliða meðferð með nítróglýseríni og öðrum nítrötum, eða öðrum æðavíkkandi lyfjum, getur lækkað blóðþrýstinginn enn meira.

### Lítíum

Þegar lítíum hefur verið gefið samhliða ACE-hemlum hafa bæði afturkræfar hækkunir á sermisþéttni lítíums og eiturvekanir átt sér stað. Samhliða notkun tíasíð þvagræsilyfja getur aukið lítíumþéttni í blóði enn meira og aukið hættuna á eiturvekunum þegar um samhliða meðferð með ACE-hemlum er að ræða. Notkun enalapríls samhliða lítíum er ekki ráðlögð, en ef hún reynist nauðsynleg, skal hafa nákvæmt eftirlit með sermisþéttni lítíums (sjá kafla 4.4).

### Þríhringlaga þunglyndislyf/geðrofslyf (antipsychotics)/svæfingalyf/deyfilyf (narcotics)

Notkun ákveðinna svæfingalyfja, þríhringlaga þunglyndislyfja og geðrofslyfja samhliða ACE-hemlum getur leitt til enn frekari lækkunar á blóðþrýstingi (sjá kafla 4.4).

### Bólguþandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID's)

Langvarandi notkun bólguþandi lyfja getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum ACE-hemla.

Bólguþandi lyf og ACE-hemlar valda samleggjandi áhrifum á hækkun sermisþéttni kalíums og geta leitt til skerðingar á nýrnastarfsemi. Þessi áhrif ganga yfirleitt til baka. Í sjaldgæfum tilvikum getur bráð nýrnabilun átt sér stað, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa skerðingu á nýrnastarfsemi s.s. vegna aldurs eða vökvaþurrðar.

### Adrenvirk lyf (Sympathomimetics)

Adrenvirk lyf geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum ACE-hemla.

### Lyf við sykursýki

Faraldsfræðilegar rannsóknir benda til þess að samhliða gjöf ACE-hemla og sykursýkislyfja (insúlíns, blóðsykurslækkandi lyfja til inntöku) geti valdið auknum blóðsykurslækkandi áhrifum með hættu á of lágum blóðsykri. Svo virðist sem líklegra sé að þetta gerist á fyrstu vikum samhliða meðferðar og hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

#### Áfengi

Áfengi eykur blóðþrýstinglækkandi áhrif ACE-hemla.

#### Asetýlsalisýlsýra, segavarnalyf og beta-blokkar

Asetýlsalisýlsýru (í hjartasjúkdómafræðilegum skömmtum), segavarnarlyf og beta-blokka er öruggt að nota samhliða enalapríli.

### **4.6 Meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Notkun ACE hemla er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota ACE hemla á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættu á vansköpun af völdum ACE hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki verið afdráttarlaus; hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna hættu. Ef áframhaldandi meðferð með ACE hemlum er ekki talin nauðsynleg hjá konum sem ráðgera að verða barnahafandi, ætti að skipta yfir í aðra háþrýstingsmeðferð sem hefur staðfest öryggi á meðgöngu. Þegar þungun er staðfest ætti strax að stöðva meðferð með ACE hemlum, og, ef við á, ætti að hefja aðra meðferð. Þekkt er að notkun ACE hemla á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu getur aukið hættu á fóstureitrun (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsbrestur (oligohydramnios), vansköpun á höfuðkúpu og andlitsbeinum) og nýburaeitrun (nýrnabilun, lágþrýstingur, hækkuð kalíumpéttni í blóði). (Sjá kafla 5.3).

Hafi ACE hemill verið notaður frá öðrum þriðjungi meðgöngu, er ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu ráðlögð.

Fylgjast skal náið með ungbörnum mæðra sem tekið hafa ACE hemla, m.t.t. lágs blóðþrýstings, minnkaðs þvagútskilnaðar og hárrar kalíumpéttni í blóði (sjá kafla 4.3 og 4.4). Enalapríl, sem fer yfir fylgju, hefur verið fjarlægð úr blóði nýbura með kviðskilun með nokkrum klínískum árangri, en fræðilega má fjarlægja það með blóðskiptum.

