

14. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lirpalane, tabletter**

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

 21281

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Lirpalane

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 122,16 mg lactosemonohydrat og 2.792 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter

 Hvide, runde tabletter, plane med skrå kanter og delekærv på den ene side.

 Tabletterne kan deles i 2 lige store dele.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af essentiel hypertension.

 Den faste dosiskombination (20 mg enalprilmaleat/12,5 mg hydrochlorthiazid) er indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med enalaprilmaleat eller hydro-chlorthiazid alene.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 **Dosering**

Doseringen af Lirpalane skal hovedsageligt fastsættes ud fra patientens respons på indholdet af enalaprilmaleat i kombinationen.

Individuel dosistitrering af begge aktive indholdsstoffer anbefales.

Direkte skift fra monoterapi til den faste kombination kan overvejes, når det er klinisk relevant.

Essentiel hypertension

Den normale dosis er en tablet daglig.

Tabletterne kan tages uafhængigt af fødeindtagelse.

Ved forudgående diuretikabehandling

Den diuretiske behandling bør seponeres 2-3 dage før initiering af behandling med Lirpalane (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Diuretika af thiazidgruppen vil muligvis ikke være egnet til patienter med nedsat nyrefunktion, og de er uden virkning ved kreatininclearance ≤ 30 ml/min (moderat til alvorlig nyreinsufficiens) (se pkt. 4.3).

Før overgang til Lirpalane bør doseringen af enalapril titreres hos patienter med nedsat nyreLfunktion, hvis kreatininclearance er mellem 30-80 ml/min. Loop-diuretika foretrækkes frem for thiazider hos denne population. Dosis af enalaprilmaleat og hydrochlorthiazid bør holdes så lav som muligt (se pkt. 4.4). Ved anvendelse af Lirpalane skal nyrefunktionen overvåges.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn er ikke fastlagt.

Ældre

 Kliniske forsøg har påvist, at virkning og tolerance ved samtidig anvendelse af enalaprilmaleat og hydrochlorthiazid er lige gode hos ældre og yngre patienter. Dosis skal svare til den ældre patients nyrefunktion (se pkt. 4.4).

**Administrationsmåde**

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Lirpalane må ikke anvendes i følgende tilfælde:

* Overfølsomhed over for enalaprilmaleat, andre ACE-hæmmere, hydrochlorthiazid, andre sulfonamider eller over for et eller flere af de øvrige indholdsstoffer anført i pkt. 6.1.
* Angioneurotisk ødem i forbindelse med tidligere ACE-hæmmerbehandling.
* Hereditært eller idiopatisk angioødem.
* Alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min).
* Anuria.
* Alvorligt nedsat leverfunktion.
* Overfølsomhed over for sulfonamidderivater.
* Graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Samtidig brug af Lirpalane og lægemidler indeholdende 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 behandling med sacubitril/valsartan. Lirpalane-behandling må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid**

Hypotension og ubalance i elektrolyt væske

Symptomatisk hypotension forekommer sjældent hos patienter med ukompliceret hypertension. Hos hypertensive patienter, der får enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid 20 mg / 12,5 mg, opstår symptomatisk hypotension især, hvis patienten er volumendepleteret som f.eks. kan skyldes behandling med diuretika, saltfattig diæt, dialyse, diaré eller opkastninger (se pkt. 4.5 og pkt.4.8). Regelmæssig bestemmelse af serumelektrolytter bør udføres med passende intervaller hos disse patienter. Særlig opmærksomhed bør rettes mod patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær sygdom, hos hvem et stort fald i blodtrykket kan resultere i et myokardieinfarkt eller cerebrovaskulært tilfælde. Symptomatisk hypotension er observeret hos hypertensive patienter med hjertesvigt, med eller uden nyreinsufficiens.

I tilfælde af hypotension skal patienten anbringes i rygleje, og om nødvendigt gives fysiologisk saltvand som intravenøs infusion. Et forbigående hypotensivt respons medfører ikke kontraindikation for yderligere doser, som sædvan­lig­vis vil kunne gives uden problemer når blodtrykket atter er steget efter volumenekspansion.

Nedsat nyrefunktion

Enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid 20 mg/12,5 mg bør ikke administreres til patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearence <80 ml/min. og >30 ml/min.) før titrering af enalapril har vist behovet for kombinationspræparatet i denne dosis (se pkt. 4.2).

Nogle hypertensive patienter uden tilsyneladende eksisterende nyresygdom, har udviklet stigninger i blodurinstof og kreatinin, når enalapril gives samtidigt med et diuretikum (se pkt. 4.2). Hvis dette sker, skal behandlingen med enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid 20 mg/12,5 mg ophøre. Denne situation bør give anledning til at overveje muligheden for en underliggende nyrearteriestenose (se pkt. 4.4).

Brugen af enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid 20 mg/12,5 mg i kombination med aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.3).

Hyperkaliæmi

Kombinationen af enalapril og et lav-dosis diuretikum kan ikke udelukke muligheden for at hyperkaliæmi opstår (se pkt. 4.4).

Lithium

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

Lactose

Lirpalane indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke anvende denne medicin.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) pr tablet, hvilket svarer til essentielt at være ’natriumfrit’.

