

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Darazíð 20 mg/12,5 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 20 mg af enalaprílmaleati og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

Hjálparefni:

Hver tafla inniheldur 151 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Ljósappelsínugular, kringlóttar, kúptar töflur með deiliskoru.

Töflunni má skipta í jafna helminga.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Háþrýstingur af óþekktri orsök.

Föstu skammtarnir í samsetta lyfinu Darazíð eru ekki ætlaðir til notkunar í upphafi meðferðar. Þeir eru ætlaðir til að koma í stað notkunar 20 mg af enalaprílmaleati og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði hjá sjúklingum sem hafa náð jafnvægi með notkun virku efnanna í þessum hlutföllum, en með inntöku þeirra hvoru í sínu lagi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Íkomuleið: Til inntöku.

Skömmtun Darazíð skal ákveðin aðallega út frá svörun sjúklingsins við innihaldi enalaprílmaleats í samsetningunni.

Mælt er með skammtaaðlögun virku efnanna hvoru í sínu lagi.

Þegar klínískar aðstæður leyfa, má íhuga að skipta beint úr samhliða notkun lyfjanna tveggja yfir í föstu samsetninguna.

Háþrýstingur af óþekktri orsök

Venjulegur skammtur er 1 tafla á dag.

Við undanfarandi meðferð með þvagræsilyfjum

Meðferð með þvagræsilyfjum skal hætt 2-3 dögum áður en meðferð með Darazíð er hafin. (Sjá kafla 4.4).

Skömmtun þegar nýrnastarfsemi er skert

Þvagræsilyf úr hópi tíazíða henta e.t.v. ekki sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og virka ekki ef kreatínínúthreinsun er $\leq 0,5$ ml/sek. (30 ml./mín.) (miðlungs alvarleg til alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi). (Sjá kafla 4.3).

Þegar skipt er yfir í Darazíð skal aðlaga skammtinn af enalapríli hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, ef kreatínínúthreinsun er $\geq 0,5$ ml/sek. (30 ml/mín.). Þessum hópi henta öflug þvagræsilyf (loop þvagræsilyf) betur en tíazíð. Skammtar af Darazíð skulu vera eins lágir og unnt er (sjá kafla 4.4). Fylgjast skal með nýrnastarfsemi við notkun Darazíð.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum.

Notkun hjá öldruðum

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að verkun og þol við samhliða notkun enalaprílmaleats og hýdróklórtíazíðs eru eins hjá öldruðum og yngri sjúklingum. Ef um lífeðlisfræðilega skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða er mælt með að meðferð sé hafin með ½ töflu á dag.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir enalaprílmaleati, öðrum ACE-hemlum, hýdróklórtíazíði, öðrum sulfónamíðum eða ofnæmi fyrir einhverju hjálparefnanna.
- Sjúklingar sem hafa sögu um ofsabjúg í tengslum við fyrri meðferð með ACE-hemli og sjúklingar með ofsabjúg sem er arfgengur eða af óþekktum orsökum.
- Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $< 0,5$ ml/sek. (30 ml/mín.).
- Alvarleg lifrabilun.
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Enalapríl

Lágur blóðþrýstingur sem veldur einkennum

Lágur blóðþrýstingur sem veldur einkennum kemur mjög sjaldan fram hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla. Hjá sjúklingum með háan blóðþrýsting sem fá enalapríl kemur lágur blóðþrýstingur með einkennum líklega oftast fram ef sjúklinginn skortir vökva eða er með truflanir á saltjafnvægi, sem geta komið fram eftir meðferð með þvagræsilyfjum, skerðingu salts í fæði, himnuskilun, niðurgang eða uppköst (sjá kafla 4.5 og 4.8). Þar sem Darazíð 20 mg/12,5 mg töflur innihalda hýdróklórtíazíð skal annarri þvagræsimeðferð hætt, ef hægt er, 2-3 dögum áður en meðferðin er hafin til að forðast hættu á vökva- og saltaskorti.

Hjá sjúklingum með hjartabilun (með eða án skerðingar á nýrnastarfsemi) hefur lágþrýstingur með einkennum komið fram. Þetta kemur oftast fram hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun, sem hafa verið í meðferð með háum skömmtum af öflugum (loop) þvagræsilyfjum og eru með blóðnatríumlækkun eða skerta nýrnastarfsemi. Hefja skal meðferð hjá slíkum sjúklingum undir eftirliti læknis, helst á sjúkrahúsi og fylgjast skal nákvæmlega með sjúklingunum við aðlögun skammta af enalapríli og/eða þvagræsilyfi. Sömu atriði skal hafa í huga hjá sjúklingum með blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða sjúkdóm í heilæðum, þar sem alvarlegur lágþrýstingur getur valdið hjartadrepum eða heilablóðfalli.

Ef lágþrýstingur kemur fram, skal leggja sjúklinginn útaf og gefa jafnþrýstna saltlausn með innrennsli í bláæð. Tímabundið blóðþrýstingsfall kemur ekki í veg fyrir frekari meðferð, sem yfirleitt má hefja að nýju án vandkvæða í lægri skammti eða með öðru virku efnanna tveggja einu sér, þegar blóðþrýstingur hefur hækkað eftir vökvagjöfina.

Ósæðarþrengsli/ofþykktarsjúkdómur hjartavöðva

Eins og á við um öll æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar við gjöf ACE-hemla hjá sjúklingum með útfallsteppu í vinstri slegli eða ósæð og forðast notkun þeirra ef um er að ræða hjartalost og teppu sem hefur þýðingu fyrir blóðflæði.

