

22. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Enalapril "Accord", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31910

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enalapril "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 2,5 mg enalaprilmaleat.

Hver tablet indeholder 5 mg enalaprilmaleat.

Hver tablet indeholder 10 mg enalaprilmaleat.

Hver tablet indeholder 20 mg enalaprilmaleat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

*2,5 mg*

Dette lægemiddel indeholder 29,88-31,52 mg lactosemonohydrat pr. tablet.

*5 mg*

Dette lægemiddel indeholder 59,77-63,04 mg lactosemonohydrat pr. tablet.

*10 mg*

Dette lægemiddel indeholder 57,35-60,49 mg lactosemonohydrat pr. tablet.

*20 mg*

Dette lægemiddel indeholder 114,70-120,98 mg lactosemonohydrat pr. tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

2,5 mg

Hvide til råhvide, runde (5,0 mm i diameter), bikonvekse tabletter uden filmovertræk, præget med ”ISI” på den ene side og glatte på den anden side.

5 mg

Hvide til råhvide, trekantede (6,5 mm i diameter), bikonvekse tabletter uden filmovertræk, præget med ”IS2” på den ene side og delekærv på den anden side.

10 mg

Lyserøde, trekantede (6,5 mm i diameter), bikonvekse tabletter uden filmovertræk med meleret udseende, præget med ”IS3” på den ene side og delekærv på den anden side.

20 mg

Lyserøde, trekantede (8,80 mm i diameter), bikonvekse tabletter uden filmovertræk med meleret udseende, præget med ”IS5” på den ene side og delekærv på den anden side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at synke. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Behandling af hypertension.
* Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens.
* Forebyggelse af symptomatisk hjerteinsufficiens hos patienter med asymptomatisk venstre ventrikeldysfunktion (uddrivningsfraktion ≤ 35 %) (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis bør tilpasses den enkelte patient og blodtryksrespons (se pkt. 4.4).

*Hypertension*

Initialdosis er 5 mg til maksimalt 20 mg afhængigt af graden af hypertension og patientens tilstand (se nedenfor). Enalapril "Accord" administreres én gang daglig. Ved mild hypertension er den anbefalede initialdosis 5 mg til 10 mg. Patienter med stærkt aktiveret renin-angiotensin-aldosteronsystem (fx renovaskulær hypertension, salt- og/eller volumendepletering, hjerteinsufficiens eller alvorlig hypertension) kan opleve et kraftigt blodtryksfald efter initialdosis. Den anbefalede initialdosis til disse patienter er 5 mg eller mindre, og behandlingen bør initieres under lægekontrol.

Ved initiering af enalaprilbehandling kan tidligere behandling med højdosis diuretika resultere i volumendepletering samt risiko for hypotension. Den anbefalede initialdosis til disse patienter er 5 mg eller mindre. Om muligt bør diuretikabehandlingen afsluttes 2-3 dage, før initiering af behandling med Enalapril "Accord" påbegyndes. Nyrefunktion samt serumkalium bør monitoreres.

Sædvanlig vedligeholdelsesdosis er 20 mg daglig. Maksimal vedligeholdelsesdosis er 40 mg daglig.

*Hjerteinsufficiens/asymptomatisk venstre ventrikel dysfunktion*

I behandlingen af symptomatisk hjerteinsufficiens administreres Enalapril "Accord" i kombination med diuretika, og hvor det skønnes hensigtsmæssigt, i kombination med digitalis eller β-blokkere. Initialdosis af Enalapril "Accord" til behandling af patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens eller asymptomatisk venstre ventrikel dysfunktion er 2,5 mg, og dosis bør administreres under omhyggelig lægekontrol med henblik på at kunne afgøre den initiale virkning på blodtrykket. Hvis der ikke er symptomatisk hypotension, eller hvis symptomatisk hypotension er effektivt kontrolleret efter initiering af Enalapril "Accord" til behandling af hjerteinsufficiens, bør dosis gradvist øges til sædvanlig, daglig vedligeholdelsesdosis på 20 mg, enten som enkeltdosis eller fordelt på to daglige doser, alt efter patientens tolerance. Dosistitrering anbefales at foregå over en periode på 2-4 uger. Den maksimale dosis er 40 mg daglig fordelt på to doser.

Tabel 1: Foreslået dosistitrering af Enalapril "Accord" til patienter med hjerteinsufficiens/asymptomatisk venstre ventrikel dysfunktion.

|  |  |
| --- | --- |
| **Uge** | **Dosis mg/dag** |
| Uge 1 | Dag 1-3: 2,5 mg/dag\* som enkeltdosis  Dag 4-7: 5 mg/dag fordelt på to doser |
| Uge 2 | 10 mg/dag som enkeltdosis eller fordelt på to doser |
| Uge 3 og 4 | 20 mg/dag som enkeltdosis eller fordelt på to doser |

\* Der bør tages særlige forholdsregler hos patienter med nyreinsufficiens samt hos patienter i diuretikabehandling (se pkt. 4.4).

Blodtryk og nyrefunktion bør monitoreres omhyggeligt både før og efter behandlingsstart med Enalapril "Accord" (se pkt.4.4), da hypotension og (sjældnere) deraf følgende nyreinsufficiens er indberettet. Hos patienter behandlet med diuretika bør dosis om muligt nedsættes før start af behandling med Enalapril "Accord". Forekomst af hypotension efter initialdosis af Enalapril "Accord" er ikke ensbetydende med, at hypotension vil genopstå under kronisk behandling med Enalapril "Accord" og udelukker ikke fortsat brug af lægemidlet. Serumkaliumniveauet og nyrefunktion bør også monitoreres.

