

VALMISTEYHTEENVETO

HUOMIOITAVAA:

OHEINEN VALMISTEYHTEENVETO OLI TÄTÄ TUTKIMUSPYYNTÖÄ KOSKEVAN KOMISSION PÄÄTÖKSEN LIITTEENÄ. TEKSTI OLI AJANTASAINEN PÄÄTÖKSENTEKOHEDELLÄ.

TEKSTIÄ EI TÄMÄN JÄLKEEN PÄIVITETÄ EMEAN TOIMESTA EIKÄ SE SEN VUOKSI VÄLTTÄMÄTTÄ VASTAA TÄMÄNHETKISTÄ TEKSTIÄ.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

< Renitec ja muut nimet (ks. Liite I) >, <vahvuus>, tabletit.
[Täydennetään paikallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää <vahvuus> mg enalapriilimaleaattia.
[Täydennetään paikallisesti]

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Hypertension hoito
- Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito
- Oireisen sydämen vajaatoiminnan ehkäisy potilailla, joilla on oireeton vasemman kammion toimintahäiriö (ejektiofraktio $\leq 35\%$)

(Ks. 5.1 Farmakodynamiikka).

4.2 Annostus ja antotapa

Ruoka ei vaikuta < Renitec >-tablettien imeytymiseen.

Annos sovitaan yksilöllisesti potilasprofiilin ja verenpainevasteen mukaisesti (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Hypertensio

Hypertension vaikeusasteen ja potilaan tilan mukaan aloitusannos on 5–20 mg (korkeintaan). < Renitec > otetaan kerran vuorokaudessa (ks. alla). Lievässä hypertensiossa suositeltu aloitusannos on 5–10 mg. Potilailla, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuus on suuri (esim. renovaskulaarinen hypertensio, suola- ja/tai nestevajaus, sydämen dekompenzaatio tai vaikea hypertensio), saattaa verenpaine laskea liikaa aloitusannoksen jälkeen. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan 5 mg, ja hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa.

Aikaisempi suurten diureettiannosten käyttö saattaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajasta ja muodostaa hypotensioriskin. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan 5 mg. Mikäli mahdollista, diureettihoito tulee keskeyttää 2–3 päivää ennen < Renitec > -hoidon aloittamista. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata.

Tavallinen ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa. Ylläpitoannos on korkeintaan 40 mg vuorokaudessa.

Sydämen vajaatoiminta/oireeton vasemman kammion toimintahäiriö

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa < Reniteciä> käytetään diureettien, ja mikäli aiheellista digitaalisen tai beetasalpaajien lisäksi. Potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion toimintahäiriö, <Renitecin> aloitusannos on 2,5 mg, ja se tulee antaa lääkärin

huolellisen valvonnan alaisena, jotta aloitusannoksen vaikutus verenpaineeseen voidaan todeta. Mikäli < Renitec >-hoidon aloittamisen yhteydessä sydämen vajaatoimintapotilaalla ei ole esiintynyt oireista hypotensiota tai kun se on tehokkaasti hoidettu, annos tulee nostaa asteittain tavanomaiseen 20 mg:n ylläpitoannokseen, joka voidaan antaa kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna sen mukaan, miten potilas sietää hoitoa. Annoksen säätäminen suositellaan tehtäväksi 2-4 viikon kuluessa. Enimmäisannos on 40 mg vuorokaudessa kahteen annokseen jaettuna.

Ehdotus < Renitecin > annoksen säätämiseksi sydämen vajaatoiminnassa ja oireettomassa vasemman kammion toimintahäiriössä

Viikko	Annos mg/vrk
1. viikko	1.-3. vuorokausi: 2,5 mg/vrk* kerta-annoksena 4.-7. vuorokausi: 5 mg/vrk kahteen annokseen jaettuna
2. viikko	10 mg/vrk kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna
3. ja 4. viikko	20 mg/vrk kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna

*Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai jotka käyttävät diureetteja (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Potilaan verenpainetta ja munuaistoimintaa tulee seurata tarkoin sekä ennen < Renitec >-hoidon aloittamista että sen jälkeen (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet), sillä potilailla on esiintynyt hypotensiota ja (harvemmin) siitä johtuvaa munuaisten vajaatoimintaa. Diureettihoitoa saavien potilaiden diureettiannosta tulee mahdollisuuksien mukaan pienentää ennen < Renitec >-hoidon aloittamista. <Renitecin > aloitusannoksen jälkeinen hypotensio ei tarkoita, että hypotensiota esiintyisi myös pitkäaikaishoidossa, eikä se edellytä < Renitec >-hoidon lopettamista. Myös potilaan seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Enalapriilin annosteluvälejä tulee yleensä pidentää ja/tai annosta pienentää.

