

 21. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley", tabletter**

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

31618

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 20 mg enalaprilmaleat og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 130 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Lysegule, runde, bikonvekse tabletter uden overtræk, der har delekærv på den ene side og er blanke på den anden side. Tabletterne måler cirka 8,5 mm.

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

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" er indiceret til behandling af hypertension, når monoterapi med ACE-hæmmere eller thiaziddiuretika ikke har haft tilstrækkelig virkning.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er en tablet daglig.

*Forudgående diuretikabehandling*

Der kan opstå symptomatisk hypotension efter den første dosis af enalaprilmaleat/hydro­chlorthiazid. Der er størst risiko for dette hos patienter med volumen- og/eller saltdepletering som følge af forudgående diuretikabehandling. Diuretikabehandling bør seponeres 2-3 dage inden opstart af behandling med Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley".

*Nedsat nyrefunktion*

Da den indledende dosering af enalapril hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance over 30 ml/min. til mindre end 80 ml/min.) er 5-10 mg, anbefales ikke enalaprilmaleat/hydrochlorothiazid som initialterapi til disse patienter (se afsnit 4.4). Enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid er kontraindiceret til patienter, der har en kreatininclearance mindre end eller lig med 30 ml/min.

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt.

Administration

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* svær nyreinsufficiens (kreatininclearance ≤ 30 ml/min).
* anuri.
* anamnestisk angioødem i forbindelse med tidligere ACE-hæmmerbehandling.
* hereditært eller idiopatisk angioødem.
* overfølsomhed over for sulfonamidderivater.
* andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
* svær leverinsufficiens.
* samtidig brug af Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" og præparater, der indeholder aliskiren, er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nyreinsufficiens (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).
* samtidig brug med sacubitril / valsartan-behandling. Enalapril må ikke initieres tidligere end 36 timer efter den sidste dosis sacubitril / valsartan (se også pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Enalapril/hydrochlorthiazid**

Hypotension og forstyrrelser i væske-/elektrolytbalancen

Symptomatisk hypotension ses sjældent hos patienter med ukompliceret hypertension. Hos hypertensive patienter, der får Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley", er det mest sandsynligt, at symptomatisk hypotension opstår, hvis patienten har været volumendepleteret, f.eks. pga. diuretikabehandling, saltfattig diæt, dialyse, diarré eller opkastning (se pkt. 4.5 og 4.8). Serumelektrolytter bør måles med jævne mellemrum hos sådanne patienter.

Der skal udvises særlig opmærksomhed hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær sygdom, eftersom et markant fald i blodtrykket kan medføre myokardieinfarkt eller cerebrovaskulære hændelser hos sådanne patienter. Der er set symptomatisk hypertension hos hypertensive patienter med hjerteinsufficiens med eller uden ledsagende nyreinsufficiens. Der er størst sandsynlighed for, at dette opstår hos patienter med svære grader af hjerteinsufficiens, der er kendetegnet ved brug af loop-diuretika i høje doser, hyponatriæmi eller nedsat nyrefunktion. Hos sådanne patienter bør behandlingen iværksættes under lægelig overvågning, og patienterne bør følges tæt i forbindelse med dosisjusteringer af Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" og/eller diuretika. Lignende overvejelser kan være relevante hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær sygdom, eftersom et markant fald i blodtrykket kan medføre myokardieinfarkt eller cerebrovaskulære hændelser hos sådanne patienter.

I tilfælde af hypotension skal patienten anbringes i rygleje. Om nødvendigt skal der indgives en intravenøs infusion af fysiologisk saltvand. Et forbigående hypotensivt respons udgør ikke en kontraindikation for yderligere doser, som sædvanligvis kan gives uden problemer, når blodtrykket atter er steget efter volumenekspansion.

Nedsat nyrefunktion
Der er rapporteret om nyresvigt i forbindelse med enalapril, primært hos patienter med svær hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose. Nyresvigt i forbindelse med enalaprilbehandling er som regel reversibelt, hvis det bliver opdaget og korrekt behandlet i tide.

Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" bør ikke administreres til patienter med nyreinsufficiens (kreatininclearance < 80 ml/min eller > 30 ml/min), før titreringen af enalapril har vist, at patienten har behov for doserne i denne formulering (se pkt. 4.4 og 4.2).

Nogle hypertensive patienter uden tidligere påvist nyresygdom har udviklet stigninger i blodurea og kreatinin ved samtidig behandling med enalapril og et diuretikum (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, Enalaprilmaleat, Nedsat nyrefunktion; Hydrochlorthiazid, Nedsat nyrefunktion). Hvis dette sker, bør behandlingen med Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" seponeres. Denne situation bør give anledning til overvejelser om muligheden for underliggende nyrearteriestenose (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, Enalaprilmaleat, Renovaskulær hypertension).

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 og 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.

Hyperkaliæmi

Kombination af enalapril og et diuretikum i lav dosis udelukker ikke muligheden for hyperkaliæmi (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, Enalaprilmaleat, Serumkalium).

Lithium

Kombination af lithium og enalapril og diuretika frarådes generelt (se pkt. 4.5).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt.

**Enalaprilmaleat**

Aortastenose/hypertrofisk kardiomyopati
ACE-hæmmere bør, ligesom alle andre vasodilatatorer, gives med forsigtighed til patienter med obstruktion i venstre ventrikels udløbsdel og undgås i tilfælde af kardiogent shock og hæmodynamisk signifikant obstruktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er rapporteret om nyresvigt i forbindelse med enalapril, primært hos patienter med svær hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose. Hvis det opdages i tide og behandles behørigt, vil nyresvigt som følge af enalaprilbehandling som regel være reversibel (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen’, Enalaprilmaleat/Hydrochlorthiazid, Nedsat nyrefunktion; Hydrochlorthiazid, Nedsat nyrefunktion).