Frumkomið aldósterónheilkenni

Notkun enalaprílmaleats/hýdróklórtíazíðs 20 mg/12,5 mg er ekki ráðlögð, þar sem sjúklingar með frumkomið aldósterónheilkenni svara ekki blóðþrýstingslyfjum sem hemja renín-angíótensín-aldósterónkerfið.

Skert nýrnastarfsemi

Greint hefur verið frá nýrnabilun í tengslum við enalapríl, einkum hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnakvilla, þ.m.t. þrengingu í nýrnaslagæð. Að því tilskildu að hún sé greind fljótt og rétt meðhöndluð, gengur nýrnabilun er tengist enalaprílmeðferð yfirleitt til baka.

Hætta á lágþrýstingi og skerðingu á nýrnastarfsemi eykst þegar sjúklingar með þrengingar í báðum nýrnaslagæðum, eða nýrnaslagæð til staks nýra ef aðeins er um að ræða eitt starfhæft nýra, fá meðferð með ACE-hemli. Jafnvel litlar breytingar á kreatíníni í sermi geta endurspeglað verulega skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá þessum sjúklingum skal hefja meðferðina með litlum skömmtum, undir nákvæmu lækni-seftirliti og nákvæmri skammtaðalögun ásamt eftirlit með nýrnastarfsemi.

Nýrnaígræðsla

Engin reynsla er af notkun enalapríls hjá sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu. Meðferð með enalapríl er því ekki ráðlögð.

Skert lifrastarfsemi

ACE-hemlar tengjast mjög sjaldan heilkenni sem byrjar með gulu vegna gallteppu og getur þróast og valdið alvarlegu lifrardrepi og (stöku sinnum) dauðsföllum. Orsakir þess að þetta heilkenni kemur fram eru ekki þekktar. Sjúklingar sem eru í meðferð með ACE-hemlum og fá gulu eða verulega hækkun lifrarendsímna skulu hætta meðferð með ACE-hemlum og fá ráðleggingar hjá lækni.

Daufkyrningafæð/kyrningahrap

Greint hefur verið frá daufkyrningafæð/kyrningahrap, blóðflagnafæð og blóðleysi hjá sjúklingum sem eru í meðferð með ACE-hemli. Daufkyrningafæð kemur mjög sjaldan fram hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og án annarra fylgikvilla (sjá kafla 4.8). Gæta skal mjög mikillar varúðar við notkun enalapríls hjá sjúklingum með bandvefssjúkdóm í æðum, sjúklinga í meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, allópúrinóli, prókaínamíði eða þegar um er að ræða fleiri en einn þessara þátta, einkum ef nýrnastarfsemi er skert. Sumir þessara sjúklinga geta þróað með sér alvarlegar sýkingar, sem í stökum tilvikum svara ekki öflugri sýklalyfjameðferð. Ef enalapríl er notað hjá slíkum sjúklingum er mælt með reglulegu eftirliti með hvítum blóðkornum og ráðleggja sjúklingum að greina frá öllum vísbendingum um sýkingar.

Ofsabjúgur

Greint hefur verið frá ofsabjúgi sem kemur fram í andliti, útlimum, vörum, tungu, raddböndum og/eða barkakýli hjá sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum, þ.m.t. enalaprílmaleati (sjá kafla 4.8). Þetta getur komið fram hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur. Í slíkum tilvikum skal strax hætta meðferð með enalapríli og fylgst náið með sjúklingnum til að tryggja að einkenni séu alveg horfin áður en sjúklingurinn er útskrifaður. Í þeim tilvikum þar sem þroti hefur eingöngu verið í andliti og vörum hafa einkenni almennt gengið til baka án meðferðar. Andhistamín hafa þó verið gagnleg til að draga úr einkennum.

Ofsabjúgur í barkakýli getur verið lífshættulegur. Ef ofsabjúgur tekur til tungu, raddbanda eða barkakýlis og öndunarvegur getur þess vegna lokast, skal án tafar veita viðeigandi meðferð, sem getur m.a. verið gjöf adrenalínlausnar 1:1000 (0,3 ml til 0,5 ml) undir húð og/eða frekari varúðarrástafanir til að tryggja opinn öndunarveg.

Tíðni ofsabjúgs er hærri hjá þeldökkum sjúklingum en sjúklingum sem ekki eru þeldökkir.

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. (Sjá einnig kafla 4.3).

Bráðaofnæmi í tengslum við afnæmingu fyrir skordýrum

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar í meðferð með ACE-hemlum fengið lífshættuleg bráðaofnæmisviðbrögð í tengslum við afnæmingu fyrir skordýrum. Sjúklingurinn skal því áður skipta yfir á annað blóðþrýstingslækkandi lyf, sem ekki má vera ACE-hemill.

Bráðaofnæmi í tengslum við LDL blóðskilun (LDL apheresis)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar sem fengið hafa ACE-hemla samtímis LDL blóðskilun fengið lífshættulegt bráðaofnæmi. Sjúklingurinn skal því áður skipta yfir á annað blóðþrýstingslækkandi lyf, sem ekki má vera ACE-hemill.

Sjúklingar í blóðskilun

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

Sykursýkisjúklingar

Sjúklingar í meðferð með sykursýkilyfjum til inntöku eða insúlíni eiga að hafa nákvæmt eftirlit með blóðsykri fyrsta mánuðinn sem þeir eru í meðferð með ACE-hemli (sjá kafla 4.5).