#### Brjóstgjöf

Enalapríl og enalaprílat skiljast út í brjóstamjólk en ekki er ljóst hver áhrif á brjóstmylkinginn eru. Því er ekki mælt með notkun enalapríls fyrir mjólkandi mæður.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Við akstur eða notkun véla skal hafa í huga að í einstaka tilfellum geta svimi eða þreyta átt sér stað.

### **4.8 Aukaverkanir**

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um vegna enalapríls eru m.a:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); Algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirleggjandi gögnum)

#### Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: blóðleysi (bæði vanmyndunarblóðleysi og blóðlýsublóðleysi).

Mjög sjaldgæfar: daufkyrningafæð, lækkun hemóglóbíns, lækkun á hematókrít, blóðflagnafæð, kyrningaskortur (agranulocytosis), beinmergsbæling, blóðkornafæð, eitlastækkanir, sjálfsofnæmissjúkdómar.

#### Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar: blóðsykurslækkun (sjá 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Sjúklingar með sykursýki).

#### Taugakerfi og geðræn vandamál

Algengar: höfuðverkur, geðdeyfð.

Sjaldgæfar: rugl, svefnhöfgi, svefnleysi, taugaóstyrkur, húðskynstruflanir, svimi (vertigo).

Mjög sjaldgæfar: svefntruflanir, óeðlilegir draumar.

#### Augu

Mjög algengar: þokusýn.

#### Hjarta- og æðakerfi

Mjög algengar: svimi.

Algengar: lágþrýstingur (þ.m.t. réttstöðuþrýstingsfall), yfirlið, hjartadrep eða heilæða atvik, mögulega afleiðing mikillar lækkunar blóðþrýstings hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4), brjóstverkur, taktruflanir, hjartaöng, hraðtaktur.

Sjaldgæfar: réttstöðuþrýstingsfall, hjartsláttarónot.

Mjög sjaldgæfar: Raynauds einkenni.

#### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Mjög algengar: hósti.

Algengar: andnauð.

Sjaldgæfar: nefrennsli, hálsæringi og hæsi, berkjukrampi/astmi.

Mjög sjaldgæfar: íferð í lungum, nefslímubólga, lungnabólga (allergic alveolitis/eosinophilic pneumonia).

#### Meltingarfæri

Mjög algengar: ógleði.

Algengar: niðurgangur, kviðverkir, breyting á bragðskyni.

Sjaldgæfar: garnarstífla, brisbólga, uppköst, meltingaróþægindi, hægðatregða, lystarleysi, erting í maga, munnþurrkur, sár í meltingarvegi.

Mjög sjaldgæfar: bólga eða sár í munnslímhúð, tungubólga.

Koma örsjaldan fyrir: ofsabjúgur í þörmum.

#### Lifur og gall

Mjög sjaldgæfar: lifrabíllun, lifrabólga – í lifrarfrumum (hepatocellular) eða vegna gallstíflu, lifrabólga með lifrardrepi, gallrennslishindrun með gulu.

#### Húð og undirhúð

Algengar: útbrot, ofnæmis/ofsabjúgur: Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í andliti, útlimum, vörum, tungu, raddböndum og/eða barkakýli (sjá kafla 4.4.).

Sjaldgæfar: aukin svitamyndun, kláði, ofsakláði, hártap.

Mjög sjaldgæfar: regnbogaróði (erythema multiforme), skinnflagningsbólga (exfoliative dermatitis), Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), blóðrusótt (pemphigus), hörundsroði (erythroderma).

Greint hefur verið frá samsafni einkenna sem getur falið í sér sum eða öll eftirfarandi einkenni: Hita, himnubólgu (serositis), æðabólgu, vöðvaverki/vöðvabólgu, liðverki/liðbólgu, jákvætt mótefni gegn kjarnaprótínunum (antinuclear antibody (ANA)), hækkað sökk, fjölgun eósínófla og fjölgun hvíttra blóðkorna. Útbrot, ljósnæmi og önnur einkenni frá húð geta einnig átt sér stað.

#### Nýru og þvaggfæri

Sjaldgæfar: truflun á nýrnastarfsemi, nýrnabilun, prótein í þvagi.

Mjög sjaldgæfar: minnkað þvagrennsli (oliguria).

#### Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: getuleysi.

Mjög sjaldgæfar: brjóstastækkun hjá karlmönnum (gynecomastia).

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: þróttleysi.

Algengar: þreyta.

Sjaldgæfar: vöðvakrampar, hitakóf, eyrnasuð, lasleiki, hiti.

#### Rannsóknaniðurstöður

Algengar: hækkun á blóðþéttni kalíums, hækkun á kreatíníni í sermi.

Sjaldgæfar: hækkun á blóðþéttni þvagefnis, lækkun á blóðþéttni natríums.

Mjög sjaldgæfar: hækkun lifrarensíma, hækkun bílirúbíns í sermi.

### **4.9 Ofskömmtun**

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun hjá mönnum. Mest áberandi einkenni ofskömmtunar sem skráð hafa verið fram að þessu eru veruleg blóðþrýstingslækkun sem hefst u.þ.b. sex klukkustundum eftir inntöku lyfsins samfara hömlun á renín-angíótensín kerfinu, og skert meðvitund. Einkenni í tengslum við ofskömmtun ACE-hemla geta m.a. verið lost, truflanir á saltajafnvægi, nýrnabilun, oföndun, hraðtaktur, hjartsláttarónot, hægtaktur, svimi, kvíði og hósti. Eftir inntöku 300 mg af enalapríli hefur sermisþéttni þess verið hundruðföld og eftir inntöku 440 mg hefur hún verið tvöhundruðföld samanborið við venjulega skammta.

Ráðlögð meðferð við ofskömmtun er gjöf ísótóníks saltvatns í æð. Ef blóðþrýstingsfall á sér stað skal leggja sjúklinginn í viðeigandi stellingar eins og þegar um lost er að ræða. Ef angíótensín II og/eða katekólámín eru aðgengileg má einnig athuga gjöf þeirra í æð. Ef skammur tími er liðinn frá inntöku, skal leitast við að fjarlægja enalapríl maleat (t.d. framkalla uppköst, magaskolun, gjöf lyfjakola og natríum súlfats). Enalaprílát má fjarlægja úr blóðinu með blóðskilun (sjá 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, Sjúklingar í blóðskilun). Gangráður getur verið nauðsynlegur ef um hægtakt sem ekki svarar meðferð er að ræða. Lífsmörk, sermisþéttni salta og kreatíníns skal mæla stöðugt.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: ACE-hemlar, óblandaðir.

ATC flokkur: C09AA02

Lyfið hamlar hvata, er breytir angiotensín I í angiotensín II, sem er kröftugasta æðsamdráttarefni líkamans. Lyfið er forlyf.

Enalapríl (enalapríl maleat) er maleat salt af enalapríli, sem er afleiða tveggja amínósýra, L-alaníns og L-prólíns. Angíótensín breytiensím (ACE) er peptídýl dípeptíðasi sem hvetur breytingu á angíótensín I í æðaprengjandi angíótensín II. Eftir frásög er enalapríl vatnsrofið í enalaprílát sem hamlar ACE. Hömlun á ACE leiðir til minnkunar á angíótensíni II í plasma, sem aftur leiðir til aukinnar renínvirkni í plasma (vegna stöðvunar neikvæðrar afturvirkni á renínseytingu) og minnkaðrar seytingar á aldósteróni.

ACE er samsvarandi kínasa II þannig að enalapríl getur einnig hindrað niðurbrot bradykíníns, sem er virkt æðavíkkandi peptíð. Enn er þó eftir að skýra hvaða þátt þetta á í meðferðaráhrifum enalapríls.

Enalapríl er talið lækka blóðþrýsting aðallega með bælingu á renín-angíótensín-aldósterón kerfinu en verkar einnig blóðþrýstingslækkandi hjá sjúklingum með lág-renín háþrýsting.

Enalapríl sem gefið er sjúklingum með háþrýsting lækkar bæði liggjandi og standandi blóðþrýsting en eykur hjartslátt ekki marktækt.

Réttstöðuprýstingsfall með einkennum kemur sjaldan fyrir. Sumir sjúklingar þurfa meðferð í nokkrar vikur áður en réttum blóðþrýstingi er náð. Þótt meðferð með enalapríli sé hætt snögglega hefur ekki komið fram að það valdi skyndilegri blóðþrýstingshækkun.