Renovaskulær hypertension

Der er øget risiko for hypotension og nedsat nyrefunktion, når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i en enkelt fungerende nyre bliver behandlet med ACE-hæmmere. Tab af nyrefunktion kan ske selv ved en svag ændring i serumkreatinin. Hos sådanne patienter bør behandlingen opstartes under tæt lægeovervågning med lave doser, forsigtig titrering og monitorering af nyrefunktionen.

Nyretransplantation

Der er ingen erfaring med administration af enalapril til patienter, som for nylig har gennemgået en nyretransplantation. Derfor frarådes behandling med enalapril.

Hæmodialyse

Enalapril er ikke indiceret hos patienter, der har brug for dialyse som følge af nedsat nyrefunktion. Der er rapporteret om anafylaktoide reaktioner hos patienter, der fik dialyse med high-flux-membraner (f.eks. AN 69®) og samtidig behandling med en ACE-hæmmer. Hos sådanne patienter bør det overvejes at anvende en anden type dialysemembran eller en anden gruppe antihypertensiva.

Leversvigt

ACE-hæmmere har i sjældne tilfælde været forbundet med et syndrom, der starter med kolestatisk ikterus eller hepatitis og udvikler sig til fulminant levernekrose og (undertiden) dødsfald. Mekanismen bag dette syndrom er ikke klarlagt. Hos patienter, der får ACE-hæmmere og udvikler ikterus eller markant forhøjede leverenzymtal, skal ACE-hæmmerne seponeres, og der skal iværksættes passende medicinsk opfølgning (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, Hydrochlorthiazid, Leversygdom).

Neutropeni/agranulocytose

Der er rapporteret om neutropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anæmi hos patienter i behandling med ACE-hæmmere. Neutropeni forekommer sjældent hos patienter med normal nyrefunktion og uden andre komplicerende faktorer. Enalapril bør anvendes med ekstrem forsigtighed hos patienter med kollagen vaskulær sygdom, patienter i immunundertrykkende behandling, hos patienter i behandling med allopurinol eller procainamid eller hos patienter med en kombination af disse komplicerende faktorer, navnlig hvis patienten allerede har nedsat nyrefunktion. Nogle af disse patienter udviklede alvorlige infektioner, som i nogle få tilfælde ikke responderede på intensiv antibiotikabehandling. Hvis enalapril anvendes hos sådanne patienter, bør leukocyttallet monitoreres, og patienterne bør informeres om, at henvende sig ved ethvert tegn på infektion.

Serumkalium

ACE-hæmmere kan forårsage hyperkaliæmi, fordi de hæmmer frigørelsen af aldosteron. Virkningen er normalt ikke signifikant hos patienter med normal nyrefunktion. Hos patienter med nedsat nyrefunktion og / eller hos patienter, der tager kaliumtilskud (inklusive salterstatninger) kaliumsparende diuretika, trimethoprim eller co-trimoxazol, også kendt som trimethoprim / sulfamethoxazol og især aldosteron-antagonister eller angiotensin-receptorblokkere, kan hyperkaliæmi forekomme. Kaliumsparende diuretika og angiotensin-receptorblokkere bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der får ACE-hæmmere, og serumkalium og nyrefunktion skal overvåges (se pkt. 4.5)

Hypoglykæmi

Diabetikere i behandling med orale antidiabetika eller insulin, som påbegynder behandling med en ACE-hæmmer, skal informeres om at holde nøje øje med, om de udvikler hypoglykæmi, især i den første måned med kombineret brug (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, Hydrochlorthiazid, Metaboliske og endokrine virkninger og pkt. 4.5)

Overfølsomhed/angioødem

Samtidig brug af ACE-hæmmere med sacubitril / valsartan er kontraindiceret på grund af den øgede risiko for angioødem. Behandling med sacubitril / valsartan må ikke påbegyndes tidligere end 36 timer efter den sidste dosis enalapril. Hvis behandling med sacubitril / valsartan er stoppet, skal enalaprilbehandling først påbegyndes før 36 timer efter den sidste dosis sacubitril / valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig brug af ACE-hæmmere med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. Sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til en øget risiko for angioødem (f.eks. Hævelse i luftvejene eller tungen, med eller uden nedsat luftvej) (se pkt. 4.5). Der skal udvises forsigtighed, når man starter racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. Sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos en patient, der allerede tager en ACE-hæmmer.

Der er rapporteret om angioødem i ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx hos patienter i behandling med ACE-hæmmere, herunder enalaprilmaleat. Angioødem kan forekomme når som helst under behandlingen.

I så fald skal Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" straks seponeres, og der skal iværksættes hensigtsmæssig monitorering for at sikre fuldstændig afklaring af symptomerne, før patienten sendes hjem. Selv i tilfælde, hvor hævelsen er begrænset til tungen, og patienten ikke har åndedrætsbesvær, kan længerevarende overvågning af patienterne være påkrævet, idet behandling med antihistaminer og kortikosteroider kan være utilstrækkelig.