**Enalaprilmaleat**

Aortastenose/Hypertrofisk kardiomyopati

Som alle andre vasodilatatorer skal ACE-hæmmere gives med forsigtighed til patienter med udløbshindring i venstre ventrikelklap eller aorta og bør undgås i tilfælde af kardiogent shock og en væsentlig hæmodynamisk hindring.

Nedsat nyrefunktion

Nyresvigt er blevet rapporteret i forbindelse med enalapril og forekom hovedsageligt hos patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, herunder nyrearterie­stenose. Hvis det opdages i tide og behandles behørigt, vil nyresvigt, som opstår i forbindelse med enalaprilbehandling, sædvanligvis være reversibelt (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Renovaskulær hypertension

Behandling med ACE-hæmmere øger risikoen for hypotension og nyreinsufficiens hos patienter med bilateral nyrearteriestenose eller arteriestenose i arterien til en enkelt fungerende nyre. Nyrefunktionen kan være nedsat med mindre forandringer i serum-kreatinin. Hos denne patientgruppe bør behandlingen indledes under nøje lægetilsyn med lave doser, omhyggelig dosistitrering og over­vågning af nyrefunktionen.

Nyretransplantation

Der er ingen erfaringer med administration af enalapril til patienter med nylig nyretransplantation, og behandling med enalapril anbefales derfor ikke.

Hæmodialysepatienter

Enalapril er ikke indiceret til patienter med leversvigt i dialysebehandling. Anafylaktoide reaktioner er beskrevet for patienter dialyseret med high-flux membraner (f.eks. AN 69) og i samtidig behandling med en ACE-hæmmer. Det bør overvejes at anvende en anden type dialysemembran eller en anden type anti­hypertensiva til denne patientgruppe.

Leversvigt

ACE-hæmmere er i sjældne tilfælde sat i forbindelse med et syndrom, der begynder med kolestatisk icterus og progredierer til fulminant hepatisk nekrose og (til tider) død. Mekanismen bag dette syndrom er ikke afklaret. Hos patienter, der tager ACE-hæmmere og får icterus eller stærkt forhøjede leverenzymer, bør ACE-hæmmeren seponeres, og der iværksættes passende lægetilsyn (se pkt. 4.4).

Neutropeni/agranulocytose

Der er observeret neutropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anæmi hos patienter i behandling med ACE-hæmmere. Neutropeni forekommer kun sjældent hos patienter med normal nyrefunktion og uden andre komplikationer (se pkt. 4.8). Enalapril skal anvendes med stor forsigtighed hos patienter, der har kollagen vaskulær sygdom, får immunosuppressiva eller behandles med allopurinol eller procainamid, eller som har en kombination af disse komplicerende faktorer, navnlig hvis der allerede forekommer nedsat nyrefunktion. Nogle af disse patienter fik alvorlige infektioner, som i nogle få tilfælde ikke reagerede på intensiv antibiotikabehandling. Hvis enalapril anvendes til denne patientgruppe, anbefales periodisk kontrol af leukocyttal, og patienterne vejledes om at indberette ethvert tegn på infektion.

Hyperkaliæmi

Forhøjet serum-kalium er observeret hos patienter i behandling med ACE-hæmmere, inklusive enalapril. ACE-hæmmere kan forårsage hyperkaliæmi fordi de hæmmer frigivelsen af aldosteron. Virkningen er normalt ikke signifikant hos patienter med normal nyrefunktion. Dog kan hyperkaliæmi opstå hos patienter med nedsat nyrefunktion, alder (>70 år), diabetes mellitus, interkurrente tilfælde – især dehydrering, akut kardiel dekompensation, metabolisk acidose og/eller hos patienter, der tager kaliumtilskud (inklusiv salterstatninger), kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid), heparin, trimethoprim eller cotrimoxazol (også kendt som trimethoprim/sulfamethoxazol) og især aldosteron antagonister eller angiotension-recepterblokkere. Kaliumbesparende diuretika og angiotensin-recepterblokkere skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der behandles med ACE-hæmmere, og serum kalium og nyrefunktion bør monitoreres (se pkt. 4.5). Hyperkaliæmi kan forårsage alvorlige og til tider fatale arytmier.

Patienter med diabetes

Hos diabetikere, der behandles med perorale antidiabetika eller insulin, bør blodsukker­niveauet overvåges nøje for hypoglykæmier, navnlig under den første måneds behandling med en ACE-hæmmer (se pkt. 4.4 og 4.5).

Overfølsomhed/angioødem

Angioneurotisk ødem i ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx er indberettet for patienter behandlet med ACE-hæmmere inklusive enalapril (se pkt. 4.8). Det kan opstå når som helst under behandlingen. I så fald skal enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid 20 mg/12.5 mg seponeres øjeblikkeligt, og passende overvågning af patienten indledes for at sikre, at samtlige symptomer har fortaget sig, før patienten udskrives. Selv i de tilfælde, hvor hævelsen er afgrænset til tungen uden åndedrætsbesvær, kan patienten have behov for forlænget observation da behandling med antihistaminer og kortikosteroider muligvis ikke er tilstrækkelig.

Sjældne tilfælde af dødsfald er blevet rapporteret i forbindelse med angioødem forbundet med ødem af larynx eller tunge. Et ødem der berører tunge, glottis eller larynx, kan medføre blokering af luftveje, især ved tidligere luftvejsoperationer, og der skal omgående iværksættes en passende behandling, som kan omfatte subkutan administration af adrenalin­opløsning 1:1000 (0,3-0,5 ml) og/eller foranstaltninger til at holde luftvejene frie.