Virk hindrun á ACE næst venjulega 2 til 4 klst. eftir inntöku á stökum skammti af enalapríli. Blóðþrýstingslækkandi áhrif sáust yfirleitt eftir 1 klst. og mesta lækkun blóðþrýstings kom fram 4 til 6 klst. eftir inntöku. Ending verkunar fer eftir skammtastærð en sýnt hefur verið að við ráðlagða skammtastærð vara blóðþrýstingslækkandi áhrif og áhrif á blóðflæði í a.m.k. 24 klst.

Í rannsóknum á blóðflæði hjá sjúklingum með eðlislægan háþrýsting fylgdi lækkun á blóðþrýstingi minnkað viðnám í útslagæðum með auknum afköstum hjarta en litlum eða engum breytingum á hjartslætti.

Eftir gjöf enalapríls jókst blóðflæði um nýru en gaukslúunarhraði var óbreyttur. Ekki kom fram minnkaður útskilnaður natríums eða vatns. Hjá sjúklingum með lágan gaukslúunarhraða fyrir meðferð kom hinsvegar venjulega fram aukinn hraði.

Í klínískum skammtímarannsóknum á sjúklingum með nýrnasjúkdóm og með eða án sykursýki sást minnkun á albumíniglu, IgG í þvagi og heildar próteinmagni í þvagi eftir gjöf enalapríls.

Þegar Enalapríl er gefið með þvagræsilyfjum af tíazíð gerð eru blóðþrýstingslækkandi áhrif þess a.m.k. samleggjandi. Enalapríl er líklegt til að draga úr eða hindra þróun tíazíð vakinnar lækkunar á kalíum í blóði.

Hjá sjúklingum með hjartabilun í meðferð með digitalis og þvagræsilyfjum, var enalapríl inntaka eða inndæling tengd minnkuðu útlægu viðnámi og lækkuðum blóðþrýstingi. Hjartaútfall jókst en hjartsláttur (venjulega aukinn hjá sjúklingum með hjartabilun) minnkaði. Fleygþrýstingur í lungnaháræðum (pulmonary capillary wedge pressure) lækkaði einnig. Fram komu bætt þol og minnkun alvarleika hjartabilunar (mæld skv. kvarða New York Heart Association). Þessir þættir héldust meðan á langtímameðferð stóð.

Hjá sjúklingum með milda til miðlungs alvarlega hjartabilun tafði enalapríl áframhaldandi víkkun/stækkun og bilun hjartavöðvans, svo sem sjá mátti af minnkuðu enda-þanbils og slagbils rúmmáli vinstri slegils og bættu tæmingarhlutfalli.

Með margmiðja, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðartilraun með lyfleysu (SOLVD Prevention trial) var rannsakaður hópur með einkennalaus bilun í vinstri slegli (LVEF<35%). 4228 sjúklingar fengu annaðhvort lyfleysu (n=2117) eða enalapríl (n=2111) eftir slembiröðun. Af lyfleysuhópnum urðu 818 sjúklingar fyrir hjartabilun eða dóu (38,6%), samanborið við 630 af enalapríl hópnum (29,8%) (minnkuð áhætta 29%; 95% CI; 21-36%; p<0,001). 518 sjúklingar úr lyfleysuhópnum (24,5%) og 434 úr enalapríl hópnum (20,6%) dóu eða komu á spítala með nýja eða versnandi hjartabilun (minnkuð áhætta 20%; 95% CI; 9-30%; p<0,001).