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret om dødsfald forårsaget af angioødem i forbindelse med et ødem i larynx eller i tungen. Hos patienter, hvor tungen, glottis eller larynx er involveret, er der sandsynlighed for obstruktion af luftvejene, især hos patienter med luftvejsoperationer i anamnesen. Hvis tunge, glottis eller larynx er involveret, og der derfor er sandsynlighed for obstruktion af luftvejene, skal der omgående gives hensigtsmæssig behandling, som kan omfatte subkutan adrenalinopløsning 1:1000 (0,3 ml-0,5 ml) og/eller foranstaltninger til sikring af frie luftveje.

Der er rapporteret om en højere incidens af angioødem hos sorte patienter end hos hvide patienter. Det bør dog bemærkes, at sorte patienter tilsyneladende har en øget risiko for angioødem generelt.

Patienter med angioødem i anamnesen uden forbindelse til behandling med ACE-hæmmere kan have en øget risiko for at udvikle angioødem under behandling med en ACE-hæmmer (se også pkt. 4.3).

Patienter, der får samtidig behandling med ACE-hæmmere og mTOR-hæmmere (f.eks. temsirolimus, sirolimus, everolimus), kan have en øget risiko for angioødem.

Anafylaktiske reaktioner under hymenoptera-desensibilisering

I sjældne tilfælde har patienter, der har fået ACE-hæmmere under desensibilisering med hymenoptera-gift, fået livstruende anafylaktoide reaktioner. Disse reaktioner blev undgået ved at seponere behandlingen med ACE-hæmmere midlertidigt før hver desensibilisering.

Anafylaktiske reaktioner under LDL-aferese

I sjældne tilfælde har patienter, der fik ACE-hæmmere under LDL-aferese med dextransulfat, fået livstruende anafylaktiske reaktioner. Disse reaktioner blev undgået ved at seponere behandlingen med ACE-hæmmere midlertidigt før hver aferese.

Hoste

Der er rapporteret om hoste ved brug af ACE-hæmmere. Det er kendetegnende, at hosten er ikke-produktiv og vedvarende og forsvinder, når behandlingen bliver seponeret. ACE-hæmmer-induceret hoste bør betragtes som en del af differentialdiagnosen ved hoste.

Kirurgi/anæstesi

Enalapril hæmmer dannelse af angiotensin II og hæmmer derfor evnen til at kompensere via renin-angiotensinsystemet hos patienter, der gennemgår større kirurgiske indgreb eller er under anæstesi med stoffer, der fremkalder hypotension. Hypotension, der opstår på grund af denne mekanisme, kan korrigeres med volumenekspansion (se pkt. 4.5).

Graviditet

ACE-hæmmere bør ikke initieres under graviditet. Medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmere vurderes at være essentiel, bør patienter, der planlægger graviditet, skifte til alternativ antihypertensiv behandling med en velkendt sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditet er diagnosticeret, skal behandling med ACE-hæmmere straks ophøre, og hvis det er hensigtsmæssigt, bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Etniske forskelle

Ligesom andre ACE-hæmmere giver enalapril øjensynligt mindre effektiv blodtrykssænkning hos sorte patienter end hos andre patienter, hvilket sandsynligvis skyldes en højere prævalens af lavrenin-tilstande i den sorte hypertensive population.

**Hydrochlorthiazid**

Nedsat nyrefunktion

Hydrochlorothiazid er kontraindiceret til patienter med kreatininclearance ≤ 30 ml/min.

Leversygdom

Thiazider bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion eller progressiv leversygdom, eftersom mindre ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan udløse hepatisk koma (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, Enalaprilmaleat, Leversvigt).

Metaboliske og endokrine virkninger

Thiazidbehandling kan nedsætte glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af diabetesmedicin, herunder insulin (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, Enalaprilmaleat, Diabetespatienter). Thiazider kan reducere serumniveauet af natrium, magnesium og kalium.

Thiazidbehandling kan være forbundet med forhøjede koncentrationer af kolesterol og triglycerider. Ved en dosis på 12,5 mg hydrochlorthiazid er der dog rapporteret om ringe eller ingen virkning. I kliniske studier med 6 mg hydrochlorthiazid blev der heller ikke set klinisk signifikante virkninger på glucose, kolesterol, triglycerider, natrium, magnesium eller kalium.

Thiazider kan nedsætte urinudskillelsen af calcium og forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium hos patienter uden kendte forstyrrelser i calciummetabolismen. Markant hypercalcæmi kan være tegn på latent hyperparathyreoidisme. Thiazider bør seponeres, før parathyroideafunktionen kontrolleres.

Thiazidbehandling kan fremskynde hyperurikæmi og/eller urinsyregigt hos visse patienter. Denne hyperurikæmiske virkning er tilsyneladende dosisrelateret. Enalapril kan dog øge udskillelsen af urinsyre i urinen og således mindske hydrochlorthiazids hyperurikæmiske virkning.

Serumelektrolytter bør måles med passende intervaller, som det altid er tilfældet ved diuretikabehandling.

Thiazider (herunder hydrochlorthiazid) kan forårsage forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose). Advarselstegnene på væske- eller elektrolytforstyrrelser er xerostomi, tørst, svækkelse, letargi, døsighed, rastløshed, muskelsmerter eller -kramper, muskeltræthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser såsom kvalme og opkastning.

Hypokaliæmi kan forekomme under anvendelse af thiaziddiuretika, men samtidig behandling med enalapril kan reducere diuretika-induceret hypokaliæmi. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrose, patienter med hurtig diurese, patienter med utilstrækkelig oral indtagelse af elektrolytter og hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH (se pkt. 4.5).