Dosis ved nyreinsufficiens:

Intervaller mellem enalapriladministration bør generelt forlænges og/eller dosis reduceres.

Tabel 2: Dosis ved nyreinsufficiens

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatininclearance (CrCL) ml/min** | **Initialdosis mg/dag** |
| 30 < CrCL < 80 ml/min. | 5-10 mg |
| 10 < CrCL ≤ 30 ml/min. | 2,5 mg |
| CrCL ≤ 10 ml/min. | 2,5 mg på dage med dialyse\* |

\* Se pkt. 4.4. Enalaprilat er dialysebart. På dage hvor patienten ikke er i dialyse, bør dosis afpasses blodtryksrespons.

*Ældre*

Dosis bør afstemmes i forhold til den ældre patients nyrefunktion (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Der er begrænsede erfaringer fra kliniske undersøgelser med brug af enalapril til hypertensive, pædiatriske patienter (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

*Anvendelse til pædiatriske patienter*

Til patienter, der kan synke tabletter, bør dosis tilpasses individuelt i forhold til patientprofil og blodtryksrespons.

Anbefalet initialdosis er 2,5 mg til patienter, der vejer 20 til <50 kg og 5 mg til patienter, der vejer ≥50 kg. Enalapril "Accord" administreres én gang daglig. Dosis bør justeres under hensyntagen til den enkelte patients behov, dog maksimalt 20 mg daglig til patienter, der vejer 20 til <50 kg og 40 mg til patienter, der vejer ≥50 kg (se pkt. 4.4).

Enalapril "Accord" anbefales ikke til nyfødte eller til pædiatriske patienter med glomerulær filtreringshastighed <30 ml/min/1,73 m², da der ikke foreligger data.

Administration

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, andre ACE-hæmmere eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Angioneurotisk ødem i forbindelse med tidligere ACE-hæmmerbehandling i anamnesen.
* Arveligt eller idiopatisk angioneurotisk ødem.
* Graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Samtidig brug af Enalapril "Accord" og lægemidler med aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).
* Samtidig brug med sacubitril/valsartan-behandling. Enalapril "Accord" må ikke initieres tidligere end 36 timer efter den sidste dosis sacubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension ses sjældent hos ukomplicerede hypertensive patienter. Blandt hypertensive patienter, der behandles med Enalapril "Accord", er symptomatisk hypotension mere sandsynlig, hvis patienten er volumendepleteret, for eksempel som følge af behandling med diuretika, saltfattig diæt, dialyse, diarré eller opkastninger (se pkt. 4.5 og 4.8). Hos patienter med hjerteinsufficiens, med eller uden nyreinsufficiens, er der observeret symptomatisk hypotension. Hypotension forekommer oftest hos patienter med sværere grader af hjerteinsufficiens, afspejlende anvendelsen af høje doser loop-diuretika, hyponatriæmi eller nedsat nyrefunktion.

Hos disse patienter bør behandling initieres under lægetilsyn, og patienterne bør følges nøje, når dosis af Enalapril "Accord" og/eller diuretikum justeres. Der bør tages lignende forholdsregler ved behandling af patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær lidelse, da drastisk blodtryksfald kan afstedkomme myokardieinfarkt eller cerebrovaskulært tilfælde.

Hvis der udvikles hypotension, bør patienten placeres liggende på ryggen og om nødvendigt tilføres intravenøst isotonisk saltvandsopløsning. Forbigående hypotension er ikke kontraindikation for fortsat behandling, der sædvanligvis kan genoptages uden vanskelighed, når blodtrykket er øget efter volumenekspansion.

Hos nogle patienter med hjerteinsufficiens, og med normalt eller lavt blodtryk, kan der under behandling med Enalapril "Accord" opstå yderligere sænkning af det systemiske blodtryk. Denne virkning er forudsigelig og sædvanligvis ikke årsag til seponering af behandlingen. Hvis hypotensionen bliver symptomgivende, kan reduktion af dosis og/eller seponering af behandling med diuretika og/eller Enalapril "Accord" være nødvendig.

Aorta- eller mitralklapstenose/hypertrofisk kardiomyopati

Som med alle vasodilatorer bør ACE-hæmmere gives med forsigtighed til patienter med venstre ventrikelklap- og udløbsobstruktion samt undgås i tilfælde af kardiogent shock og hæmodynamisk signifikant obstruktion.

Nedsat nyrefunktion

I tilfælde af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bør initialdosis af enalapril justeres i overensstemmelse med patientens kreatininclearance (se pkt. 4.2) og derefter som en funktion af patientens respons på behandlingen. Rutinemæssig monitorering af kalium og kreatinin bør være normal praksis i relation til disse patienter.

Der er set nyreinsufficiens i forbindelse med enalaprilbehandling. Dette har hovedsageligt været hos patienter med svær hjerteinsufficiens eller underliggende nyrelidelse, inklusive nyrearteriestenose. Hvis det erkendes og behandles straks, er nyreinsufficiens i forbindelse med enalaprilbehandling sædvanligvis reversibel.

Nogle hypertensive patienter, tilsyneladende uden allerede eksisterende nyresygdom, har udviklet forhøjelser i serumcarbamid og -kreatinin, når enalapril blev givet samtidigt med et diuretikum. Reduktion af enalaprildosis og/eller seponering af diuretikum kan være nødvendig. Denne situation bør vække mistanke om en underliggende nyrearteriestenose (se pkt. 4.4 – Renovaskulær hypertension).