	Kreatiniinipuhdistuma ml/min	Aloituseros mg/vrk
	30 < Krea Cl < 80 ml/min	5-10 mg
	10 < Krea Cl ≤ 30 ml/min	2,5 mg
	Krea Cl ≤ 10 ml/min	2,5 mg dialyysipäivinä*

* Ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet — Hemodialyysipotilaat.

** Enalapriilaatti poistuu verestä dialyysissä. Muina päivinä annostus tulee sovittaa verenpainevasteen mukaan.

Käyttö ikääntyneillä potilailla

Annoksen tulee vastata ikääntyneen potilaan munuaistoimintaa (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet - Munuaisten vajaatoiminta).

Käyttö lapsilla

<Renitecin > käytöstä hypertensiivisillä lapsipotilailla on vain vähän kliinisistä tutkimuksista saatua kokemusta (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, 5.1 Farmakodynamiikka ja 5.2 Farmakokinetiikka)

Lapsille, jotka pystyvät nielemään tabletteja, annos sovitetaan yksilöllisesti potilasprofiilin ja verenpaineasteen mukaisesti. Suositeltava aloitusannos on 2,5 mg vähintään 20 kg mutta alle 50 kg painaville potilaille ja 5 mg vähintään 50 kg painaville. <Renitec> annetaan kerran vuorokaudessa. Annostus tulee sovittaa potilaan tarpeiden mukaisesti. Enimmäisannos vähintään 20 kg mutta alle 50 kg painaville on 20 mg/vrk ja vähintään 50 kg painaville 40 mg/vrk (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.)

Koska <Renitecin> käytöstä vastasyntyneille ja lapsipotilaille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/min/1,73 m², on vain vähän kokemusta, valmistetta ei suositella tällaisille potilaille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys enalapriilille, jollekin apuaineelle tai toiselle ACE:n estäjälle.
- Anamneesissa angioedeema aikaisemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. 4.6 Raskaus ja imetys)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oireinen hypotensio

Oireista hypotensiota on todettu harvoin hypertensiopotilailla, joilla ei ollut komplikaatioita. Oireinen hypotensio on todennäköisempää sellaisilla < Reniteciä > käyttävillä hypertensiopotilailla, joilla on diureettihoidon, suolarajoituksen, dialyysin, ripulin tai oksentelun aiheuttama hypovolemia (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset ja 4.8 Haittavaikutukset). Oireista hypotensiota on todettu potilailla, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa ilman munuaisten vajaatoimintaa tai yhdessä sen kanssa. Sitä esiintyy todennäköisimmin vaikea-asteista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eli potilailla, jotka käyttävät suuriannoksisia loop-diureetteja, tai joilla on hyponatremia tai munuaisten toiminnanvaja. Tällaisia potilaita on tarkkailtava huolellisesti hoitoa aloitettaessa sekä aina, kun < Renitec >- ja/tai diureettiannosta muutetaan. Samankaltainen menettely saattaa olla tarpeen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus ja joilla liiallinen verenpaineen lasku saattaisi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Jos potilaalle kehittyy hypotensio, hänet on asetettava makuulle ja hänelle on tarvittaessa annettava natriumkloridi-infuusio laskimoon. Ohimenevä hypotensio ei ole hoidon jatkamisen este. Seuraavat annokset voidaan tavallisesti antaa vaikeuksista, kun verenpaine on kohonnut plasmavolyymin lisäyksen jälkeen.

Joillakin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden verenpaine on normaali tai alhainen, < Renitec > saattaa alentaa systeemistä verenpainetta entisestään. Tämä on odotettu vaikutus eikä yleensä vaadi hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, < Renitec >-annoksen pienentäminen ja/tai diureetti- ja/tai < Renitec >-hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Aorta- tai mitraaliläppästennoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

Muiden vasodilataattoreiden tavoin myös ACE:n estäjiä tulee antaa varoen potilaille, joilla vasemman kammion läppä ja ulosvirtaus on ahtautunut, ja antamista tulee välttää tapauksissa, joissa potilaalla on kardiogeeninen sokki tai hemodynaamisesti merkitsevä ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma <80 ml/min) enalapriilin aloitusannostus tulee sovittaa potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. 4.2 Annostus ja antotapa) ja seuraavat annokset hoitovasteen mukaisesti. Näillä potilailla seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuden rutiiniseuranta kuuluu osaksi tavallista hoitoa.