Det er blevet rapporteret, at sorte patienter i behandling med ACE-hæmmere havde en højere risiko for angioødemer end hvide patienter. Men generelt ser det ud til, at sorte patienter har en øget risiko for angioødem.

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

Samtidig brug af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret grundet den øgede risiko for angioødem. Behandling med sacubitril/valsartan må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af enalapril. Behandling med enalapril må ikke initieres tidligere end 36 timer efter sidste dosis af 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 af luftveje eller tunge, med eller uden nedsat respiratorisk funktion) (se pkt. 4.5). Der skal udvises forsigtighed ved start af behandling med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos en patient, der i forvejen behandles med en ACE-hæmmer.

Anafylaktoide reaktioner under desensibilisering med hymenoptera-gift

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

Anafylaktoide reaktioner under LDL-aferese

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

Hoste

Der er indberettet hoste i forbindelse med ACE-hæmmere. Det drejer sig typisk om en vedvarende hoste uden ekspektorat, som forsvinder efter behandlingens ophør. Hoste, som skyldes en ACE-hæmmer, bør betragtes som en differentialdiagnose til hoste.

Kirurgi/anæstesi

Enalapril blokerer for dannelsen af angiotensin II og svækker dermed muligheden for at kompensere via renin-angiotensin-systemet, når patienter gennemgår større operationer eller anæstesi med midler som giver hypotension. Hypotension der opstår som følge af denne mekanisme kan korrigeres ved volumenekspansion (se pkt. 4.5).

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

Lige som andre angiotensinkonverterende enzymhæmmere giver enalapril øjensynligt mindre effektiv blodtrykssænkning hos sorte end hos ikke-sorte, hvilket kunne skyldes en højere forekomst af tilstande med lave reninværdier hos den sorte population med 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 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.

**Hydrochlorthiazid**

Nedsat nyrefunktion

Thiazider er ikke et hensigtsmæssigt diuretika til patienter med nedsat nyrefunktion og har ingen effekt ved kreatininclearence på 30 ml/min eller derunder (f.eks. moderat eller svær nyreinsufficiens) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Leverinsufficiens

Thiazider bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion eller progredierende leversygdom, eftersom mindre ændringer i væske- og elektrolytbalancen kan udløse coma hepaticum (se pkt. 4.4).

Metaboliske og endokrine virkninger af hydrochlorthiazid

Thiazidbehandling kan påvirke glucosetolerancen. Dosisjusteringen af antidiabetika inkl. insulin, kan være nødvendigt (se pkt. 4.4).

Forhøjede koncentrationer af kolesterol og triglycerid er muligvis forbundet med diuretisk behandling med thiazider. Dog ses der ved doser på 12,5 mg hydrochlorthiazid, minimal eller ingen påvirkning. Desuden blev der i kliniske forsøg med 6 mg hydrochlorthiazid ikke vist nogen påvirkning af glukose, kolesterol, triglycerider, natrium, magnesium eller kalium.

Thiazid behandling kan fremskynde hyperurikæmi og/eller urinsur gigt hos nogle patienter. Denne effekt på hyperurikæmi ser ud til at være dosis-relateret og er ikke klinisk signifikant ved 6 mg hydrochlorthiazid. Desuden kan enalapril øge mængden af urinsyre og dermed svække den hyperurikæmiske effekt af hydrochlorthiazid.

Som hos alle patienter i diuretikabehandling bør der foretages periodisk kontrol af serum-elektrolytter med passende intervaller.

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan forårsage forstyrrelser i væske- eller elektrolyt­balancen (hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose). Symptomer på forstyrrelser i væske- eller elektrolytbalancen viser sig som xerostomi, tørst, svækkelse, apati, somnolens, rastløshed, muskelsmerter eller -kramper, muskeltræthed, hypotension, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser såsom kvalme og opkastninger.

Selvom hypokaliæmi kan forekomme under anvendelse af thiazid diuretika, kan ledsagende behandling med enalapril reducere hypokaliæmi forårsaget af diuretika. Risikoen for hypokaliæmi er størst hos patienter med levercirrose, patienter med kraftig vandladning, patienter med utilstrækkelig peroral indtagelse af elektrolytter samt hos patienter i samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH (se pkt. 4.5).

Hyponatriæmi kan opstå hos ødematøse patienter i meget varmt vejr. Klorid mangel er generelt mild og kræver sædvanligvis ikke behandling.

Thiazider kan nedsætte urinudskillelsen af calcium og forårsage intermitterende og let forhøjet serum-calcium hos patienter uden kendte forstyrrelser i calciummetabolismen. Markant hypercalcæmi kan være tegn på latent hyperparatyroidisme. Thiazider skal derfor seponeres, før funktionen af biskjoldbruskkirtlerne kontrolleres.

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

Anti-dopingtest

Indholdet af hydrochlorthiazid i dette lægemiddel kan give et positivt analyseresultat i en dopingtest.