Renovaskulær hypertension

Der er øget risiko for hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med uni- eller bilateral nyrearteriestenose behandles med ACE-hæmmere. Tab af nyrefunktion kan opstå med kun små ændringer i serumkreatinin. Behandling af disse patienter bør initieres under tæt lægetilsyn med lave doser, omhyggelig titrering og kontrol af nyrefunktion.

Nyretransplantation

Der er ingen erfaring med administration af Enalapril "Accord" til nyligt nyretransplanterede patienter. Behandling med Enalapril "Accord" anbefales derfor ikke.

Leversvigt

ACE-hæmmere er i sjældne tilfælde blevet forbundet med et syndrom, der begynder med cholestatisk icterus eller hepatitis og progredierer over i fulminant levernekrose og (undertiden) død. Dette syndroms mekanisme er ikke forstået. Patienter, der behandles med ACE-hæmmere og udvikler icterus eller markante forhøjelser af leverenzymer, bør ophøre med ACE-hæmmerbehandling og modtage passende medicinsk opfølgning.

Neutropeni/agranulocytose

Der er indberettet neutropeni/agranulocytose, thrombocytopeni og anæmi hos patienter, der er i ACE-hæmmerbehandling. Hos patienter med normal nyrefunktion og uden komplicerende faktorer opstår neutropeni sjældent. Enalapril bør bruges med ekstrem forsigtighed til patienter med collagen vaskulær sygdom, immunosuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller procainamid eller en kombination af disse komplicerende faktorer, især hvis der allerede forekommer nedsat nyrefunktion. Nogle af disse patienter udviklede alvorlige infektioner, der i nogle få tilfælde ikke responderede på intensiv antibiotisk behandling. Hvis enalapril anvendes til disse patienter, tilrådes periodisk kontrol af hvide blodlegemer, og patienterne bør vejledes om at indberette ethvert tegn på infektion.

Hypersensibilitet/angioødem

Angioødem omfattende ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx er indberettet hos patienter behandlet med ACE-hæmmere, inklusive Enalapril "Accord". Dette kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen. I sådanne tilfælde skal Enalapril "Accord" seponeres øjeblikkeligt og patienten observeres omhyggeligt for at sikre fuldstændig ophør af symptomer, før patienten afsluttes. Selv i tilfælde, hvor hævelsen er begrænset til tungen uden respirationsdepression, kan det være nødvendigt med fortsat patientovervågning, idet behandling med antihistaminer og kortikosteroider ikke altid er tilstrækkelig.

Der er i meget sjældne tilfælde blevet indberettet dødsfald på grund af angioødem forbundet med larynx- eller tungeødem. Hos patienter, hvor tungen, glottis eller larynx er påvirket, er der sandsynlighed for luftvejsobstruktion, særligt hos patienter med respirationskirurgi i anamnesen. I tilfælde, der omfatter tungen, glottis eller larynx, og hvor der er sandsynlighed for tillukning af luftvejene, skal der straks igangsættes passende behandling, der kan inkludere subkutan adrenalinopløsning 1:1000 (0,3-0,5 ml) og/eller forholdsregler med henblik på at sikre tilstrækkelig lufttilførsel.

Det er indberettet, at negroide patienter i behandling med ACE-hæmmere har højere incidens af angioødem sammenlignet med ikke-negroide patienter.

Patienter med tidligere tilfælde af angioødem uden relation til behandling med ACE-hæmmere, kan have øget risiko for udvikling af angioødem under ACE-hæmmerbehandling (se pkt. 4.3).

Samtidig brug af ACE-hæmmere med racecadotril, mTOR-hæmmere (fx temsirolimus, sirolimus, everolimus) og vildagliptin kan føre til øget risiko for angioødem (fx hævelse af luftveje eller tunge med eller uden respirationshæmning (se pkt. 4.5). Der skal udvises forsigtighed, når racecadotril, mTOR-hæmmere (fx sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin initieres hos en patient, som allerede tager en ACE-hæmmer.

Samtidig brug af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret på grund af den øgede risiko for angioødem. Behandling med sacubitril/valsartan må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af Enalapril "Accord". Behandling med Enalapril "Accord" må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Anafylaktiske reaktioner under hymenoptera-desensibilisering

I sjældne tilfælde har patienter, der fik ACE-hæmmer under desensibilisering med hymenopteravenom, oplevet livstruende anafylaktiske reaktioner. Disse reaktioner kan undgås ved midlertidigt ophør af ACE-hæmmerbehandling forud for hver desensibilisering.

Anafylaktiske reaktioner under LDL-aferese

I sjældne tilfælde har patienter, der fik ACE-hæmmer under LDL-aferese med dextransulfat, oplevet livstruende anafylaktiske reaktioner. Disse reaktioner kan undgås ved midlertidigt ophør af ACE-hæmmerbehandling forud for hver aferese.

Patienter i hæmodialyse

Anafylaktiske reaktioner er indberettet hos patienter i dialysebehandling med high-flux membraner (fx AN 69®) og samtidig ACE-hæmmerbehandling. Hos disse patienter bør det overvejes at bruge en anden type dialysemembran eller en anden klasse af antihypertensiva.

Hypoglykæmi

Diabetespatienter, der bliver behandlet med orale antidiabetika eller insulin og skal starte behandling med ACE-hæmmere, skal instrueres i at overvåge blodsukkeret grundigt, særligt i den første måned med samtidig brug (se pkt. 4.5).