Hyponatriæmi kan opstå hos ødematøse patienter i varmt vejr. Chloridmangel er sædvanligvis af mild grad, som normalt ikke kræver behandling.

Thiazider har vist sig at øge urinudskillelsen af magnesium, hvilket kan resultere i hypomagnesiæmi.

Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme under behandling med thiazider, også hos patienter uden allergi eller astma bronkiale i anamnesen. Der er rapporteret om forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus ved brug af thiazider.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (NMSC) [basalcellekarcinom (BCC)og planocellulært karcinom (SCC)] ved eksponering for højere kumulative doser hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme bag NMSC.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for NMSC og have at vide, at de skal tjekke huden regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger, som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og sørge for tilstrækkelig beskyttelse ved eksponering. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje brugen af hydrochlorthiazid hos patienter, der tidligere har haft NMSC (se også pkt. 4.8).

Choroidal effusion, akut myopi og sekundærtog snævervinklet glaukom

Sulfonamid eller sulfonamid-afledte lægemidler, kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snævervinklet glaukom. Symptomerne kan være akut synsnedsættelse eller øjensmerter og opstår sædvanligvis indenfor få timer til uger efter første indtagelse af lægemidlet. Ubehandlet akut snævervinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er hurtigst mulig seponering af hydrochlorthiazid. Hvis det intraokulære tryk forbliver ukontrolleret, kan akut medicinsk eller kirurgisk behandling blive nødvendig. Risikofaktorer for udvikling af akut snævervinklet glaukom kan være kendt sulfonamid- eller penicillinallergi.

Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør Enalapril-Hydrochlorothiazide "Medical Valley" seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

Hjælpestoffer

Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galaktoseintolerance, total laktasemangel eller glukose-galactose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

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

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

**Enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid**

Medicin, der øger risikoen for angioødem

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

Samtidig brug af ACE-hæmmere med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. 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 som 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).

Andre antihypertensiva

Samtidig brug af disse midler kan øge enalaprils og hydrochlorthiazids hypotensive virkning. Samtidig brug af nitroglycerin og andre nitrater eller andre vasodilatatorer kan sænke blodtrykket yderligere.

Lithium

Der er rapporteret om reversibelt øget serumlithium og toksicitet ved samtidig administration af lithium og ACE-hæmmere. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan øge niveauet af lithium yderligere og dermed øge risikoen for lithiumforgiftning ved brug af ACE-hæmmere.

Samtidig brug af Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" og lithium frarådes, men hvis en sådan kombination er nødvendig, bør serumlithium overvåges (se pkt. 4.4).

Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’er), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere)

Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’er), inklusive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), kan reducere virkningen af diuretika og andre antihypertensive lægemidler. Derfor kan den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister, ACE-hæmmere eller diuretika være nedsat ved samtidig brug af NSAID’er, herunder selektive COX-2-hæmmere.

Samtidig anvendelse af NSAID’er (inklusive COX-2-hæmmere) og angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hæmmere udøver en additiv virkning på stigningen i serumkalium og kan resultere i forringelse af nyrefunktionen. Disse virkninger er normalt reversible. I sjældne tilfælde kan der opstå akut nyresvigt, især hos patienter med kompromitteret nyrefunktion (såsom ældre eller patienter, som er volumendepleterede, herunder patienter i diuretikabehandling). Kombinationen bør derfor administreres med forsigtighed hos patienter med komprommiteret nyrefunktion. Det bør sikres, at patienten er tilstrækkeligt hydreret, ligesom det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter iværksættelse af anden samtidig behandling og regelmæssigt derefter.

**Enalapril**

Kaliumsparende diuretika eller kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger

Selvom serumkalium normalt forbliver inden for normale grænser, kan hyperkaliæmi forekomme hos nogle patienter behandlet med ACE-hæmmere. Kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til signifikante stigninger i serumkalium. Der skal også udvises forsigtighed, når enalapril administreres sammen med andre stoffer, der øger serumkalium, såsom trimethoprim og cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), da det er kendt at trimethoprim fungerer som kaliumsparende vanddrivende lignende amilorid. Derfor anbefales ikke kombinationen af ​​enalapril i de ovennævnte lægemidler. Hvis der er indikeret samtidig brug, skal de anvendes med forsigtighed og med hyppig overvågning af serumkalium (se pkt. 4.4).

Ciclosporin

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

Heparin

Hyperkaliæmi kan forekomme under samtidig brug af ACE-hæmmere med heparin. Overvågning af serumkalium anbefales.

Diuretika (thiazid- eller loop-diuretika)

Forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre volumendepletering og risiko for hypotension ved indledning af behandlingen med enalapril (se pkt. 4.2 og 4.4). Den hypotensive virkning kan nedsættes ved at seponere diuretikummet eller ved hjælp af volumenekspansion eller øgning af saltindtaget.

Tricykliske antidepressiva/antipsykotika/ anæstetika

Samtidig brug af ACE-hæmmere og visse anæstetika, tricykliske antidepressiva og antipsykotika kan forårsage yderligere blodtrykssænkning (se pkt. 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan reducere ACE-hæmmeres blodtrykssænkende virkning (se pkt. 4.5).

Antidiabetika

Epidemiologiske studier tyder på, at samtidig administration af ACE-hæmmere og antidiabetika (insulin, orale antidiabetika) kan sænke blodsukkeret yderligere og dermed øge risikoen for hypoglykæmi. Dette syntes især at forekomme i løbet af de første uger med kombinationsbehandling og hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.8).