Overfølsomhed

Hos patienter med og uden allergi eller astmatisk bronkitis i anamnesen i behandling med thiazider, kan overfølsomhedsreaktioner opstå. Forværring eller aktivering af systemisk lupus erythematosus er rapporteret ved samtidig brug af thiazider.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud 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, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snævervinklet glaukom

Sulfonamid eller sulfonamid-afledte lægemidler kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snævervinklet glaukom. Symptomer inkluderer akut nedsat synsskarphed eller øjensmerter og opstår typisk inden for timer til uger efter initiering af behandling. Ubehandlet akut snævervinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er hurtigst muligt at afbryde indtagelse af lægemidlet. Hurtig medicinsk eller kirurgisk behandling kan overvejes, hvis det intraokulære tryk forbliver ukontrolleret. Risikofaktorer for udvikling af akut snævervinklet glaukom kan omfatte sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

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 Lirpalane seponere og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid**.**

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

**Enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid**

Andre antihypertensiva

Samtidig brug af disse midler (f.eks. beta-adrenere receptorblokkere, methyldopa, calcium kanal blokkere) kan øge enalaprils og hydrochlorthiazids hypotensive virkning. Samtidig brug af nitroglycerin og andre nitrater eller andre vasodilatatorer kan sænke blodtrykket yderligere.

Lithium

Reversible forhøjelser af serum-lithium og toksicitet er observeret under samtidig administration af lithium og ACE-hæmmere. Samtidig brug af thiazid diuretika kan yderligere forhøje niveauet af lithium og dermed øge risikoen for lithiumforgiftning på grund af ACE-hæmmere.

Samtidig brug af enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid og lithium frarådes, men hvis en sådan kombination er nødvendig skal serum-lithium overvåges omhyggeligt (se pkt. 4.4).

Nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID)

Kronisk administration af NSAID kan reducere ACE-hæmmeres antihypertensive virkning. Administration af NSAID kan reducere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af diuretika.

NSAIDer (inklusive COX-2 hæmmere) og angiotensin II-receptor-antagonister eller ACE-hæmmere udøver en additiv virkning på stigningen af serum-kalium, og kan resultere i en aftagning af nyrefunktionen. Disse virkninger er normalt reversible. I sjældne tilfælde kan akut nyreinsufficiens opstå, især hos patienter med kompromitteret nyrefunktion (såsom ældre eller patienter, som er volumendepleterede, herunder på diuretisk behandling).

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Det er blevet rapporteret i litteraturen, at hos patienter med etableret aterosklerotisk sygdom, hjertesvigt, eller med diabetes med organ skader, er dobbelt blokade af renin-angiotensin-systemet forbundet med en højere frekvens af hypotension, synkope, hyperkaliæmi og ændringer i nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt renin-aldosteron system stof. Dobbelt blokade (f.eks. ved tilsætning af en ACE-hæmmer til en angiotensin II-receptorantagonist) bør begrænses til individuelt definerede patienter og med tæt monitorering af nyrefunktionen.

Iodholdige kontraststoffer

Iodholdige kontraststoffer er forbundet med en øget risiko for akut nyreinsufficiens, specielt ved høje doser.

**Enalaprilmaleat**

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).

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger

Selvom serum kalium normalt forbliver inden for normalområdet, kan hyperkaliæmi opstå hos nogle patienter behandlet med enalapril. Kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan føre til signifikante stigninger i serum kalium. Der skal også udvises forsigtighed, når enalapril 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 er kombinationen af enalaapril med de ovennævnte lægemidler ikke anbefalet. Hvis samtidig brug er indiceret, skal de anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af serum kalium.

Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

Patienter, der tager samtidig co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), kan have øget risiko for hyperkaliæmi (se pkt. 4.4).

Diuretika (thiazid- eller loop-diuretika)

Forudgående behandling med høje doser diuretika kan medføre volumendepletering og risiko for hypotension ved indledning af behandlingen med enalapril. Den hypotensive virkning kan nedsættes ved at seponere diuretika eller øge volumen- eller ved at øge salt­ind­taget.

Tricykliske antidepressiva/antipsykotika/ anæstetika

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

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan nedsætte ACE-hæmmeres blodtrykssænkende virkning.

Antidiabetika

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

Ciclosporin

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

Heparin

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

Alkohol

Alkohol forstærker ACE-hæmmeres blodtrykssænkende virkning.

Acetylsalicylsyre, trombolytika og β-blokkere

Enalapril kan anvendes sikkert sammen med acetylsalicylsyre (i kardiologiske doser), trombolytika og ß-blokkere.

Guld

I sjældne tilfælde har patienter, behandlet med injicerbar guld (natrium aurothimalate og samtidig ACE-hæmmer, herunder enalapril), oplevet nitritoid reaktion (symptomerne omfatter ansigtsødem, kvalme, opkastning og hypertension).

Lægemidler, der øger risikoen for angioødem

Samtidig brug af ACE-hæmmere med 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 en øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

**Hydrochlorthiazid**

Non-depolariserende muskelrelaksantia

Thiazider kan forstærke tubocurarins virkning.

Alkohol, barbiturater og opioidanalgetika

Forstærkning af ortostatisk hypotension kan forekomme.

Antidiabetiske lægemidler (insulin og peroral antidiabetika)

Dosis justeringer af antideabetika kan være nødvendig (se pkt. 4.8).