Hoste

Der er indberettet hoste ved brug af ACE-hæmmere. Det er karakteristisk for hosten, at den er non-produktiv, vedvarende og forsvinder efter seponering af behandling. ACE-hæmmer-induceret hoste bør betragtes som en differentialdiagnose ved hoste.

Operation/anæstesi

Hos patienter, der gennemgår større operation eller er i anæstesi med stoffer, der forårsager hypotension, blokerer enalapril dannelsen af angiotensin II og derved patientens kompensatoriske reninfrigørelse. Hvis der opstår hypotension som følge af denne mekanisme, kan den korrigeres med volumenekspansion.

Hyperkaliæmi

ACE-hæmmere kan forårsage hyperkaliæmi, fordi de hæmmer frigivelsen af aldosteron. Virkningen er sædvanligvis ikke signifikant hos patienter med normal nyrefunktion. Der kan forekomme hyperkaliæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion og/eller hos patienter, som tager kaliumtilskud (inklusive salterstatninger), kaliumbesparende diuretika, trimethoprim eller co-trimoxazol, også kaldet trimethoprim/sulfamethoxazol, og især aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblokkere. Kaliumbesparende diuretika og angiotensinreceptorblokkere skal anvendes med forsigtighed hos patienter, som får ACE-hæmmere, og serumkalium samt nyrefunktion skal monitoreres (se pkt. 4.5).

Lithium

Kombinationen af lithium og enalapril anbefales generelt ikke (se pkt. 4.5).

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Pædiatrisk population

Der er begrænset erfaring med virkning og sikkerhed hos hypertensive børn >6 år, men ingen erfaring med andre indikationer. Der er begrænsede farmakokinetiske data tilgængelige for børn ældre end 2 måneder (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2). Enalapril "Accord" anbefales ikke til børn med andre indikationer end hypertension.

Enalapril "Accord" anbefales ikke til nyfødte eller til pædiatriske patienter med glomerulær filtreringshastighed <30 ml/min/1,73 m², da der ikke foreligger data (se pkt. 4.2).

Graviditet

Behandling med ACE-hæmmere bør ikke påbegyndes under graviditet. Ved planlægning af graviditet bør patienten overgå til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmere vurderes at være nødvendig. Ved påvist graviditet bør behandling med ACE-hæmmere seponeres omgående, og alternativ antihypertensiv behandling eventuelt indledes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Etniske forskelle

Som med andre ACE-hæmmere er enalapril tilsyneladende mindre effektiv til nedsættelse af blodtrykket i den negroide population end i den ikke-negroide population, muligvis på grund af en højere prævalens af lavreninstatus i den negroide hypertensive population.

Hjælpestoffer

Tabletterne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lægemidler, som øger risikoen for angioødem

Samtidig brug af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret, da det øger risikoen for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig brug af ACE-hæmmere med racecadotril, mTOR-hæmmere (fx sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger såsom hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller øvrige lægemidler, der kan øge serumkalium

Selvom serumkalium normalt forbliver inden for normalområdet, kan der forekomme hyperkaliæmi hos nogle patienter, som er i behandling med Enalapril "Accord". Kaliumbesparende diuretika (fx spironolacton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til betydelige stigninger i serumkalium. Der skal også udvises forsigtighed, når Enalapril ”Accord” bliver administreret samtidig med andre midler, der øger serum kalium, såsom trimethoprim og co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), da trimethoprim er kendt for at virke som et kaliumbesparende diuretikum, som amilorid Derfor frarådes kombination af Enalapril ”Accord” og ovennævnte lægemidler. Hvis samtidig brug af Enalapril ”Accord” og et af de ovenfor nævnte stoffer vurderes nødvendig, skal de anvendes med forsigtighed, og serumkalium og nyrefunktion skal kontrolleres hyppigt (se pkt. 4.4).

Ciclosporin

Hyperkaliæmi kan forekomme under samtidig brug af ACE-hæmmere og ciclosporin. Monitorering af serumkalium anbefales.

Heparin

Hyperkaliæmi kan forekomme under samtidig brug af ACE-hæmmere og heparin. Monitorering af serumkalium anbefales.

Diuretika (thiazid- eller loop-diuretika)

Tidligere behandling med højdosis diuretika kan resultere i volumendepletering og risiko for hypotension, når enalaprilbehandling initieres (se pkt. 4.4). Den hypotensive virkning kan nedsættes ved seponering af diuretika, ved at øge væske- eller saltindtaget eller ved at initiere behandling med en lav dosis af enalapril.

Andre antihypertensive lægemidler

Samtidig brug af disse lægemidler kan øge enalaprils hypotensive virkning. Samtidig brug af nitroglycerin og andre nitrater eller andre vasodilatorer kan nedsætte blodtrykket yderligere.

Lithium

Der er indberettet reversible forhøjelser af serumlithiumkoncentrationen og -toksicitet ved samtidig brug af lithium og ACE-hæmmere. Samtidig brug af thiazid-diuretika kan yderligere øge lithiumkoncentrationen og forøge risikoen for lithiumtoksicitet ved anvendelse af ACE-hæmmere. Brug af enalapril sammen med lithium anbefales ikke, men hvis kombinationen skønnes nødvendig, bør der udføres omhyggelig kontrol af serumlithiumkoncentrationen (se pkt. 4.4).