Alkohol

Alkohol forstærker ACE-hæmmeres hypotensive virkning (se pkt. 4.5).

Acetylsalicylsyre, trombolytika og β-blokkere

Der er påvist sikkerhed ved samtidig brug af enalapril og acetylsalicylsyre (i kardiologiske doser), trombolytika eller ß-blokkere.

Guld

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af nitritoide reaktioner (symptomerne omfatter ansigtsrødmen, kvalme, opkastning og hypotension) hos patienter, der var i samtidig behandling med guldinjektioner (natriumaurothiomalat) og ACE-hæmmere, herunder enalapril.

mTOR-hæmmere

Patienter, der får samtidig behandling med mTOR-hæmmere (f.eks. temsirolimus, sirolimus, everolimus), kan have en øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

**Hydrochlorthiazid**

Non-depolariserende muskelrelaksantia

Thiazider kan øge responset på tubocurarin.

Alkohol, barbiturater og opioider

Forstærkning af ortostatisk hypotension kan forekomme (se pkt. 4.5).

Antidiabetika (orale antidiabetika og insulin)

Det kan være nødvendigt at justere dosen af antidiabetika (se pkt. 4.4 og 4.8).

Colestyramin og colestipol

Absorptionen af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelsen af anionbyttere. Enkeltdoser af enten colestyramin eller colestipol binder hydrochlorthiazid og reducerer dets absorption fra mave-tarm-kanalen med op til henholdsvis 85 % og 43 %.

Lægemidler der forlænger QT-intervallet (f.eks. quinidin, procainamid, amiodaron, sotalol)

Øget risiko for torsades de pointes.

Digitalisglycosider

Hypokaliæmi kan sensibilisere eller øge hjertets reaktion på de toksiske effekter af digitalis (f.eks. øget ventrikulær irritabilitet).

Kortikosteroider, ACTH

Øget elektrolytdepletering, især hypokaliæmi.

Kaliuretiske diuretika (f.eks. furosemid), carbenoxolon eller misbrug af laksantia

Hydrochlorthiazid kan øge tabet af kalium og/eller magnesium.

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin)

Virkningen af pressoraminer kan være nedsat (se pkt. 4.5).

Cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat)

Thiazider kan reducere den renale udskillelse af cytotoksiske lægemidler og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*ACE-hæmmere*

Det frarådes at bruge ACE-hæmmere i første trimester af graviditeten (se pkt. 4.4). Brug af ACE-hæmmere er kontraindiceret i andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenicitet 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 antihypertensiv behandling eventuelt indledes.

Det er kendt, at eksponering for ACE-hæmmere i graviditetens andet og tredje trimester forårsager human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3). Maternel oligohydramnion, der formodentlig er udtryk for nedsat føtal nyrefunktion, er forekommet og kan forårsage kontrakturer i ekstremiteter, kraniofaciale deformationer 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).

*Hydrochlorthiazid*

Der er begrænset erfaring med anvendelse af hydrochlorthiazid under graviditet især i graviditetens første trimester. Dyrestudier er insufficiente. Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan anvendelse i graviditetens andet og tredje trimester kompromittere føto-placental perfusion, hvilket kan medføre føtale og neonatale virkninger såsom icterus, elektrolytforstyrrelser og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter med ødemer/hypertension under graviditeten eller præeklampsi, da det indebærer en risiko for nedsat plasmavolumen og placental hypoperfusion uden gavnlig effekt på sygdommens forløb.

Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes mod essentiel hypertension til gravide kvinder undtaget i sjældne situationer, hvor anden behandling ikke kan anvendes.

Amning

*Enalapril*

Begrænsede farmakokinetiske data viser meget lave koncentrationer i modermælk (se pkt. 5.2). Selv om disse koncentrationer synes at være klinisk irrelevante, anbefales brugen af Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" ikke under amning af præterm spædbørn og i de første uger efter fødslen generelt, på grund af den hypotetiske risiko for kardiovaskulære og renale virkninger og fordi der er begrænset klinisk erfaring. Ved ældre spædbørn kan anvendelse af Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" til ammende mødre overvejes, hvis behandlingen er nødvendig for moderen, og hvis barnet observeres for uønskede virkninger.

*Hydrochlorthiazid*

Hydrochlorthiazid udskilles i små mængder i modermælk. Høje doser thiazider forårsager kraftig diurese og kan derved hæmme mælkeproduktionen. Brugen af Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" ved amning anbefales ikke. Hvis Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" anvendes ved amning, skal dosis holdes så lav som muligt.

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

Ikke mærkning.

I forbindelse med bilkørsel og betjening af maskiner skal det tages i betragtning, at der kan forekomme svimmelhed eller træthed (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" er som regel veltolereret. I de kliniske studier var bivirkningerne som regel milde og forbigående, og i de fleste tilfælde var det ikke nødvendigt at afbryde behandlingen.

De hyppigst indberettede bivirkninger ved Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" var hovedpine og hoste.

Nedenstående bivirkninger er blevet indberettet for Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley", for enalapril alene eller for hydrochlorthiazid alene, enten i kliniske studier eller efter markedsføring af lægemidlet.

Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥ 1 / 1.000 til <1/100); sjældne (≥ 1 / 10.000 til <1 / 1.000); meget sjælden (<1 / 10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1. Bivirkninger ved Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley"**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 forhåndenvæ­rende data) |
| *Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)* |  |  |  |  |  | Non-melanom hudkræft (basalcelle-karcinom og planocellulært karcinom) |
| *Blod og lymfesystem* |  |  | Anæmi (herunder aplastisk og hæmolytisk) | Neutropeni, fald i hæmo­glo­bin, fald i hæmato­krit, trombocyto­peni, agranulo­cytose, knogle­marvsdepres­sion, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmune sygdomme |  |  |
| *Det endokrine system* |  |  |  |  |  | Syndrom med uhensigtsmæssig produktion af anti-diuretisk hormon (SIADH) |
| *Metabolisme og ernæring* |  | Hypokaliæmi, øget niveau af kolesterol og triglycerider, hyperurikæmi | Hypo-glykæmi (se pkt. 4.4), hypo-magnesiæmi, urinsyre-gigt\*\* | Øget blodsukker | Hyper-calciæmi (se pkt. 4.4) |  |
| *Psykiske forstyrrelser* |  | Depression | Insomni, nervøsitet,nedsat libido\*\*,konfusion, | Abnorme drømme, søvn-forstyrrelser |  |  |
| *Nervesystemet* |  | Hovedpine, synkope, ændret smagssans | Døsighed, paræstesi | Parese (som følge af hypokaliæmi) |  |  |
| *Øjne* | Sløret syn |  |  |  |  | Choroidal effusion |
| *Øre og labyrint* |  |  | Tinnitus,vertigo |  |  |  |
| *Hjertesyg­domme* | Svimmel-hed | Arytmier, angina pectoris, takykardi | Palpitationer, myokardiein­farkt eventu­elt sekundært til udtalt hypotension hos højrisiko-patienter (se pkt. 4.4) |  |  |  |
| *Vaskulære sygdomme* |  | Hypotension, ortostatisk hypotension | Rødmen, cerebrovas­kulær hændelse\*, eventuelt sekundært til udtalt hypotension hos højrisiko-patienter (se pkt. 4.4) | Raynaud's syndrom |  |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Hoste | Dyspnø | Snue, ondt i halsen og hæshed, bronko-spasme/astma | Lunge-infiltrater, vejrtræknings-besvær (inkl. pneumonitis og lungeødem), rhinitis, allergisk alveolitis/eosinofil pneumoni | Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4) |  |
| *Mave-tarm-kanalen* | Kvalme | Diarré, mavesmerter | Ileus, pankreatitis, opkastning, dyspepsi, obstipation, anoreksi, mavegener, mundtørhed, ulcus pepticum, flatulens\*\* | Stomatitis/aftøse ulcerationer, glossitis | Intestinalt angioødem |  |
| *Lever og galdeveje* |  |  |  | Leversvigt, levernekrose (kan være fatalt), hepatitis (enten hepato­cellulær eller cholestatisk), icterus, chole­cystitis (særligt hos patienter, der i forvejen har cholelithi­asis) |  |  |
| *Hud og subkutane væv* |  | Udslæt (exanthema), overfølsomhed/angioødem: angioødem i ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx er rapporteret (se pkt. 4.4) | Diaforese, pruritus, urticaria, alopeci | Erythema multiforme, Stevens-Johnson's syndrom, eksfoliativ dermatitis, toksisk epidermal nekrolyse, purpura, kutan lupus erythematosus, erytrodermi, pemphigus |  | Der er rappor­teret om et symptom-kompleks, som kan om­fat­t­­e nogle eller samtlige af følgende symptomer: Feber, serosi­tis, vaskulitis, myalgi/myo-­­si­tis, artralgi/arthritis, posi­tiv ANA, for­højet blod­sænk­ning, eosinofili og leukocytose. Udslæt, lys­følsomhed eller andre dermatologis­ke symptomer kan fore­komme |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  | Muskel-kramper † | Artralgi\*\* |  |  |  |
| *Nyrer og urinveje* |  |  | Nedsat nyrefunktion, nyresvigt, proteinuri | Oliguri, interstitiel nefritis |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae* |  |  | Impotens | Gynækomasti |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administra­tionsstedet* | Asteni | Brystsmerter, træthed | Utilpashed, feber |  |  |  |
| *Undersøgelser* |  | Hyperkaliæmi, stigninger i serumkreatinin | Stigninger i blodurea, hyponatriæmi | Forhøjet niveau af leverenzy­mer, forhøjet serumbilirubin |  |  |

\* Incidensraterne var sammenlignelige med dem, der blev set i grupperne med placebo og aktiv kontrol i de kliniske studier.

\*\* Kun set med hydrochlorthiaziddoser på 12,5 mg og 25 mg.

† Hyppigheden af muskelkramper er ’almindelig’ med hydrochlorthiaziddoser på 12,5 mg og 25 mg, men ’ikke almindelig’ med hydrochlorthiaziddoser på 6 mg.

ANA Antinuclear antistof test; ESR: erytrocytsedimentationsrate

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 foreligger ingen specifikke data om behandling af overdosering med Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley". Behandlingen er symptomatisk og understøttende. Behandlingen med Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" skal seponeres og patienten observeres nøje. Anbefalede tiltag omfatter induktion af emesis, administration af aktivt kul og administration af et laksantia, hvis overdoseringen er sket for nylig, samt korrektion af dehydrering, elektrolytforstyrrelser og hypotension i henhold til standardprocedurer.

Enalaprilmaleat

De mest fremtrædende symptomer på overdosering, der er rapporteret til dato, er udtalt hypotension, som indtræder efter ca. 6 timer efter indtagelse af tabletterne samtidigt med hæmning af renin-angiotensin-systemet og stupor. Symptomer forbundet med overdosering af ACE-hæmmere kan omfatte kredsløbsshock, elektrolytforstyrrelser, nyresvigt, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bradykardi, svimmelhed, angst og hoste. Efter indtagelse af henholdsvis 300 mg og 440 mg enalapril er der rapporteret om serumenalaprilatniveauer, der var 100 og 200 gange højere end ved indtagelse af terapeutiske doser.