Calcium salte og vitamin D

Øget serum-calcium niveau grundet nedsat udskillelse kan forekomme ved samtidig behandling med thiazid diuretika.

Colestyramin og colestipol

Absorption af hydrochlorthiazid nedsættes ved tilstedeværelsen af resin anionbyttere. Sulfonamid diuretika skal indtages minimum 1 time før og 4 til 6 timer efter disse produkter. Enkeltdoser af enten colestyramin eller colestipol binder hydrochlorthiazid og nedsætter absorptionen af stoffet fra det gastrointestinalesystem med op til henholdsvis 85 % og 43 %.

Øgning af QT-interval (f.eks. quinidin, procainamid, amiodarin, sotalol) og andre medicinske produkter associeret med torsade de pointes

På grund af risikoen for hypokaliæmi, bør der udvises forsigtighed, når hydrochlorthiazid gives samtidig med lægemidler, der forbindes med torsade de pointes, f.eks. visse antiarytmika, nogle antipsykotika og andre lægemidler er kendt for at inducere og øge risikoen for torsade de pointes.

Digitalisglycosider

Hypokaliæmi kan sensibilisere og overdrive hjertets reaktion til de toksiske effekter af digitalis (f.eks. øget ventrikulær irritabilitet).

Kortikosteroider (ACTH)

Intensiveret elektrolyt udtømning, især hypokaliæmi.

Kaliuretiske diuretika (f.eks. furosemid), carbenoxolon, amphotericin (parenteral) eller misbrug af laxativer

Hydrochlorthiazid kan øge tabet af kalium og/eller magnesium.

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin)

Virkningen af vasopressorer kan være nedsat.

Immunosuppresiva, systemiske corticosteroider, procainamid

Fald i mængden af leukocytter i blodet, leukopeni.

Midler til behandling af urinsur gigt (f.eks. allopurinol, brenzbromaron)

Det kan være nødvendigt at øge dosis af lægemidler mod urinsur gigt, da hydrochlorthiazid er tilbøjelig til at øge urinsyreniveauet.

Cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, fluoruracil, methotrexat)

Forhøjet knoglemarvstoksicitet (især granulocytopeni). Thiazider kan reducere den renale udskillelse af cytotoksiske lægemidler og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Klinisk kemisk analyse

Hydrochlorthiazid kan forårsage diagnostisk interferens af bentiromid testen. Thiazider kan nedsætte serum PBI (proteinbundet iod) niveauer uden tegn på thyroidea forstyrrelser.

Prostaglandinsyntesehæmmere

Hos nogle patienter kan administration af en prostaglandinsyntesehæmmer nedsætte den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive virkning af diuretika.

**4.6 Graviditet og amning**

**Graviditet**

ACE-hæmmere

Brug af ACE-hæmmere frarådes i 1. graviditetstrimester (se pkt. 4.4). Brug af ACE-hæmmere er kontraindiceret i 2. og 3. graviditetstrimester (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. Patienter, der planlægger at blive gravide, bør skifte til anden antihypertensiv behandling med fastlagt sikkerhedsprofil for brug under graviditet, med mindre fortsat behandling med ACE-hæmmere skønnes at være nødvendig. Når graviditet er diagnosticeret, bør behandling med ACE-hæmmere straks seponeres, og anden behandling bør igangsættes, hvor det skønnes hensigtsmæssigt.

Udsættelse for ACE-hæmmere i andet og tredje graviditetstrimester er kendt for at forårsage human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket forbening af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3). I tilfælde af udsættelse for ACE-hæmmere i andet eller tredje graviditetstrimester, anbefales det at foretage en ultralydsscanning af nyrefunktionen og kraniet. Børn, hvis mødre har taget ACE-hæmmere, skal overvåges nøje for hypotension (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid

Der er begrænset erfaring med hydrochlorthiazid under graviditet, især i det første trimester. Erfaringsgrundlaget fra dyreforsøg er utilstrækkeligt.

Hydrochlorthiazid passerer placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan anvendelse af dette lægemiddel i andet eller tredje trimester kompromittere føtoplacental perfusion og medføre føtale og neonatale effekter, såsom icterus, forstyrrelse af elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Hydrochlorthiazid må ikke anvendes til behandling af ødemer under graviditet, svangerskabshypertension eller præeklampsi på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og hypoperfusion af placenta, uden at der er en gunstig effekt på sygdommens forløb.

Hydrochlorthiazid må ikke anvendes til behandling af essentiel hypertension hos gravide kvinder, undtagen i sjældne tilfælde hvor der ikke kan anvendes anden behandling.

**Amning**

Enalapril

Begrænsede farmakokinetiske data viser meget lave koncentrationer i brystmælk (se pkt. 5.2). Selvom disse koncentrationer synes at være klinisk irrelevante, anbefales det ikke at bruge Lirpalane under amning af præmature spædbørn og i de første uger efter fødslen på grund af den hypotetiske risiko for kardiovaskulære og nefrogene effekter, og fordi der ikke er tilstrækkelig klinisk erfaring. Hvis spædbarnet er ældre, kan det overvejes at bruge Lirpalane til en ammende moder, hvis denne behandling er nødvendig for moderen, og hvis barnet observeres for eventuelle bivirkninger.

Hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid udskilles i modermælk i små mængder. Thiazider i høje doser, som forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Brugen af Lirpalane under amning kan ikke anbefales. Hvis Lirpalane anvendes under amning, bør dosis være så lav som muligt.