Tricykliske antidepressiva/antipsykotika/anæstetika/narkotika

Samtidig brug af visse anæstesipræparater, tricykliske antidepressiva og antipsykotika med ACE-hæmmere kan resultere i yderligere reduktion af blodtrykket (se pkt. 4.4).

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) herunder selektive cyclooxygenase-2- (COX-2) hæmmere

Administration af NSAID-præparater herunder selektive cyclooxygenase-2 (COX-2) hæmmere kan reducere den antihypertensive virkning af diuretika og andre lægemidler til behandling af hypertension. Derfor kan den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hæmmere dæmpes af NSAID-præparater, herunder selektive COX-2-hæmmere).

Samtidig administration af NSAID-præparater (herunder COX-2-hæmmere) og angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hæmmere udøver en additiv virkning på øgningen af serumkalium og kan resultere i forringelse af nyrefunktionen. Dette er sædvanligvis reversibelt. I sjældne tilfælde opstår akut nyreinsufficiens, især hos patienter med kompromitteret nyrefunktion (fx ældre eller volumendepleterede patienter, herunder patienter i diuretikabehandling). Kombinationen skal derfor administreres med forsigtighed hos patienter med kompromitteret nyrefunktion. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede, og nyrefunktionen skal overvåges efter iværksættelse af samtidig behandling og periodisk derefter.

Guld

Der er indberettet sjældne tilfælde af nitritoide reaktioner (med symptomer såsom ansigtsrødmen, kvalme, opkastning og hypotension) hos patienter, der fik samtidig behandling med injicerbar guld (natriumaurothiomalat) og ACE-hæmmere, herunder enalapril.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan nedsætte ACE-hæmmeres antihypertensive virkning.

Antidiabetika

Epidemiologiske undersøgelser antyder, at samtidig administration af ACE-hæmmere og antidiabetika (insulin, orale hypoglykæmiske stoffer) kan give en øget blodsukkersænkende virkning med risiko for hypoglykæmi. Dette fænomen synes mest sandsynligt i de første uger af en kombinationsbehandling og hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8).

Alkohol

Alkohol forstærker ACE-hæmmeres hypotensive virkning.

Acetylsalicylsyre, thrombolytika og β-blokkere

Enalapril kan uden risiko administreres samtidigt med acetylsalicylsyre (i kardiologiske doser), thrombolytika og β-blokkere.

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*ACE-hæmmere*

ACE-hæmmere frarådes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). ACE-hæmmere er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenitet ved behandling med ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er inkonklusive, men en lille forøget risiko kan ikke udelukkes. Ved planlægning af graviditet bør patienten overgå til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmere vurderes at være nødvendig.

Ved påvist graviditet bør behandling med ACE-hæmmere seponeres omgående, og alternativ behandling eventuelt indledes.

Det er kendt, at eksponering for ACE-hæmmere i graviditetens andet og tredje trimester forårsager human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyreinsufficiens, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3). Oligohydramnios hos moderen, der kan vise sig ved nedsat føtal nyrefunktion, er forekommet og kan resultere i kontraktur af lemmer, kraniofaciale misdannelser og hypoplastisk lungeudvikling.

Ved eksponering for ACE-hæmmere i andet eller tredje trimester anbefales ultralydsscanning af fosterets nyrefunktion og kranium.

Spædbørn, hvis mødre har taget ACE-hæmmere, bør observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Begrænsede farmakokinetiske data viser, at enalapril udskilles i modermælken i meget lave koncentrationer (se pkt. 5.2). Selvom disse koncentrationer synes at være uden klinisk relevans, frarådes det at bruge enalapril hos mødre, der ammer et præmaturt barn eller et nyfødt barn i dets første leveuger, da der er en hypotetisk risiko for kardiovaskulære og renale effekter, og fordi den kliniske erfaring hermed ikke er tilstrækkelig. Hvis der er tale om et ældre spædbarn, kan det overvejes at behandle moderen med Enalapril "Accord", hvis behandlingen er nødvendig for hende, og hvis barnet overvåges for bivirkninger.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Når der føres motorkøretøj og betjenes maskiner, bør patienten gøres opmærksom på, at der kan forekomme svimmelhed eller træthed.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger er indberettet i forbindelse med brug af enalapril i kliniske studier, samt efter markedsførelsen:

Tabel 3 Bivirkninger som følge af Enalapril "Accord"