Hósti

Greint hefur verið frá hósta við notkun ACE-hemla. Einkennandi er að hóstinn er án uppgangs, viðvarandi og hverfur þegar meðferð er hætt. Hafa skal í huga hósta af völdum ACE-hemla við mismunagreiningu á hósta.

Skurðaðgerð/svæfing

Enalapríl hindrar myndun angíótensín-II af völdum renínlosunar hjá sjúklingum sem gangast undir stórar aðgerðir eða svæfingu með lyfjum sem valda lágþrýstingi. Ef lágþrýstingur kemur fram af þessum orsökum má hækka þrýstinginn með vökvagjöf.

Blóðkalíumhækkun

Hækkun þéttni kalíums í sermi hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með ACE-hemlum, þ.m.t. enalapríli. Sjúklingar sem eiga hættu á blóðkalíumhækkun eru sjúklingar með skerðingu á nýrnastarfsemi, sykursýki eða sjúklingar sem nota kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumbætiefni eða saltalíki sem inniheldur kalíum eða sjúklingar sem taka önnur lyf sem hækka kalíum í sermi (t.d. heparín). Ef samhliða notkun áðurnefndra lyfja er talin nauðsynleg, er mælt með reglulegu eftirliti með kalíum í sermi.

Notkun hjá börnum

Takmörkuð reynsla er af verkun og öryggi hjá börnum með háþrýsting, einkum af samsetningu enalapríls og hýdróklórtíazíðs.

Munur eftir kynþáttum

Eins og á við um aðra ACE-hemla hefur enalapríl greinilega minni áhrif til lækkunar blóðþrýstings hjá þeldökkum einstaklingum, hugsanlega vegna hærri tíðni lágra reníngilda hjá þeldökkum sjúklingum með háþrýsting.

Hýdróklórtíazíð

Skert nýrnastarfsemi

Tíazíð geta valdið blóðniturhækkun hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm. Uppsöfnunaráhrif af völdum virku efnanna geta komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ef skerðing á nýrnastarfsemi eykst, sem einkennist af vaxandi innihaldi köfnunarefnis sem ekki er úr próteinum, er nauðsynlegt að íhuga meðferðina vandlega og hugsanlega hætta þvagræsandi hluta meðferðarinnar (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða framsækinn lifrarsjúkdóm, þar sem breytingar í vökva- og saltajafnvægi geta valdið lifrardái (sjá kafla 4.3).

Áhrif hýdróklórtíazíðs á efnaskipti og innkirtla

Tíazíðmeðferð getur skert sykurþol. Skammtaaðlögun insúlíns eða annarra sykursýkilyfja getur verið nauðsynleg hjá sykursýkisjúklingum. Dulinn sykursýki getur komið fram við meðferð með tíazíðum (sjá kafla 4.5).

Hækkun kólesteróls og þríglýseríða getur komið fram í tengslum við þvagræsandi meðferð með tíazíðum. Hækkun þvagsýru í blóði getur komið fram hjá sjúklingum í tíazíðmeðferð og þeir fengið þvagsýrugigtarköst.

Truflanir á saltajafnvægi

Reglulegt eftirlit skal haft með söltum í sermi hjá öllum sjúklingum í þvagræsimeðferð.

Tíazíð (þ.m.t. hýdróklórtíazíð) geta valdið truflunum á vökva- eða saltajafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun og blóðlýting af völdum blóðklóríðlækkunar). Viðvörunareinkenni truflana á vökva- og saltajafnvægi eru munnþurrkur, þorsti, máttleysi, syfja, eirðarleysi, vöðvaverkir eða krampar, þreyta í vöðvum, lágþrýstingur, þvagþurrð, hraðtaktur og maga- eða þarmatruflanir svo sem ógleði og uppköst.

Þó blóðkalíumlækkun geti komið fram við meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum getur samhliða meðferð með enalapríli dregið úr blóðkalíumlækkun af völdum þvagræsilyfja. Hættan á blóðkalíumlækkun er mest hjá sjúklingum með skorpulífur, hjá sjúklingum í hraðri þvagræsingu, hjá sjúklingum með ófullnægjandi inntöku salta og hjá sjúklingum sem eru samhliða í meðferð með barksterum eða ACTH (sjá kafla 4.5).

Blóðnatríumlækkun getur komið fram hjá sjúklingum með bjúg ef heitt er í veðri. Klóríðskortur er yfirleitt vægur og krefst yfirleitt ekki meðferðar.

Tíazíð geta dregið úr kalsíumútskilnaði í þvagi og valdið vægum, skammvinnum hækkunum kalsíums í sermi, einnig þó ekki sé um að ræða undirliggjandi truflanir í kalsíumefnaskiptum. Greinileg blóðkalsíumhækkun getur bent til dulinnar ofstarfsemi kalkkirtla. Hætta skal notkun tíazíða við rannsóknir á starfsemi kalkkirtla.

Tíazíð auka útskilnað magnesíums í þvagi, sem getur valdið blóðmagnesíumlækkun.

Lyfjapróf

Hýdróklórtíazíðinnihald þessa lyfs getur valdið jákvæðum niðurstöðum í lyfjaprófum.

Aðrar varúðarráðstafanir

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram hjá sjúklingum með sögu um ofnæmi eða astma. Hætta á versnun eða virkjun rauðra úlfa hefur komið fram við notkun tíazíða.