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

Ikke mærkning.

Ved bilkørsel og betjening af maskiner bør det tages i betragtning at svimmelhed og træthed til tider kan forekomme.

**4.8 Bivirkninger**

Indberettede bivirkninger ved enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid, enalapril alene eller hydrochlorthiazid alene, enten under de kliniske studier eller efter lægemidlet blev markedsført, defineres som følger:

Meget almindelig, (>1/10), almindelig (>1/100, <1/10), ikke almindelig (>1/1000 <1/100), sjælden (>1/10.000, <1/1000) og meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Infektioner og parasitære sygdomme

Ikke kendt: Sialadenitis.

Benigne, maligne eller uspecifikke neoplasmer (inkl. Cyster og polypper)

Ikke kendt: Non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom)

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: Anæmi (inklusive aplastisk og hæmolytisk anæmi).

Sjælden: Neutropeni, fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit, trombocytopeni, agranulocytose, knoglemarvsdepression, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmune sygdomme.

Immunsystemet

Ikke kendt: Anafylaktiske reaktioner.

Endokrine sygdomme

Ikke kendt: Uhensigtsmæssig høj produktion af antidiuretisk hormon (SIADH).

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hypokaliæmi, øgning af kolesterol, øgning af triglycerider, hyperurikæmi.

Ikke almindelig: Hypoglykæmi (se pkt. 4.4), hypomagnesiæmi, urinsur gigt\*.

Sjælden: Øgning af blod glukose.

Meget sjælden: Hypercalcæmi (se pkt. 4.4).

Nervesystemet og psykiatriske forstyrrelser

Almindelig: Hovedpine, depression, synkope, smagsforstyrrelser.

Ikke almindelig: Konfusion, insomni, nervøsitet, somnolens, paræstesier, vertigo, nedsat libido\*.

Sjælden: Unormale drømme, søvn forstyrrelser, delvis lammelse (pga. hypokaliæmi).

Ikke kendt: Rastløshed, uklar eller ør i hovedet.

Øjne

Meget almindelig: Sløret syn.

Ikke kendt: Xantopsi.

Øre og labyrint

Ikke almindelig: Tinnitus.

Hjerte og vaskulære sygdomme

Meget almindelig: Svimmelhed.

Almindelig: Hypotension, ortostatisk hypotension, rytmeforstyrrelser, angina pectoris, takykardi.

Ikke almindelig: Rødme, palpitationer, myokardieinfarkt eller cerebrovasculære hændelser som kan være sekundær til voldsom hypotension hos patienter i risikogruppen (se pkt. 4.4).

Sjælden: Raynaud´s syndrom.

Ikke kendt: Nekrotiserende angiitis (vaskulitis, kutan vaskulitis).

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget almindelig: Hoste.

Almindelig: Dyspnø.

Ikke almindelig: Næseflåd, ondt i halsen og hæshed, bronkospasmer/astma.

Sjælden: Lungeinfiltrat, åndedrætsbesvær (inklusive pneumoni og lungeødem), rinitis, allergisk alveolitis/eosinofil pneumoni.

Meget sjælden: Akut, respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: Kvalme.

Almindelig: Diaré, mavesmerter.

Ikke almindelig: Ileus, pankreatitis, opkastninger, dyspepsi, forstoppelse, anoreksi, maveirritation, tør mund, mavesår, flatulens\*.

Sjælden: Stomatitis/aphtøs ulceration, glossitis.

Meget sjælden: Intestinal angioødem.

Lever- og galdeveje

Sjælden: Leverinsufficiens, hepatisk nekrose (kan være dødelig), hepatitis – enten hepatocellulær eller kolestatisk, gulsot, cholesytitis (særligt hos patienter med tidligere cholelithiasis).

Hud og subkutane væv

Almindelig: Udslæt (eksantem), overfølsomhed/angioneurotisk ødem; angioneurotisk ødem i ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx er blevet rapporteret (se pkt. 4.4).

Ikke almindelig: Diaforese, pruritus, urticaria, alopeci, rødmen af ansigt.

Sjælden: Erythema multiforme, Stevens-Johnson´s syndrom, eksfoliativ dermatitis, toksisk epidermal nekrolyse, purpura, kutan lupus erythematosus, pemfigus, erytrodermi.

Der har været rapporter om et symptomkompleks indeholdende nogle eller alle af de følgende symptomer: feber, serotitis, vaskulitis, myalgi/myostitis, arthralgi/arthritis, positiv ANA, forhøjet ESR, eosinofili og leukocytose. Udslæt, fotosensitivitet og andre symptomer fra huden kan også opstå.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskelkramper †.

Ikke almindelig: Myospasme, ledsmerter \*.

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig: Nedsat nyrefunktion, nyresvigt, proteinuri.

Sjælden: Oliguri, interstitiel nefritis.

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Impotens.

Sjælden: Gynækomasti.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Asteni.

Almindelig: Brystsmerter, træthed.

Ikke almindelig: Utilpashed, feber.

Undersøgelser

Almindelig: Forhøjet serum-kreatinin, hyperkalæmi.

Ikke almindelig: Forhøjet blod-urea, hyponatræmi.

Sjælden: Forhøjede leverenzymer, forhøjet bilirubin.