Den anbefalede behandling af overdosering er intravenøs infusion af fysiologisk saltvandsopløsning. Hvis der forekommer hypotension, skal patienten anbringes i Trendelenburgs leje. Hvis det er muligt, kan behandling med infusion af angiotensin II og/eller intravenøs infusion af catecholaminer også overvejes. Hvis tabletterne er indtaget for nylig, skal behandlingen rettes mod at fjerne enalaprilmaleat (f.eks. emesis, ventrikelskylning, administration af absorbenter og natriumsulfat). Enalaprilat kan fjernes fra det systemiske kredsløb med hæmodialyse (se pkt. 4.4). Behandling med pacemaker er indiceret ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatinin skal monitoreres løbende.

Hydrochlorthiazid

De mest almindelige tegn og symptomer, der er observeret ved overdosering, skyldes elektrolytudtømning (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering som følge af overdreven diurese. Hvis der samtidigt er administreret digitalis, kan hypokaliæmi forstærke hjertearytmier.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: ACE-hæmmere og diuretika.

C-kode: C 09 BA 02.

Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" er en formulering med en angiotensinkonverterende enzymhæmmer (enalaprilmaleat) og et diuretikum (hydrochlorthiazid), som er effektiv til behandling af hypertension.

Angiotensinkonverterende enzym (ACE) er et peptidyldipeptidase, der katalyserer omdannelsen af angiotensin I til pressorstoffet angiotensin II. Efter absorption hydrolyseres enalapril til enalaprilat, der hæmmer ACE. Hæmningen af ACE medfører nedsat angiotensin II i plasma, hvilket resulterer i øget reninaktivitet i plasma (på grund af fjernelsen af negativ feedback for reninudskillelse) og nedsat aldosteronudskillelse. Hydrochlorthiazid er et diuretisk og antihypertensivt middel, der øger reninaktiviteten i plasma. Hydrochlorthiazid hæmmer den renale reabsorption af elektrolytter i de distale tubuli og øger udskillelsen af natrium, chlorin, kalium, magnesium, hydrogencarbonat og vand. Udskillelsen af calcium kan være reduceret. Den kaliumsænkende virkning af thiazider reduceres som regel som følge af enalaprils kaliumbesparende virkning.

Mekanismen bag thiaziders antihypertensive virkning er ikke klarlagt. Hydrochlorthiazid påvirker som regel ikke normalt blodtryk.

Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley" har antihypertensiv og diuretisk virkning. Enalaprilmaleat og hydrochlorthiazid er blevet anvendt alene og i kombination til behandling af hypertension. Selvom 6 mg hydrochlorthiazid alene ikke frembringer klinisk signifikante antihypertensive virkninger sammenlignet med placebo, opnås der en klinisk synergistisk virkning på blodtrykket, når 6 mg hydrochlorthiazid bliver kombineret med enalapril. Den blodtrykssænkende virkning er signifikant øget i forhold til virkningen af enalapril alene. Derudover varer Enalapril/Hydrochlorothiazide "Medical Valley"s antihypertensive virkning mindst 24 timer.

ACE er identisk med kininase II. Dermed kan enalapril også blokere nedbrydningen af bradykinin, et potent vasodepressorpeptid. Det er imidlertid ikke klarlagt, hvilken rolle dette har for enalaprils terapeutiske virkning.

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ, dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af BCC og 8.629 tilfælde af SCC, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥ 50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret OR på 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) for BCC og på 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) for SCC. Der sås en klar kumulativ dosis/respons-relation, hvad angår både BCC og SCC. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (SCC) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en *risk set sampling*-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons-relation med en justeret OR på 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

Virkningsmekanisme

Selvom om hæmningen af renin-angiotensin-aldosteronsystemet menes at være den primære virkningsmekanisme bag enalaprils blodtrykssænkende virkning, har enalapril også antihypertensiv virkning hos patienter med lavrenin-hypertension.

Farmakodynamisk virkning

Administration af enalapril hos patienter med hypertension resulterer i et fald i både liggende og stående blodtryk uden signifikant stigning i hjertefrekvensen.

Symptomatisk postural hypotension er sjælden. Hos nogle patienter kan det kræve flere ugers behandling, før der opnås optimalt blodtryk. Pludselig seponering af enalaprilmaleat har ikke været forbundet med hurtig stigning i blodtrykket.

Effektiv hæmning af ACE-aktiviteten opnås som regel 2-4 timer efter oral administration af en individuel enalaprildosis. Den antihypertensive virkning indtrådte som regel efter 1 time med maksimal blodtrykssænkning 4-6 timer efter administration. Virkningsvarigheden er dosisrelateret. Ved brug af de anbefalede doser er der imidlertid påvist opretholdelse af den antihypertensive og hæmodynamiske virkning i mindst 24 timer.

I hæmodynamiske studier med enalapril hos patienter med essentiel hypertension var blodtryksfaldet ledsaget af reduceret perifer arteriel modstand og øget minutvolumen og kun små eller slet ingen ændringer i hjertefrekvensen. Efter administration af enalaprilmaleat steg den renale blodgennemstrømning, mens den glomerulære filtrationshastighed (GFR) var uforandret. Der var ingen tegn på natrium- eller væskeretention. Hos patienter med lav GFR inden behandlingen steg hastigheden dog som regel.