Enalapríl og hýdróklórtíazíð

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með notkun tíazíða hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun 0,5 ml/sek. (30 ml/mín.) eða minni (sjá kafla 4.3).

Fylgjast skal með nýrnastarfsemi við notkun enalaprílmaleats/hýdróklórtíazíðs 20 mg/12,5 mg.

Hjá nokkrum háþrýstingssjúklingum sem ekki voru með þekktan nýrnasjúkdóm hefur komið fram hækkun á þéttni þvagefnis og kreatíníns í blóði við samhliða notkun þvagræsilyfja. Ef þetta kemur fram við notkun enalaprílmaleats/hýdróklórtíazíðs 20 mg/12,5 mg, skal notkun samsetta lyfsins hætt. Hugsanlegt er að hefja meðferð að nýju með minni skammti eða með öðru virku efnanna tveggja. Ef þetta kemur fram, ætti að hafa í huga möguleikann á undirliggjandi þrengingu í nýrnaslagæðum (sjá kaflann um enalapríl „Skert nýrnastarfsemi“).

Meðgangna

Ekki skal hefja meðferð með ACE-hemlum á meðgöngu. Þegar þungun er ráðgerð skal sjúklingurinn skipta yfir á annað blóðþrýstingslækkandi lyf sem sýnt hefur verið fram á að öruggt er að nota á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með ACE-hemli sé talin bráðnauðsynleg. Þegar þungun er

staðfest skal meðferð með ACE-hemli strax hætt og meðferð með öðru blóðþrýstingslækkandi lyfi hugsanlega hafin (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Lítíum

Almennt er ekki mælt með notkun samhliða lítíumi (sjá kafla 4.5).

Hætta á blóðkalíumlækkun

Samhliða notkun ACE-hemils og tíazíðs kemur ekki í veg fyrir blóðkalíumlækkun. Hafa skal reglulegt eftirlit með kalíumi.

Laktósi

Darazíð inniheldur lakstósaeinhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Enalapríl

Þvagræsilyf (tíazíð eða öflug (loop) þvagræsilyf)

Undanfarandi meðferð með stórum skömmtum af þvagræsilyfjum getur valdið vökvaskorti ásamt hættu á lágþrýstingi þegar meðferð með enalapríli er hafin (sjá kafla 4.4). Blóðþrýstingslækkandi verkunina er hægt að minnka með því að hætta notkun þvagræsilyfsins, með því að auka vatns- og saltinntöku eða með því að nota litla skammt af enalapríli.

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Samhliða notkun þessara lyfja (t.d. betablokka, metýldópa, kalsíumhemla) getur aukið blóðþrýstingslækkandi verkun enalapríls. Samhliða notkun nítróglýseríns og annarra nítrata eða annarra æðavíkkandi lyfja getur auk þess lækkað blóðþrýstinginn.

Þríhringlaga þunglyndislyf/geðrofslyf/deyfilyf

Samhliða notkun ákveðinna verkjalyfja, þríhringlaga þunglyndislyfja og geðrofslyfja og ACE-hemla getur valdið frekari lækkun blóðþrýstings (sjá kafla 4.4).

Adrenvirk lyf

Adrenvirk lyf geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi verkun ACE-hemla.

Sykursýkilyf

Faraldsfræðilegar rannsóknir benda til að samhliða gjöf ACE-hemla og sykursýkilyfja (insúlíns og sykursýkilyfja til inntöku) geti valdið öflugri blóðsykurslækkun með hættu á of lágum blóðsykri. Meiri líkur virðast á að þetta komi fram á fyrstu vikum samhliða meðferðarinnar og hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Ciklósporín

Eykur hættu á blóðkalíumhækkun við samhliða inntöku ACE-hemla.

Áfengi

Áfengi eykur blóðþrýstingslækkandi verkun ACE-hemla

Acetylsalicýlsýra, segavarnarlyf og betablokkar

Engin hætta er af gjöf enalapríls samhliða acetylsalicýlsýru (í blóðþynnandi skömmtum), segavarnarlyfjum og betablokkum.

Hýdróklórtíazíð

Við samhliða notkun geta eftirfarandi efni haft milliverkanir við tíazíð þvagræsilyf:

Áfengi, barbitúröt og sterk verkjalyf

Aukinn réttstöðulágþrýstingur getur komið fram.

Amfóterícín B (í bláæð), karbenoxólón, barksterar, kortikótrópín (ACTH) eða hægðalosandi lyf
Hýdróklórtíazíð getur aukið truflanir á saltajafnvægi, einkum blóðkalíumlækkun.

Blóðsykurslækkandi lyf (lyf til inntöku og insúlín)
Skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg (sjá kafla 4.4).

Kalsíumsölt og D-vítamín

Hækkun kalsíums í sermi vegna skerðingar á útskilnaði getur komið fram við samhliða meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum.

Hjartaglúkósíðar

Hætta á digitaliseitrun í tengslum við blóðkalíumlækkun af völdum tíazíða eykst.

Kólestryramín og kolestípolresín

Þessi lyf geta skert frásog hýdróklórtíazíðs.

Súlfónamíð þvagræsilyf skal taka minnst 1 klst. fyrir eða 4-6 klst. á eftir þessum lyfjum. Stakir skammtar af kólestryramíni eða jónaskiptu kolestípóli binda hýdróklórtíazíð og minnka frásogið úr meltingarvegi um annars vegar allt að 85% og hins vegar 43%.