Ikke kendt: Glukosuri.

\* Kun set for doser på 12,5 mg og 25 mg hydrochlorthiazid.

†Hyppigheden af muskelkramper er relateret til doser på 12,5 og 25 mg hydrochlorthiazid, mens hyppigheden er ikke almindelig ved doser på 6 mg hydrochlorthiazid.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Non-melanom hudkræft*

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

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 særlige oplysninger om behandling af overdosering med enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid 20 mg/12,5 mg. Behandlingen er supporterende og symptomatisk. Behandlingen med enalaprilmaleat/hydrochlorthiazid 20 mg/12,5 mg skal seponeres og patienten skal observeres nøje. Foreslåede tiltag omfatter følgende: fremkaldelse af opkastning, administration af aktivt kul og administration af et afføringsmiddel, hvis indtagelse er af nyere dato, og korrektion af dehydrering, elektrolytforstyrrelser og hypotension med kendte procedurer.

Enalaprilmaleat

Det hidtil hyppigst indberettede symptom på overdosering med enalaprilmaleat er alvorlig hypotension, der sætter ind ca. 6 timer efter indtagelse af tabletterne og er ledsaget af blokering af renin-angiotensin-systemet samt stupor.

Symptomer, der forbindes med overdosering med af ACE-hæmmere, omfatter bl.a. kredsløbsshock, forstyrrelser i elektrolytbalancen, nyresvigt, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bradykardi, svimmelhed, angst og hoste. Efter indtagelse af henholdsvis 300 mg og 440 mg enalapril blev der observeret serumkoncentrationer af enalapril, som var henholdsvis 100 og 200 gange højere end normalt efter terapeutiske doser.

Den anbefalede behandling af overdosering er intravenøs infusion af saltvandsopløsning. Hvis hypotension opstår, bør patienten placeres i liggende position med benene opad. Hvis behandlingen er til rådighed, kan angiotensin II infusion og eller intravenøs katekolaminer overvejes. Hvis tabletterne blev taget for nyligt, bør enalapril fjernes om muligt (f.eks. ved opkastning, maveskylning, administration af absorbanter eller natrium sulfat). Enalapril kan fjernes fra det systemiske kredsløb ved hæmodialyse (se pkt. 4.4). Pacemaker behandling er indiceret ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serum elektrolytter og kreatinin koncentrationer bør monitoreres løbende.

Hydrochlorthiazid

De mest almindelige objektive og subjektive symptomer skyldes elektrolytdepletering (hypokaliæmi, hypochloræmi, hyponatriæmi) og dehydrering som følge af voldsom diurese. Ved samtidig administration af digitalis kan hypokaliæmi forstærke hjertearytmier.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 09 BA 02. ACE-hæmmer, kombineret.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Lirpalane er et kombinationspræparat med en ACE-hæmmer (enalapril) og et diuretikum (hydrochlorthiazid).

Det angiotensin I-konverterende enzym (ACE) er en peptidyl­di­pepti­dase, som katalyserer omdannelsen af angiotensin I til det vasokonstriktoriske angiotensin II. Efter absorption hydrolyseres enalapril til enalaprilat, som hæmmer ACE. Som følge af ACE-hæmning falder plasmaniveauet af angiotensin II, hvilket igen fører til øget plasmareninaktivitet (gennem hæmning af det negative feedback fra frigivelse af renin) og til en stigning i aldosteron­sekretion.

ACE er identisk med kininase II. Derfor kan enalapril også blokere nedbrydningen af bradykinin, som er et effektivt vasodepressivt peptid, hvis rolle i den terapeutiske virkning dog stadig skal afklares. Selv om det er opfattelsen, at enalapril primært sænker blodtrykket gennem hæmning af renin-angio­tensin-aldosteron-systemet, som spiller en vigtig rolle i blodtryksregulering, kan enalapril dog også sænke blodtrykket hos hypertensive patienter med lavt reninniveau.

Hydrochlorthiazid er et vanddrivende og blodtrykssænkende middel, som øger plasmareninaktiviteten. De to stoffers blodtrykssænkende virkning er additiv og holder sædvanligvis i 24 timer. Procentdelen af patienter med hypertension, som reagerer tilfredsstillende på Lirpalane, er større end procentdelen, som reagerer tilfredsstillende på de to aktive stoffer hver for sig.

 Enalapril-delen i Lirpalane reducerer sædvanligvis det kaliumtab, der forbindes med hydrochlorthiazid.

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 som 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 en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. 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 rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Non-melanom hudkræft

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af placecellekarcinom, 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-værdi på 1,29 (95 %-KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 %-KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) 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-værdi på 2,1 (95 %-KI: 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).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Enalapril**

Absorption

Enalapril absorberes hurtigt, når det indtages peroralt, og maksimal serumkoncentration nås i løbet af en time. At dømme ud fra den mængde, der genfindes i urin, er absorptionen af peroralt enalapril 60-70 %.

Enalaprils absorption påvirkes ikke af forekomsten af føde i gastrointestinalkanalen.

Efter absorption hydrolyseres enalapril hurtigt og hovedsageligt til enalaprilat, som er en kraftig ACE-hæmmer. Maksimal serumkoncentration af enalaprilat nås 3-4 timer efter en peroral dosis enalapril. Enalapril absorberes og hydrolyseres i samme grad i forskellige doser inden for det anbefalede terapeutiske interval.