Antihypertensiv behandling med enalapril medfører signifikant regression af hypertrofi af venstre ventrikel med opretholdelse af venstre ventrikels systoliske funktion.

Virkningen af den faste dosiskombination af enalapril og hydrochlorthiazid på morbiditet og mortalitet er ikke blevet undersøgt.

Dobbelt hæmning

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 type 2-diabetes mellitus med tegn på organskade. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renale og/eller kardiovaskulære udfald og mortalitet sammenlignet med monoterapi, og der blev set en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension. På baggrund af de ensartede 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 havde til formål at undersøge, om der var en fordel ved at føje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom og/eller kardiovaskulær sygdom. Studiet blev imidlertid afsluttet før tid pga. en øget risiko for utilsigtede udfald. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og hændelser og alvorlige hændelser af interesse (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Oralt administreret *enalaprilmaleat* absorberes hurtigt, og der opnås maksimale serumkoncentrationer inden for en time. Baseret på mængden af enalapril, der genfindes i urinen, er absorptionsgraden cirka 60 %. Absorptionen af oralt administreret enalapril påvirkes ikke af føde i mave-tarm-kanalen. Efter absorption hydrolyseres oralt enalapril hurtigt og i omfattende grad til enalaprilat, der er en potent ACE-hæmmer. Maksimale serumkoncentrationer af enalaprilat opnås 3-4 timer efter administration af en oral dosis enalaprilmaleat. De primære komponenter i urinen er enalaprilat (ca. 40 % af dosis) og intakt enalapril. Med undtagelse af omdannelsen til enalaprilat er der ingen evidens for signifikant metabolisering af enalapril. Enalaprilats serumkoncentrationsprofil viser en lang terminal fase, der sandsynligvis er forbundet med binding til ACE. Hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion, blev der opnået steady state-koncentrationer af enalaprilat på fjerde dag med administration af enalaprilmaleat. Absorptions- og hydrolyseringsgraden af enalapril er ensartet med de forskellige doser i det anbefalede terapeutiske område.

*Hydrochlorthiazid*:Diuretisk virkning inden for 2 timer. Maksimal virkning i cirka 4 timer opnås efter 4 timer. Klinisk tilstrækkelig diuretisk virkning varer ved i 6-12 timer.

Fordeling

I det terapeutisk relevante koncentrationsområde overstiger enalaprilats binding til humane plasmaproteiner ikke 60 %.

Biotransformation

Med undtagelse af omdannelsen til enalaprilat er der ingen evidens for signifikant metabolisering af enalapril. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtigt via nyrerne.

Elimination

Enalaprilat udskilles primært via nyrerne. De primære komponenter i urinen er enalaprilat (ca. 40 % af dosis) og intakt enalapril (ca. 20 %). Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtigt via nyrerne. Mindst 61 % af en oral dosis elimineres uomdannet i løbet af 24 timer.

Nedsat nyrefunktion

Eksponeringen for enalapril og enalaprilat er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 40-60 ml/min) var steady state-AUC for enalaprilat ca. to gange højere end hos patienter med normal nyrefunktion efter administration af 5 mg en gang daglig. Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) var AUC ca. 8 gange højere. Den effektive halveringstid for enalaprilat efter gentagne doser enalaprilmaleat er forlænget ved denne grad af nyreinsufficiens, og der går længere tid, før steady state bliver nået (se pkt. 4.2). Enalaprilat kan fjernes fra kredsløbet ved hjælp af hæmodialyse. Dialyseclearance er 62 ml/min.

Amning
Efter en enkelt oral dosis på 20 mg hos fem kvinder efter fødslen, var det gennemsnitlige maksimale niveau af enalapril i mælken 1,7 μg/l (interval 0,54 til 5,9 μg/l) 4 til 6 timer efter dosen. Det gennemsnitlige maksimale niveau af enalaprilat var 1,7 μg/l (interval 1,2 til 2,3 μg/l); toppene forekom på forskellige tidspunkter i tidsrummet på 24 timer. Ved anvendelse af dataene for maksimalt niveau i mælken ville den estimerede maksimale indtagelse hos et barn, der udelukkende blev ammet, være ca. 0,16 % af den maternelle vægtjusterede dosis. En kvinde, som havde taget oral enalapril 10 mg daglig i 11 måneder, havde maksimale enalaprilniveauer i mælken på 2 μg/l 4 timer efter en dosis og maksimale enalaprilatniveauer på 0,75 μg/l ca. 9 timer efter dosen. Den samlede mængde enalapril og enalaprilat målt i mælken i tidsrummet på 24 timer var henholdsvis 1,44 μg/l og 0,63 μg/l mælk. Enalaprilatniveauerne i mælken kunne ikke måles (< 0,2 μg/l) 4 timer efter en enkelt dosis enalapril 5 mg hos en moder og 10 mg hos to mødre; enalaprilniveauerne blev ikke bestemt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ingen relevante oplysninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Pregelatineret stivelse

Maleinsyre

Jernoxid, gul (E172)

Majsstivelse

Natriumstearylfumarat

**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**

Blister af aluminium/aluminium

Pakningsstørrelser: 30 tabletter.

HDPE-flaske med polypropylen-skruehætte med induktionsforseglingsforing (sammensat af varmebestandig printprimer + aluminiumsfolie + varmeforseglingslaker)

Pakningsstørrelser: 100, 105 og 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62657

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. april 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. september 2023