Æðaþrengjandi amín (t.d. adrenalín)

Hugsanlega skert æðaþrengjandi svörun, en ekki að því marki að það útiloki notkun þeirra fyrirfram.

Prostaglandínmyndunar hemlar

Hjá sumum sjúklingum getur gjöf prostaglandínmyndunar hemla dregið úr áhrifum þvagræsilyfja hvað varðar þvagræsingu, útskilnað natríums í þvagi og lækkun blóðþrýstings.

Ónæmisbælandi lyf, barksterar til inntöku, prókaínamíð.

Hvítkornafæð.

Frumuhemjandi lyf (t.d. cíklófosfamíð, flúoróúracíl, metótrexat)

Auknar eiturverkanir á beinmerg (einkum kyrningafæð) vegna skerts brotthvarfs þessara frumudrepanði efna um nýru, af völdum hýdróklórtíazíðs.

Lyf gegn þvagsýrugigt (t.d. allópúrínól)

Það getur verið nauðsynlegt að auka skammt lyfja gegn þvagsýrugigt, þar sem hýdróklórtíazíð hefur tilhneigingu til að hækka þétni þvagsýru.

Lyf sem tengjast torsade de pointes

Vegna hættu á blóðkalíumlækkun skal gæta varúðar þegar hýdróklórtíazíð er gefið samhliða lyfjum sem tengjast *torsade de pointes*, t.d. ákveðnum lyfjum gegn hjartsláttartruflunum, ákveðnum geðrofslyfjum og öðrum lyfjum sem vitað er að framkalla *torsade de pointes*.

Vöðvaslakandi lyf sem ekki valda afskautun

Tíazíð geta aukið áhrif túbókúraríns.

Klínísk efnafræði

Hýdróklórtíazíð getur valdið truflun á greiningu með bentírómíð-prófi. Tíazíð geta minnkað próteinbundið jöð í sermi án vísbendinga um truflanir í skjaldkirtli.

Þvagræsilyf sem valda kalíumútskilnaði (t.d. fúrósemíð), karbenoxólón eða misnotkun hægðalosandi lyfja

Hýdróklórtíazíð getur aukið kalíum- og/eða magnesíumtap.

Enalapríl og hýdróklórtíazíð

Kalíumsparandi þvagræsilyf og kalíumuppþót

ACE-hemlar minnka kalíumtap af völdum þvagræsilyfja. Kalíumsparandi þvagræsilyf (t.d. spírónólaktón, tríamteren eða amilóríð), kalíumuppþót eða saltalíki sem inniheldur kalíum geta valdið

verulegri hækkun kalíums í sermi, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ef samhliða notkun er ráðlögð vegna þekktrar blóðkalúmlækkunar, skal gæta varúðar og hafa títt eftirlit með kalíumi í sermi (sjá kafla 4.4).

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfum hækkunum á þéttni litíums í sermi og eiturverkunum við samhliða gjöf litíums og ACE-hemla. Samhliða notkun tíazíð þvagræsilyfja getur aukið enn frekar hættu á litíum eiturverkunum af völdum ACE-hemla. Því er ekki mælt með notkun enalaprílmaleat og hýdróklórtíazíð samsetningarinnar samhliða litíum og hafa skal nákvæmt eftirlit með þéttni litíums í sermi ef samsetningin reynist nauðsynleg.

Bólguøyðandi gígtarlyf (NSAID)

Langvinn notkun bólguøyðandi gígtarlyfja (NSAID) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi verkun ACE-hemla. Lýst hefur verið viðbótarverkun bólguøyðandi gígtarlyfja og ACE-hemla á hækkun kalíums í sermi, en nýrnastarfsemi getur orðið skert. Þessi áhrif eru í meginatriðum afturkræf. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur komið fram bráð nýrnabilun, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sem eru t.d. aldraðir eða sjúklingar með vökvaskort. Langvinn gjöf bólguøyðandi gígtarlyfja (NSAID) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi verkun ACE-hemla. Gjöf bólguøyðandi gígtarlyfja (NSAID) getur dregið úr áhrifum hýdróklórtíazíðs hvað varðar þvagræsingu, útskilnað natríums í þvagi og lækkun blóðþrýstings.

Skuggaefni sem innihalda jöð

Hætta á bráðri nýrnabilun eykst, einkum við notkun hárra skammta af skuggaefnum sem innihalda jöð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Enalapríl, sem fer yfir fylgju, er fjarlægð úr blóðrás nýbura með kviðskilun með nokkrum árangri og má fræðilega fjarlægja með blóðskiptum. Engin reynsla er af því að fjarlægja hýdróklórtíazíð, sem einnig fer yfir fylgju, úr blóðrás nýbura. Við langvarandi útsetningu fyrir hýdróklórtíazíði á þriðja þriðjungi meðgöngu getur komið fram blóðþurrð í fylgju og vaxtarskerðing. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá of lágum blóðsykri og blóðflagnafæð hjá nýburum vegna útsetningar skömmu fyrir fæðingu. Nýburagula getur einnig komið fram. Hýdróklórtíazíð getur minnkað rúmmál plasma og blóðsteymi um fylgju.

ACE-hemla ætti ekki að nota 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).

Faraldsfræðilegar vísbendingar um hættu á vansköpun af völdum ACE hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki verið afdráttarlausar; hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilsháttar aukna hættu. 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 til vill hefja aðra meðferð.