Með margmiðja, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðartilraun með lyfleysu (SOLVD Treatment trial) var rannsakaður hópur með einkenni um hjartabilun (congestive heart failure) vegna samdráttartruflana (tæmingarhlutfall <35%). 2569 sjúklingar í hefðbundinni meðferð við hjartabilun fengu annaðhvort lyfleysu (n=1284) eða enalapríl (n=1285) eftir slembiröðun. Dauðsföll í lyfleysuhópnum voru 510 (39,7%), samanborið við 452 í enalapríl hópnum (35,2%) (minnkuð áhætta 16%; 95% CI; 5-26%; p=0,0036). Í lyfleysuhópnum var 461 dauðsfall vegna hjartaáfalls samanborið við 399 í hópnum sem fékk enalapríl (minnkuð áhætta 18%; 95% CI; 6-28%; p<0,002), aðallega fyrir fækkun dauðsfalla vegna versnandi hjartabilunar (251 í lyfleysuhópnum m.v. 209 í enalapríl hópnum; minnkuð áhætta 22%; 95% CI; 6-35%). Færri sjúklingar dóu eða komu á spítala vegna versnandi hjartabilunar (736 úr lyfleysuhópnum og 613 úr enalapríl hópnum; minnkuð áhætta 26%; 95% CI; 18-34%; p<0,0001).

Í heildina sýndi SOLVD rannsókn á sjúklingum með bilun í vinstri hjartaslegli að enalapríl minnkaði hættu á fleygdrepi í hjartavöðva um 23% (95% CI; 11-34%; p<0,001) og dró úr hættu á innlögnum á sjúkrahús vegna óstöðugrar hjartakveisu um 20% (95% CI; 9-29%; p<0,001).

Takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá börnum >6 ára með háþrýsting. Í klínískri rannsókn á 110 sjúklingum 6 til 16 ára með háþrýsting,  $\geq 20$  kg á þyngd og gaukulsíunarhraða  $>30$  ml/mín./ $1,73$  m<sup>2</sup>, fengu sjúklingar  $<50$  kg á þyngd ýmist 0,625, 2,5 eða 20 mg af enalapríli daglega. Sjúklingar  $\geq 50$  kg fengu 1,25, 5, eða 40 mg af enalapríli daglega. Lækkun á lággildi blóðþrýstings (trough blood pressure) við inngjöf enalapríls einu sinni á dag var háð skammtastærð. Skammtaháð blóðþrýstingslækkandi áhrif enalapríls voru samsvarandi í öllum undirhópum (aldur, Tanner stig, kyn, kynþáttur). Minnstu skammtar sem gefnir voru, 0,625 mg og 1,25 mg, sem svarar til 0,02 mg/kg einu sinni á dag, virtust ekki hafa jöfn blóðþrýstingslækkandi áhrif. Stærstu skammtarnir í rannsókninni voru 0,58 mg/kg (allt að 40 mg) einu sinni á dag. Mynstur aukaverkana er hið sama hjá börnum og fullorðnum.

## 5.2 Lyfjahlvörð

### Frásög

Eftir inntöku frásogast enalapríl hratt og nær hámarksblóðþéttni eftir eina klst. Reiknað út frá því sem skilst út með þvagi frásogast u.þ.b. 60% af enalapríli sem tekið er inn. Fæða hefur ekki áhrif á frásög enalapríls.

Eftir að enalapríl sem tekið er inn frásogast, breytist það hratt og að miklu leyti með vatnsrofi í enalaprílat sem er öflugur ACE hemill. Hámarksþéttni enalaprílats næst u.þ.b. 4 klst. eftir inntöku. Virkur helmingunartími uppsöfnunar enalaprílats eftir marga enalapríl skammta er 11 klst. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi næst jafnvægi á sermisstyrk enalaprílats eftir 4 daga meðferð.

### Dreifing

Á því bili sem styrkurinn er lækningalega mikilvægur binst enalaprílat ekki yfir 60% við plasmaprótein í mönnum.

### Umbrot

Fyrir utan breytinguna í enalaprílat eru engin merki um önnur umbrot enalapríls sem skipta máli.

### Brotthvarf

Útskilnaður enalaprílats er fyrst og fremst með þvagi. Meginþættirnir í þvagini eru enalaprílat sem er u.þ.b. 40% af skammtinum og óumbrotið enalapríl (um 20%).