Enalapriilin käytön yhteydessä on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa, ja tätä on tavattu lähinnä potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena jokin munuaissairaus, kuten

munuaisvaltimon ahtauma. Jos enalapriilihoidosta johtuva munuaisten vajaatoiminta havaitaan nopeasti ja hoidetaan asianmukaisesti, se on yleensä korjaantuva.

Veren urea- ja kreatiiniarvot ovat suurentuneet enalapriilin ja diureetin samanaikaisen antamisen seurauksena joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole aikaisempaa munuaissairautta. Enalapriiliannostuksen pienentäminen ja/tai diureetin käytön lopettaminen saattaa olla tarpeen. Tällaisissa tapauksissa potilaalla saattaa olla munuaisvaltimon ahtauma (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, Renovaskulaarinen hypertensio).

Renovaskulaarinen hypertensio

ACE:n estäjät saattavat suurentaa hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on kummankin munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma. Munuaisten toiminta saattaa lakata ilman että seerumin kreatiniinissa havaitaan merkittävää muutosta. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa lääkärin huolellisessa valvonnassa pienillä annoksilla. Annos tulee titrata huolellisesti ja munuaisten toimintaa tulee seurata.

Munuaisensiirto

<Renitecin> antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta. <Renitec>-hoitoa ei tämän vuoksi suositella.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjähoitoon on joskus liittynyt oireyhtymä, joka alkaa keltaisuudella ja etenee äkilliseen maksanekroosiin ja johtaa (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla esiintyy keltaisuutta tai huomattavaa maksaentsyymien nousua, tulee ACE:n estäjähoito keskeyttää ja aloittaa asianmukainen hoito.

Neutropenia/agranulosytoosi

ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiasia. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin sellaisilla potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti ja joilla ei ole muita komplisoivia tekijöitä. Enalapriilia tulee antaa erityistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on verisuonten kollageenisairaus tai jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa tai allopurinoli- tai prokaiiniamidihoitoa, tai joilla on kaikkia näitä riskitekijöitä, erityisesti, jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Osalle näistä potilaista kehittyi vakavia infektiota, joihin intensiivinen antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos enalapriilia annetaan tällaisille potilaille, tulee heidän valkosoluarvoja seurata määrääjain ja kehoittaa heitä ilmoittamaan kaikista infektioiden merkeistä.

Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on todettu ACE:n estäjiä, kuten < Reniteciä >, saavilla potilailla. Angioedeemaa saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa < Renitec >-hoito on heti lopetettava ja potilasta tarkkailtava asianmukaisesti, jotta varmistutaan oireiden täydellisestä häviämisestä ennen potilaan kotiuttamista. Tapauksissa, joissa turvotus on rajoittunut kasvoihin ja huuliin, tilanteesta on yleensä selvitty ilman hoitoa, vaikkakin antihistamiineista on ollut hyötyä oireiden lievittämisessä.

Kurkunpään angioedeema voi johtaa kuolemaan. Hengitysteiden tukkeutumisen mahdollisesti aiheuttavassa kielen, äänihuulten tai kurkunpään angioedeemassa tulee heti aloittaa asianmukainen hoito, esim. adrenaliiniliuoksen (1 mg/ml, 0,3-0,5 ml) antaminen ihon alle ja/tai hengitysteiden pitäminen avoinna.

ACE:n estäjähoidon yhteydessä mustaihaisilla potilailla on todettu muita potilaita yleisemmin angioedeemaa.

Potilailla, joilla on aikaisemmin ollut ACE:n estäjähoitoon liittymätöntä angioedeemaa, saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman vaara ACE:n estäjähoidon aikana. (Ks. myös 4.3 Vasta-aiheet.)

Anafylaktiset reaktiot Hymenoptera-siedätysshoidon aikana

Samanaikaisen ACE:n estäjähoidon ja pistiäismyrkkyjä vastaan annettavan siedätysshoidon yhteydessä on harvinaisina todettu henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita. Reaktiot on voitu välttää pitämällä tauko ACE:n estäjähoidossa ennen kutakin siedätyshoitokertaa.