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Meget sjælden (<1/10.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data)** |
| Blod og lymfesystem |  |  | Anæmi (inklusive aplastisk og hæmolytisk) | Neutropeni, fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit, trombocytopeni, agranulocytose, knoglemarvs-depression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmune sygdomme |  |  |
| Det endokrine system |  |  |  |  |  | Syndrom med uhensigts-mæssig sekretion af antidiuretisk hormon (SIADH) |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Hypoglykæmi (se pkt. 4.4) |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Depression | Konfusion, nervøsitet, insomni | Abnorme drømme, søvnforstyrrelser |  |  |
| Nervesystemet | Svimmelhed | Hovedpine, synkope, smags-forstyrrelser | Somnolens, paræstesier, vertigo |  |  |  |
| Øjne | Sløret syn |  |  |  |  |  |
| Ører og labyrint |  |  | Tinnitus |  |  |  |
| Hjerte |  | Brystsmerter, rytme-forstyrrelser, angina pectoris, takykardi | Palpitationer, myokardie-infarkt eller cerebrovaskulær hændelse\*. Der kan være sekundær til udtalt hypo-tension hos højrisiko-patienter (se pkt. 4.4) |  |  |  |
| Vaskulære lidelser |  | Hypotension (inklusive ortostatisk hypotension) | Rødmen, ortostatisk hypotension | Raynauds fænomen |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hoste | Dyspnø | Næseflåd, ondt i halsen og hæshed, bronko-spasme/astma | Lunge-infiltrater, rhinitis, allergisk alveolitis/eosinofil, pneumoni |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Diarré, abdominal-smerter | Ileus, pancreatitis, opkastning, dyspepsi, konstipation, anoreksi, epigastriske gener, tør mund, mavesår | Stomatitis/aftøs ulceration, glossitis | Intestinalt angioødem |  |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Leverinsufficiens, hepatitis – enten hepatocellulær eller cholestatisk, hepatitis inklusive nekrose, cholestase (inklusive icterus) |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt, overfølsomhed/angioødem: Der er indberettet angioødem i ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx (se pkt. 4.4) | Diaforese, pruritus, urticaria, alopeci | Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatitis, toksisk epidermal nekrolyse, pemphigus, erythroderma |  | Der er ind-  beretning om et symptom-kompleks, der kan indeholde nogle eller alle af  følgende symp-  tomer: Feber, serositis, vaskulitis, myalgi/my-  ositis, arthralgia/-  arthritis, positiv ANA, forhøjet SR, eosinofili og leuko-  cytose. Udslæt, fotosensiti-  vitet eller andre dermatolo-  giske manifesta-  tioner kan forekomme. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Muskel-kramper |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Nedsat nyrefunktion, nyreinsufficiens proteinuri | Oliguri |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Impotens | Gynækomasti |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni | Træthed | Ubehag, feber |  |  |  |
| Undersøgelser |  | Hyperkaliæmi, forhøjelser i serumkreatinin | Forhøjelser af serumcarbamid, hypona-triæmi | Forhøjede leverenzymtal, forhøjelse af serumbilirubin |  |  |

\* Under kliniske forsøg var incidensraterne i placebo- og kontrolgruppen sammenlignelige.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset data med hensyn til overdosering hos mennesker. De mest fremtrædende symptomer indberettet til dato er udtalt hypotension indsættende ca. 6 timer efter indtagelse af tabletter samtidig med blokade af renin-angiotensin-systemet og stupor. Symptomer forbundet med overdosis af ACE-hæmmere kan omfatte kredsløbschok, elektrolytforstyrrelser, nyreinsufficiens, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bradykardi, svimmelhed, angst og hoste. Der er indberettet serumenalaprilat-niveauer 100 og 200 gange højere end normalt set efter terapeutiske doser efter indtagelse af henholdsvis 300 mg og 440 mg enalapril.

Anbefalet behandling af overdosering er intravenøs infusion af saltvandsopløsning. Hvis der opstår hypotension, skal patienten placeres i Trendelenburgs leje. Behandling med angiotensin II infusion og/eller intravenøse catecholaminer kan også overvejes, hvis det er tilgængeligt. Hvis indtagelse er sket for nylig, bør der tages skridt til at eliminere enalaprilmaleat (fx opkastning, udpumpning, administration af adsorbenser og natriumsulfat). Enalaprilat kan fjernes fra det systemiske kredsløb ved hæmodialyse (se pkt. 4.4.). Behandling med pacemaker er indiceret ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale parametre, serumelektrolytter og kreatininkoncentrationer bør løbende kontrolleres.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: ACE-hæmmere, usammensatte, ATC-kode: C09AA02.

Enalapril "Accord" (enalaprilmaleat) er maleatsaltet af enalapril, et derivat af to aminosyrer, L-alanin og L-prolin. Angiotensinkonverterende enzym (ACE) er en peptidyldipeptidase, som katalyserer konverteringen af angiotensin I til pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseres enalapril til enalaprilat, der hæmmer ACE. Hæmning af ACE resulterer i nedsat plasmaangiotensin II, der medfører øget plasmareninaktivitet (pga. fjernelse af negativ feedback fra reninfrigørelse) og nedsat aldosteronsekretion.

ACE er identisk med kinase II. Enalapril "Accord" kan dermed blokere nedbrydning af bradykinin, et potent vasodepressorpeptid. Betydningen af dette for Enalapril "Accord"s terapeutiske virkning er dog endnu ikke belyst.

Virkningsmekanisme

Selvom Enalapril "Accord"s blodtrykssænkende mekanisme menes primært at være suppression af renin-angiotensin-aldosteronsystemet, virker Enalapril "Accord" også antihypertensivt hos patienter med lavreninhypertension.

Farmakodynamisk virkning

Administration af Enalapril "Accord" til patienter med hypertension reducerer både liggende og stående blodtryk uden at øge hjertefrekvensen signifikant.

Symptomatisk postural hypotension forekommer sjældent. Hos visse patienter kan det tage adskillige ugers behandling at opnå optimalt blodtryk. Pludselig seponering af Enalapril "Accord" er ikke forbundet med hurtig stigning i blodtrykket.

Effektiv inhibering af ACE-aktiviteten indtræder typisk 2-4 timer efter oral administration af en enkeltdosis enalapril. Begyndende reduktion i blodtryk ses sædvanligvis efter 1 time med maksimal reduktion 4-6 timer efter administration. Varigheden af virkningen er dosisrelateret. Ved anbefalede doser bibeholdes den antihypertensive og hæmodynamiske virkning dog i mindst 24 timer.