### Skert nýrnastarfsemi

Útsetning sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi fyrir enalapríli og enalaprílati er aukin. Hjá sjúklingum með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins 40-60 ml/mín.) var flatarmál enalaprílats undir ferli (AUC) við jafnvægi (steady state) u.þ.b. helmingi hærra (tvöfalt) heldur en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi eftir gjöf 5 mg einu sinni daglega. Við alvarlega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins  $\leq 30$  ml/mín.) var AUC u.þ.b. áttfalt. Virkur helmingunartími enalaprílats eftir marga skammta af enalapríl maleati er lengri við svo mikla skerðingu nýrnastarfsemi og jafnvægi næst síðar. (sjá kafla 4.2). Hægt er að fjarlægja enalaprílat úr blóðrásinni með blóðskilun. Úthreinsun við skilun er 62 ml/mín.

### Börn og unglingar

Fjölskammta rannsókn á lyfjahlvörðum hjá 40 stúlkum og drengjum á aldrinum 2 mánaða til 16 ára sem voru með háþrýsting, var framkvæmd þar sem daglega voru gefin 0,07 til 0,14 mg/kg af enalapríl maleati. Enginn mikilvægur munur sást á lyfjahlvörðum enalaprílats barna borið saman við lyfjahlvörð fullorðinna. Niðurstöðurnar benda til stækkaðs flatarmáls undir ferli (staðlað sem skammtur á líkamspunga) með hækkuðum aldri: hins vegar sést ekki stækkað flatarmál undir ferli þegar niðurstöðurnar voru staðlaðar miðað við líkamsvirborð. Við jafnvægi var meðal virkur helmingunartími uppsöfnunar enalaprílats 14 klst.

### Brjóstagjöf

Eftir að stakir 20 mg skammtar voru teknir inn af fimm konum eftir barnsburð var hámarksgildi enalapríls í mjólk að meðaltali 1,7  $\mu\text{g/l}$  (á bilinu 0,54 til 5,9  $\mu\text{g/l}$ ) 4-6 tímum eftir inntöku. Hámarksgildi enalaprílats var að meðaltali 1,7  $\mu\text{g/l}$  (á bilinu 1,2 til 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); hámarkið kom fram á

breytilegum tíma yfir sólarhringinn. Sé stuðst við upplýsingarnar um hámarks-gildi í mjólk er áætlað að brjóstmylkingur sem eingöngu nærir á móðurmjólk fái að hámarki 0,16% af skammti móður, leiðrétt fyrir líkamsþyngd. Hjá konu sem tekið hafði inn 10 mg af enalapríli daglega í 11 mánuði var hámarks-gildi enalapríls í mjólk 2 µg/l fjórum tímum eftir inntöku og hámarks-gildi enalaprílats 0,75 µg/l um 9 tímum eftir inntöku. Heildarmagn enalapríls og enalaprílats sem mældist í mjólk á þessum 24 tímum var annars vegar 1,44 µg/l og hins vegar 0,63 µg/l. Fjórum tímum eftir stakan enalapríl skammt; 5 mg hjá einni móður og 10 mg hjá tveimur mæðrum, var enalaprílat ekki mælanlegt (<0,2 µg/l), enalapríl var ekki mælt.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar viðbótar upplýsingar.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Natríumkroskarmellósa, laktósumónóhýdrat, magnesíum sterat, forhleypt maíssterkja, natríum hýdrógenkarbónat.

10 mg og 20 mg töflur innihalda einnig gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

2,5 mg: 2 ár

5 mg: 2 ár

10 mg: 2 ár

20 mg: 2 ár

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hitastig en 25°C.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar eða PP-plastglös (securitainer).

*Pakkningastærðir:*

*Töflur 2,5 mg: 100 stk*

*Töflur 5 mg: 30 stk., 100 stk.*

*Töflur 10 mg: 30 stk., 100 stk.*

*Töflur 20 mg: 30 stk., 100 stk.*

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis hf

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður  
Ísland

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

2,5 mg töflur: MTnr. 930016 (IS)  
5 mg töflur: MTnr. 890085 (IS)  
10 mg töflur: MTnr. 930017 (IS)  
20 mg töflur: MTnr. 890086 (IS)

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Fyrsta útgáfa markaðsleyfa:  
2,5 mg töflur: 1. janúar 1994  
5 mg töflur: 1. júlí 1990  
10 mg töflur: 1. janúar 1994  
20 mg töflur: 1. júlí 1990

Endurnýjun markaðsleyfis: 3. febrúar 2009.

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

30. júní 2010.