Vitað er að notkun ACE-hemla á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu getur valdið fóstureitrun (minnkuð nýrnastarfsemi, legvatnsbrestur (oligohydramnios), vansköpun á höfuðkúpu og andlitsbeinum) og nýburaeitrun (nýrnabilun, lágþrýstingur, hækkun kalíumþéttni í blóði). (Sjá kafla 5.3). Hafi ACE-hemill verið notaður eftir að annar eða þriðji þriðjungur meðgöngu hófst, er ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu fóstursins ráðlögð. Fylgjast skal náíð með ungarbörnum mæðra sem tekið hafa ACE hemla, m.t.t. lágs blóðþrýstings (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf sýna mjög lága þéttu í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2). Þó sú þéttu sem kemur fram virðist ekki hafa klínísku þýðingu, má ekki nota Darazíð samhliða brjóstagjöf hjá fyrirburum eða nýburum á fyrstu vikum ævinnar, vegna hugsanlegrar hættu á starfsemi hjarta og æða og nýrna, og vegna skorts á klínískri reynslu. Ef barnið er eldra má íhuga notkun Darazíð hjá mæðrum sem eru með börn á brjósti ef meðferðin er nauðsynleg fyrir móðurina og fylgjast skal með aukaverkunum hjá barninu.

Bæði enalapríl og hýdróklórtíazíð skiljast út í brjóstamjólk. Tíazíð sem frásogast úr brjóstamjólk hafa verið tengd skerðingu eða jafnvel algerri hindrun mjólkurmyndunar. Ofnæmi fyrir súlfónamíðafleiðum, blóðkalúmlækkun og gulufárstaugakvelli (kernicterus) geta komið fram. Vegna hugsanlegrar hættu á alvarlegum aukaverkunum af völdum beggja innihaldsefnanna hjá brjóstmylkingnum, skal ákveða hvort hætta skuli brjóstgjöfinni eða meðferðinni hjá móðurinni. Það síðarnefnda á grundvelli nákvæmrar íhugunar á því hve mikilvæg meðferðin er fyrir móðurina.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar upplýsingar benda til að enalaprílmeat/hýdróklórtíazíð 20 mg/12,5 mg hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur eða notkun véla skal sjúklingurinn hafa í huga að sundl og þreyta geta komið fram.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar eru þreyta, sundl og hósti.

Enalapríl

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá fyrir enalapríl:

Blóð og eitlar Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Blóðleysi (þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi og rauðalosblóðleysi)
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Daufkyrningafæð, blóðrauðalækkun, lækkuð blóðkornaskil, blóðflagnafæð, kyrningahrap, beinmergsbæling, blóðfrumnafæð, eitlakvilli, sjálfsofnæmissjúkdómar
Efnaskipti og næring Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Of lágur blóðsykur (sjá 4.4 „ <i>sykursýkisjúklingar</i> “)
Geðræn vandamál Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Þunglyndi
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Rugl, svefnhöfgi, taugaóstyrkur
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Óeðlilegir draumar, svefntruflanir
Taugakerfi Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Höfuðverkur
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Svefnleysi, náladofi
Augu Mjög algengar ($> 1/10$)	Þokusýn
Eyru og vöfundarhús Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Svimi, eyrnasuð
Æðar Mjög algengar ($> 1/10$)	Sundl
Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Lágþrýstingur (þ.m.t. réttstöðulágþrýstingur), yfirið, hjartadrep eða áfall í heilaeðum, hugsanlega tengt alvarlegum lágþrýstingi hjá sjúklingum í verulegri hættu (sjá kafla 4.4), brjóstverkir, hjartsláttartruflanir, hjartaöng, hraðtaktur
Sjaldgæfar ($> 1/1.000$ og $< 1/100$)	Réttstöðulágþrýstingur, hjartsláttarónot
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Raynauds heilkenni

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Mjög algengar (>1/10)	Hósti
Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Mæði
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Nefrennsli, særindi í hálsi og hæsi, berkjukrampi/astmi
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Íferð í lungum, nefslímubólga, ofnæmis-lungnablöðrubólga/eósínfíklalungnabólga
Meltingarfæri Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Ógleði
Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Niðurgangur, kviðverkir, breytt bragðskyn
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Garnastífla, brisbólga, uppköst, meltingartruflanir, hægðatregða, lystarleysi, uppmagálsópægindi, munnþurrkur, magasár
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Munnbólga, tungubólga
Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)	Ofsabjúgur í þörmum
Lifur og gall Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Skert lifrarstarfsemi, lifrabólga, annað hvort í lifrarfrumum eða vegna gallteppu, lifrabólga þ.m.t. drep, gallteppa (þ.m.t. gula)
Húð og undirhúð Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Útbrot, ofnæmi/ofsabjúgur: Komið hefur fram ofsabjúgur í andliti, útlimum, vörum, tungu, raddböndum og/eða barkakýli (sjá kafla 4.4)
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Svitamyndun, kláði, ofsakláði, skalli
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni, skinnflagningshúðbólga, eitrunardrep í húðþekju, blöðrusótt, hörundsroði Greint hefur verið frá safni einkenna sem getur falið í sér sum eða öll eftirfarandi einkenni: Hita, hálhjúpsbólgu (serositis), æðabólgu, vöðvaverki/vöðvabólgu, liðverki/liðbólgu, jákvætt mótefni gegn kjarnapróteinum (antinuclear antibody (ANA)), hækkað sökk, fjölgun eósínfíkla og fjölgun hvítra blóðkorna. Útbrot, ljósnæmi eða önnur einkenni frá húð geta einnig átt sér stað.
Stoðkerfi og stoðvefur Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Vöðvakrampar
Nýru og þvagfæri Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Skert nýrnastarfsemi, nýrnabilun, próteinmiga
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Þvagþurrð
Æxlunarfæri og brjóst Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Getuleysi
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Brjóstastækkun hjá körlum