I hæmodynamiske studier af patienter med essentiel hypertension er sænkning af blodtrykket forbundet med reduktion i den perifere arteriemodstand og stigning i det kardielle output samt lille eller ingen ændring i puls. Efter administration af Enalapril "Accord" sås der øgning i renal gennemblødning, og den glomerulære filtreringshastighed forblev uændret. Der sås ingen tegn på natrium- eller væskeretention. Hos patienter med lav filtreringshastighed før behandlingsstart blev denne dog typisk øget.

I korterevarende kliniske studier af diabetikere og ikke-diabetikere med nyresygdom sås fald i albuminuri, urinudskillelse af IgG og totalprotein i urinen efter administration af enalapril.

Ved samtidig administration med thiazid-diuretika er den blodtrykssænkende virkning af Enalapril "Accord" som minimum additiv. Enalapril "Accord" kan reducere eller forebygge udvikling af thiazidinduceret hypokaliæmi.

Hos patienter med hjerteinsufficiens i behandling med digitalis og diuretika, er oral Enalapril "Accord" eller injektion forbundet med reduktion af den perifere modstand og blodtryk. Minutvolumen blev øget, mens pulsen faldt (sædvanligvis forhøjet hos patienter med hjerteinsufficiens). Lungekapillærtrykket blev også reduceret. Tolerancen over for motion og sværhedsgraden af hjerteinsufficiens, målt efter kriterier fastsat af New York Heart Association, forbedredes. Disse virkninger blev bevaret ved kronisk behandling.

Hos patienter med mild til moderat hjerteinsufficiens forsinkede enalapril den progressive hjerteudvidelse/-forstørrelse og hjerteinsufficiens. Dette blev målt som reduceret volumen af venstre ventrikel, diastolisk og systolisk volumen samt forbedret uddrivningsfraktion.

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom eller havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens der blev observeret en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev indberettet hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Klinisk virkning og sikkerhed

En randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret multicenterundersøgelse (SOLVD forebyggelsesundersøgelse) undersøgte en population med asymptomatisk venstre ventrikel dysfunktion (LVEF <35 %). 4228 patienter blev randomiseret til at få enten placebo (n=2117) eller enalapril (n=2111). I placebogruppen fik 818 patienter hjerteinsufficiens eller døde (38,6 %) i sammenligning med 630 i enalaprilgruppen (29,8 %) (risikoreduktion: 29 %; 95 % CI; 21-36 %; p<0,001). 518 patienter i placebogruppen (24,5 %) og 434 i enalaprilgruppen (20,6 %) døde eller blev indlagt på grund af ny eller forværret hjerteinsufficiens (risikoreduktion 20 %; 95 % CI; 9-30 %; p<0,001).

En randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret multicenterundersøgelse (SOLVD behandlingsforsøg) undersøgte en population med symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens grundet systolisk dysfunktion (uddrivningsfraktion <35 %). 2569 patienter, der fik konventionel behandling for hjerteinsufficiens, blev randomiseret til at modtage enten placebo (n=1284) eller enalapril (n=1285). Der var 510 dødsfald i placebogruppen (39,7 %) sammenlignet med 452 i enalaprilgruppen (35,2 %) (risikoreduktion: 16 %; 95 % CI; 5-26 %; p<0,0036). Der var 461 kardiovaskulære dødsfald i placebogruppen sammenlignet med 399 i enalaprilgruppen (risikoreduktion: 18 %; 95 % CI; 6-28 %; p<0,002), hovedsageligt grundet fald i dødsfald som følge af progressiv hjerteinsufficiens (251 i placebogruppen sammenlignet med 209 i enalaprilgruppen, risikoreduktion: 22 %; 95 % CI; 6-35 %). Færre patienter døde eller blev indlagt for forværret hjerteinsufficiens (736 i placebogruppen og 613 i enalaprilgruppen. Risikoreduktion: 26 %; 95 % CI; 18-34 %; p<0,001). I SOLVD-undersøgelsen hos patienter med venstre ventrikel dysfunktion reducerede Enalapril generelt risikoen for myokardieinfarkt med 23 % (95 % CI; 11-34 %; p<0,001) og reducerede risikoen for indlæggelse på grund af ustabil angina pectoris med 20 % (95 % CI; 9-29 %; p<0.001).

Pædiatrisk population

Der er begrænsede erfaringer med anvendelse til hypertensive pædiatriske patienter >6 år. I en klinisk undersøgelse med 110 hypertensive pædiatriske patienter i alderen 6-16 år med en legemsvægt ≥20 kg og en glomerulær filtreringshastighed >30 ml/min/1,73 m² fik patienter, der vejede <50 kg, enten 0,625 mg, 2,5 mg eller 20 mg enalapril dagligt, og patienter, der vejede ≥50 kg fik enten 1,25 mg, 5 mg eller 40 mg enalapril dagligt. Enalapriladministration én gang dagligt nedsatte blodtrykkets dalværdi på en dosisafhængig måde. Den dosisafhængige antihypertensive virkning af enalapril var konstant i alle undergrupper (alder, Tanner-niveau, køn, race). De laveste undersøgte doser, 0,625 mg og 1,25 mg svarende til gennemsnitligt 0,02 mg/kg én gang daglig, syntes dog ikke at give konstant antihypertensiv virkning. Den maksimale undersøgte dosis var 0,58 mg/kg (op til 40 mg) én gang daglig. Bivirkningsprofilen for pædiatriske patienter er ikke forskellig fra den, der ses hos voksne patienter.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Peroral enalapril absorberes hurtigt, og maksimale serumkoncentrationer af enalapril forekommer i løbet af 1 time. Baseret på fund i urin er mængden af absorberet enalapril fra oral enalapril ca. 60 %. Absorptionen af oral enalapril påvirkes ikke af tilstedeværelsen af føde i mave-tarm-kanalen.