Elimination

Enalapril udskilles hovedsagelig gennem nyrerne. Hovedkomponenterne i urin er enalaprilat – ca. 40 % af dosis – og uomdannet enalapril. Der er ikke indikation for større metaboliske omdannelser af enalapril ud over omdannelsen til enalaprilat. Profilen af enalaprilats serumkoncentration viser en forlænget slutfase, som synes at være forbundet med bindingen til ACE. Hos individer med normal nyrefunktion opnåedes steady-state-serumkoncentrationer for enalaprilat på 4. dag ved en daglig administration af enalapril. Efter gentagne doser af enalapril er den effektive halveringstid (efter akkumulation) 11 timer.

Særlige populationer

Hos patienter med cirrose kan hydrolysen af enalapril til den aktive metabolit tage længere tid.

Eksponering for enalapril og enalaprilat er højere hos patienter med nyreinsufficiens. Hos patienter med kreatininclearance 40-60 ml/min var AUC for enalaprilat ved steady-state ca. dobbelt så højt som hos patienter med normal nyrefunktion efter administration af 5 mg en gang daglig. Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤30 ml/min) var AUC omtrent 8 gange så høj, og enalaprilats effektive halveringstid efter gentagen dosering var forlænget. Enalaprilat kan fjernes fra kredsløbet ved hæmodialyse.

Amning

Efter en enkelt oral dosis på 20 mg til fem kvinder post partum var det gennemsnitlige maksimale niveau af enalapril i mælken 1,7 µg/l (område 0,54 til 5,9 µg/l) 4 til 6 timer efter dosering. Det gennemsnitlige maksimale niveau af enalaprilat var 1,7µg/l (område 1,2 til 2,3µg/l). De maksimale niveauer forekom på forskellige tidspunkter i løbet af perioden på 24 timer. Ved at anvende data om det maksimale niveau i mælken vil den estimerede maksimale indtagelse hos et spædbarn, der udelukkende ammes, være ca.0,16 % af moderens vægtjusterede dosis. En kvinde, som havde taget en oral dosis enalapril på 10 mg om dagen i 11måneder, havde et maksimalt niveau af enalapril i mælken på 2 µg/l 4 timer efter en dosis, og et maksimalt niveau af enalaprilat på 0,75 µg/l ca. 9 timer efter dosis. Den totale mængde enalapril og enalaprilat, som blev målt i mælken i løbet af perioden på 24 timer, var henholdsvis 1,44 µg/l og 0,63 µg/l. Niveauet af enalaprilat i mælken kunne ikke spores (< 0,2 µg/l) 4 timer efter en enkelt dosis enalapril på 5 mg hos en moder og 10 mg hos to mødre blev niveauet af enalapril ikke bestemt.

**Hydrochlorthiazid**

Absorption

Hydrochlorthiazids biotilgængelighed er 60-80 %. Samtidig fødeindtagelse øger absorptionen i nogen grad (ca. 15 %).

Fordeling

Hydrochlorthiazid passerer placenta, men ikke blod-hjernebarrieren.

Biotransformation/elimination

Halveringstiden for hydrochlorthiazid er 5,6 til 14,8 timer. Hydrochlorthiazid metaboliseres ikke, men udskilles hurtigt gennem nyrerne. Over 61 % af en peroral dosis udskilles uomdannet i løbet af 24 timer.

Særlige populationer:

Halveringstiden forlænges hos patienter med nedsat nyrefunktion.

**Enalapril/hydrochlorthiazid**

Absorption

 Samtidig administration af forskellige doser af enalapril og hydrochlorthiazid påvirker ikke eller kun i ringe grad stoffernes biotilgængelighed. Kombinationstabletten er bioækvivalent med samtidig administration af de to indholdsstoffer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 De prækliniske data viser ingen særlige risici for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Undersøgelser af reproduktionstoksicitet tyder på, at enalapril ikke indvirker på fertilitet og reproduktions­evne hos rotter, samt at stoffet ikke er teratogent. I et forsøg med hunrotter, som fik præparatet før parring og under drægtighedsperioden, forekom øget mortalitet blandt rotteunger under laktation. Enalapril har vist sig at passere placenta og udskilles i mælk. Det er påvist for gruppen af ACE-hæmmere, at de inducerer bivirkninger under senstadier i fosterudviklingen, hvilket medfører fosterdød og medfødte anomalier, der især berører kraniet. Føtotoksicitet, intrauterin væksthæmning og persisterende ductus arteriosus er ligeledes rapporteret. Det menes, at disse udviklingsmæssige anomalier delvist kan tilskrives ACE-hæmmeres direkte indvirkning på det føtale renin-angiotensin-system og delvist skyldes iskæmi, der stammer fra maternel hypotension og nedsætter føtoplacentar blodgennemstrømning og tilførsel af ilt og næringsstoffer til fostret.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Stivelse, pregelatineret

Talcum

Natriumhydrogencarbonat

 Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Aluminium/lamineret OPA/PVC blisterfolie

Pakningsstørrelser: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200 og 250 tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Stada Arzneimittel AG

 Stadastrasse 2-18

 D-61118 Bad Vilbel

 Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 33350

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 5. april 2002

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 14. november 2022