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Þróttleysi
Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Þreyta
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Roði, vanlíðan, hiti
Rannsóknaniðurstöður Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Blóðkalíumhækkun, hækkun kreatíníns í sermi
Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$)	Hækkun karbamíðs í sermi, blóðnatríumlækkun
Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$)	Hækkun lifrarensímgilda, hækkun bilírúbíns í sermi

Hýdróklórtíazíð

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá fyrir hýdróklórtíazíð:

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Tíðni ekki þekkt	Munnvatnskirtlabólga
Blóð og eitlar Tíðni ekki þekkt	Hvítkornafæð, daufkyrningafæð/kyrningahrap, blóðflagnafæð, vanmyndunarblóðleysi, rauðalosblóðleysi, beinmergsbæling
Efnaskipti og næring Tíðni ekki þekkt	Lystarleysi, blóðsykurshækkun, sykur í þvagi, hækkun þvagefnis í blóði, truflanir á saltjafnvægi (þ.m.t. blóðnatríumlækkun og blóðkalíumlækkun), hækkun kólesteróls og þríglýseríða
Geðræn vandamál Tíðni ekki þekkt	Eirðarleysi, þunglyndi, svefntruflanir
Taugakerfi Tíðni ekki þekkt	Lystarleysi, náladofi, sundl
Augu Tíðni ekki þekkt	Gulsýni, skammvinn þokusýn
Eyru Tíðni ekki þekkt	Svimi
Hjarta Tíðni ekki þekkt	Hjartsláttartruflanir
Æðar Tíðni ekki þekkt	Æðabólga með drepi (æðabólga, húðæðabólga), réttstöðulágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Tíðni ekki þekkt	Öndunarörðugleikar (þ.m.t. lungnabólga og lungnabjúgur)
Meltingarfæri Tíðni ekki þekkt	Uppmagálsópægindi, niðurgangur, hægðatregða, brisbólga
Lifur og gall Tíðni ekki þekkt	Gula (gula vegna gallteppu í lifur)
Húð og undirhúð Tíðni ekki þekkt	Ljósæmisviðbrögð, útbrot, viðbrögð er líkjast helluroða í húð, endurvirkjun helluroða í húð, ofsakláði, bráðaofnæmisviðbrögð, eitrunardreppur í húðþekju

Stoðkerfi og stoðvefur Tíðni ekki þekkt	Vöðvakrampar
Nýru og þvagræri Tíðni ekki þekkt	Áhrif á nýrnastarfsemi, millivefsnýrnabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Tíðni ekki þekkt	Hiti, veiklun

4.9 Ofskömmtnun

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um meðferð ofskömmtnunar með enalaprílmaleati/hýdróklórtíazíði 20 mg/12,5 mg.

Enalapríl

Algengustu einkenni ofskömmtnunar til þessa eru lágþrýstingur, sem kemur fram um 6 klst. eftir inntöku tafnanna, samfara blökkun renín-angíótensínkerfisins og móki.

Einkenni er tengjast ofskömmtnun ACE-hemla eru m.a. lost, truflanir í saltajafnvægi, nýrnabilun, oföndun, hraðtaktur, hjartsláttarónot, hægláttur, sundl, kvíði og hósti. Eftir inntöku 300 og 440 mg af enalapríli hefur komið fram þéttni enalapríls í sermi sem var annars vegar 100 og hins vegar 200 sinnum hærra en þéttin sem yfirleitt kemur fram við notkun ráðlagðra skammta.

Hýdróklórtíazíð

Algengustu einkenni ofskömmtnunar eru þau sem koma fram vegna útskilnaðar salta (blóðkalíumlækkun, blóðklóríðlækkun, blóðnatríumlækkun) og ofþornun vegna öflugrar þvagræsingar. Ef digitalis er einnig gefið getur blóðkalíumlækkun aukið hjartsláttartruflanir.

Meðferð er einkennabundin stuðningsmeðferð. Meðferð með enalaprílmaleati/hýdróklórtíazíði 20 mg/12,5 mg skal hætt og nákvæmt eftirlit haft með sjúklingunum. Ráðstafanir sem mælt er með fela í sér að framkalla uppköst, gjöf lyfjakola og gjöf hægðalosandi lyfja og/eða magaskolun, ef töflurnar voru teknar nýlega. Ofþornun, truflanir í saltajafnvægi og lágþrýsting skal meðhöndla með viðeigandi hætti. Enalaprílat er hægt að fjarlægja úr blóðrásinni með blóðskilun. (sjá kafla 4.4). Ekki er vitað með vissu að hve miklu leyti er hægt að fjarlægja hýdróklórtíazíð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: ACE-hemlar í blöndum með þvagræsilyfjum, ATC flokkur: C 09 B A 02.

Darazíð er samsett lyf, sem inniheldur ACE-hemil (enalaprílmaleat) og þvagræsilyf (hýdróklórtíazíð) og hefur blóðþrýstingslækkandi áhrif. ACE-hemill er peptíðlyfjastofa sem hvetur umbreytingu angíótensín I í æðapregjandi angíótensín II. ACE-hömlun lækkar þéttni angíótensín II í plasma, sem veldur aukinni renínvirkni og skertri seytingu aldósteróns í plasma. Enalapríl hefur blóðþrýstingslækkandi áhrif, einnig hjá sjúklingum með lág reníngildi.