Efter absorption hydrolyseres oral enalapril hurtigt og i stort omfang til enalaprilat, en potent ACE-hæmmer. Maksimale serumkoncentrationer af enalaprilat opnås ca. 4 timer efter peroral dosis af enalapril. Den effektive halveringstid for akkumuleret enalaprilat efter gentagne perorale doser enalapril er 11 timer. Hos personer med normal nyrefunktion opnås steady-state serumkoncentrationer af enalaprilat efter 4 dages behandling.

Fordeling

Ved de koncentrationer, der er terapeutisk relevante, overstiger bindingen af enalaprilat til humane plasmaproteiner ikke 60 %.

Biotransformation

Udover omdannelse til enalaprilat er der ingen tegn på signifikant metabolisme af enalapril.

Elimination

Enalaprilats udskillelse er primært renal. De primære komponenter i urinen er enalaprilat, dette gælder ca. 40 % af dosis og intakt enalapril (ca. 20 %).

Nyreinsufficiens

Eksponering for enalapril og enalaprilat øges for patienter med nyreinsufficiens. Hos patienter med mild til moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 40-60 ml/min) var steady-state AUC for enalaprilat ca. to gange større end hos patienter med normal nyrefunktion efter administration af 5 mg én gang dagligt Hos patienter med svær nyreinsufficiens (kreatininclearance ≤30 ml/min) blev AUC ca. 8 gange større. Med denne grad af nyreinsufficiens og efter flere doser af enalaprilmaleat forlænges den effektive halveringstid, og tiden til steady-state forsinkes (se pkt. 4.2). Enalaprilat kan fjernes fra det systemiske kredsløb ved hæmodialyse. Dialyseclearance er 62 ml/min.

Børn og unge

En flerdosis farmakokinetisk undersøgelse blev udført blandt 40 hypertensive mandlige og kvindelige pædiatriske patienter i alderen 2 måneder til ≤16 år efter daglig oral administration af 0,07-0,14 mg/kg enalaprilmaleat. Der var ingen væsentlige forskelle i enalaprilats farmakokinetik hos børn sammenlignet med historiske data for voksne. Data indikerer en øgning af AUC (normaliseret til dosis pr. legemsvægt) ved stigende alder. Der ses dog ikke en øgning af AUC, når data normaliseres pr. legemsoverfladeareal. Ved steady-state var den gennemsnitlige effektive halveringstid for akkumuleret enalaprilat 14 timer.

Amning

Hos fem post-partum kvinder blev den gennemsnitlige maksimale enalaprilkoncentration i modermælken opnået 4-6 timer efter administration af en enkelt 20 mg oral dosis og var på 1,7 μg/l (interval 0,54 til 5,9 μg/l). Den gennemsnitlige maksimale enalaprilkoncentration var 1,7 μg/l (interval 1,2 til 2,3 μg/l). De maksimale koncentrationer blev opnået på forskellige tidspunkter over en 24 timers periode. På baggrund af de maksimale koncentrationer i modermælken bedømmes det, at et fuldt ammet barn vil indtage ca. 0,16 % af den maternelle, vægtjusterede dosis.

Hos en kvinde, der havde taget 10 mg peroral enalapril daglig i 11 måneder, blev de maksimale enalaprilkoncentrationer i mælken opnået 4 timer efter indtagelsen af dosis og var på 2 μg/l, og de maksimale enalaprilkoncentrationer var på 0,75 μg/l og blev opnået ca. 9 timer efter dosis. Den totale mængde enalapril og enalaprilat, der blev målt i mælken over en 24 timers periode, var henholdsvis 1,44 μg/l mælk og 0,63 μg/l mælk.

4 timer efter administration af en enkelt dosis enalapril 5 mg hos en moder og 10 mg hos to andre mødre var enalaprilkoncentrationen i mælken ikke målbar (<0,2 μg/l). Enalaprilniveauerne blev ikke bestemt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ikke nogen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Reproduktive toksicitetsundersøgelser viser, at enalapril ikke har virkning på fertilitet og reproduktion hos rotter og ikke er teratogent. I en undersøgelse, hvor hunrotter blev medicineret før parring og drægtighed, var der en øget dødelighed blandt ungerne under laktation. Det er påvist, at det aktive stof passerer placenta og udskilles i mælk. Det er påvist, at ACE-hæmmere som klasse er føtotoksisk (giver skader og/eller er dødelige for fosteret), når de indgives i andet eller tredje trimester.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Microcelac 100 (indeholder lactosemonohydrat og mikrokrystallinsk cellulose)

Prægelatineret stivelse

Croscarmellosenatrium

Natriumhydrogencarbonat (se pkt. 2)

Magnesiumstearat

Rød jernoxid (E172) - kun 10 mg og 20 mg

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Al/Al-blister

Pakningsstørrelser

2,5 mg: 28, 30, 50 og 100 tabletter.

5 mg: 20, 28, 30, 56, 60, 90 og 100 tabletter.

10 mg: 20, 28, 30, 56, 60, 90 og 100 tabletter.

20 mg: 14, 20, 28, 30, 60, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,5 mg: 63832

5 mg: 63833

10 mg: 63834

20 mg: 63835

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. august 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. november 2024