Hýdróklórtíazíð er þvagræsilyf með blóðþrýstingslækkandi verkun, sem eykur renínvirkni í plasma. Verkunarháttur á bak við blóðþrýstingslækkandi áhrif tíazíða er ekki þekktur. Hýdróklórtíazíð hefur ekki áhrif á eðlilegan blóðþrýsting.

Í klínískum rannsóknum hefur gjöf samsetningar enalapríls og hýdróklórtíazíðs valdið meiri blóðþrýstingslækkun en hvort lyf gerir við einlyfjameðferð. Enalapríl getur minnkað kalíumtapið sem hýdróklórtíazíð veldur.

5.2 Lyfjahvörf

Enalaprílmaleat

Enalaprílmaleat frásogast hratt með hámarksþéttni enalapríls í sermi eftir u.þ.b. eina klukkustund. Um 60% af innteknum skammti frásogast og verður ekki fyrir áhrifum af samhliða neyslu fæðu.

Enalaprílmaleat er forlyf og er umbrotið í lifur í lyfjafræðilega virka efnið enalaprílat. Hámarksþéttni enalaprílats í sermi fæst 3-4 klst. eftir inntöku enalaprílmaleats. Þéttni enalaprílats í sermi einkennist af löngum lokafasa, sem sennilega skýrist af ACE-bindingu. Próteinbinding (þ.m.t. tengingin vegna ensímubrots) fer ekki yfir 60%. Hjá þátttakendum í rannsóknum með eðlilega nýrnastarfsemi næst jafnvægisþéttni enalaprílats á 4. degi eftir að meðferð er hafin.

Rannsóknir hjá hundum hafa sýnt að enalapríl fer aðeins yfir blóð-heilaþröskuld í takmörkuðum mæli og enalaprílat gerir það alls ekki. Enalapríl fer yfir fylgju.

Að frátölu vatnsrofi í enalaprílat myndar enalapríl engin marktæk umbrotsefni.

Enalaprílat er aðallega skilið út um nýru. Enalaprílat (u.þ.b. 40% af skammti) og óbreytt enalapríl eru skilin út í þvagi. Virkur uppsöfnunarhelmingunartími enalaprílats í sermi er 11 klst. eftir endurtekna skammta.

Enalaprílat er hægt að fjarlægja úr blóðrásinni með blóðskilun.

Hýdróklórtíazíð

Aðgengi hýdróklórtíazíðs er um 60-80%. Samtímis inntaka fæðu jók frásogið svolítið (u.þ.b. 15%).

Hýdróklórtíazíð umbrotnar ekki og er skilið hratt út um nýru.

Helmingunartími hýdróklórtíazíðs í plasma er 5,6 til 14,8 klst. Yfir 61% af skammtinum er skilinn út óbreyttur á 24 klst. Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju, en ekki blóð-heilaþröskuld.

Enalaprílmaleat - hýdróklórtíazíð

Endurteknir skammtar af enalaprílmaleati og hýdróklórtíazíði sem teknir eru á sama tíma hafa aðeins óveruleg áhrif á aðgengi efnanna. Samsetta taflan er jafngild samtímis gjöf innihaldsefnanna tveggja.

Brjóstgjöf

Eftir að stakir 20 mg skammtar voru teknir inn af fimm konum eftir barnsburð var hámarksgildi enalapríls í móðurmjólk að meðaltali 1,7 µg/l (á bilinu 0,54 til 5,9 µg/l) 4 til 6 klst. eftir inntöku. Hámarksgildi enalaprílats var að meðaltali 1,7 µg/l (á bilinu 1,2 til 2,3 µg/l); hámarksgildi kom fram á breytilegum tíma yfir sólarhringinn. Sé stuðst við upplýsingarnar um hámarksgildi í móðurmjólk er áætlað að brjóstmylkingur sem eingöngu nærast 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 hámarksgildi enalapríls í mjólk 2 µg/l fjórum klst. eftir inntöku og hámarksgildi enalaprílats 0,75 µg/l um 9 klst. eftir inntöku. Heildarmagn enalapríls og enalaprílats sem mældist í mjólk á þessum 24 klst. var annars vegar 1,44 µg/l og hins vegar 0,63 µg/l. Fjórum klst. eftir stakan enalaprílskammt, 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

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun benda til að enalapríl hafi engin alvarleg áhrif á frjósemi og æxlunarhæfni hjá rottum, auk þess sem efnið sé ekki vansköpunarvaldandi. Enalapríl fer yfir fylgju og hefur reynt hafa eiturverkanir á fóstur hjá kaninum um miðja meðgönguna og undir lok hennar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumkroskarmellósi
Laktósaeynhýdrat
Magnesíumsterat
Forhleypt maíssterkja
Nataríumhýdrógenkarbónat
Rautt járnoxíð (E172)
Gult járnoxíð (E172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Enginn

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli.

6.5 Gerð íláts og innihald

PP-glös með þurrkefni og PE loki auk þynnupakkningar (ál/ál).
28, 30, 50, 98 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Acatavis Nordic A/S
Ørnegårdsvej 16
2820 Gentofte
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/10/140/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. nóvember 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

30. nóvember 2010.