Anafylaktiset reaktiot LDL-afereesin aikana

Samanaikaisen ACE:n estäjähoidon ja dekstraanisulfaattilla toteutetun LDL-afereesin yhteydessä on harvinaisina todettu henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita. Reaktiot on voitu välttää pitämällä tauko ACE:n estäjähoidossa ennen kutakin afereesihoitokertaa.

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktisia reaktioita on todettu potilailla, joiden dialyysissä on käytetty high-flux-kalvoja (esim. AN 69®) ja jotka ovat saaneet samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa. Tällaisilla potilailla tulee harkita muunlaisten dialyysikalvojen tai erityyppisen verenpainelääkkeen käyttöä.

Diabeetikot

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia käyttävien diabeetikkojen verensokeria tulee seurata huolella ensimmäisen ACE:n estäjähoitokuukauden aikana (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Yskä

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on todettu yskää. Yskä on luonteeltaan kuivaa ja itsepintaista, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjän aiheuttama yskä tulee ottaa huomioon yskän erotusdiagnostiikassa.

Leikkaukset/anestesia

Suurten leikkausten yhteydessä tai käytettäessä verenpainetta alentavia anestesia-aineita enalapriili estää kompensatorisen reniinerityksen aiheuttaman angiotensiini II:n muodostumisen. Mikäli verenpaine laskee ja sen katsotaan johtuvan tästä syystä, verenpaine voidaan korjata verivolyymin lisäyksellä.

Hyperkalemia

Joillakin ACE:n estäjähoitoa, kuten enalapriilia saavilla potilailla on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista. Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai diabetes mellitus, potilaat, jotka käyttävät kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolavalmisteita sekä potilaat, jotka käyttävät muita lääkkeitä, joihin liittyy seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista (esim. hepariini) kuuluvat ryhmään, jolla on vaara saada hyperkalemia. Jos näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä pidetään aiheellisenä, tulee seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti.

Litium

Litiumin ja enalapriilin yhdistämistä ei yleensä suositella (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Laktoosi

Yksi < Renitec >-tabletti sisältää alle 200 mg laktoosia.

Käyttö lapsilla

Valmisteen tehokkuudesta ja turvallisuudesta on hyvin vähän kokemusta hypertensiivisillä yli 6-vuotiailla lapsilla; muista käyttöaiheista ei ole kokemusta. Farmakokineettistä tietoa on vain vähän saatavilla yli 2 kuukauden ikäisistä lapsista (ks. myös 4.2 Annostus ja antotapa, 5.1

Farmakodynamiikka ja 5.2 Farmakokinetiikka). < Reniteciä > ei suositella lapsille muihin käyttöaiheisiin kuin hypertensioon.

Tutkimustiedon puuttumisen vuoksi < Reniteciä > ei suositella annettavaksi vastasyntyneille eikä lapsipotilaille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/1,73 m² (ks. 4.2 Annostus ja antotapa).

Raskaus ja imetys

Enalapriilia ei suositella käytettäväksi raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. < Renitec > on vasta-aiheinen raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana (ks. 4.3 Vasta-aiheet). Jos raskaus todetaan, enalapriilihoito tulee keskeyttää mahdollisimman pian (ks. 4.6 Raskaus ja imetys).

Enalapriilin käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Etniset erot

Enalapriilin kuten muidenkin ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus on heikompi mustaihoisilla potilailla kuin muilla todennäköisesti sen vuoksi, että pieni reniiniaktiivisuus on mustaihoisilla hypertensiopotilailla yleisempää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaliumia säästävät diureetit ja kaliumlisät

ACE:n estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolavalmisteet saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta huomattavasti. Mikäli potilaalla on hypokalemia ja näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on siten aiheellista, tulee käytössä noudattaa varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Diureetit (tiatsidit tai loop-diureetit)

Aikaisempi diureettien käyttö suurina annoksina saattaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajausta tai hypotensiota (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Verenpainetta alentavaa vaikutusta voidaan lievittää diureettihoidon lopettamisella, lisäämällä nesteen tai suolan saantia tai aloittamalla enalapriilihoito pienellä annoksella.

Muut verenpainelääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa enalapriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai vasodilataattorien käyttö saattaa alentaa verenpainetta edelleen.

Litium

Seerumin litiumpitoisuuksien palautuvaa suurenemista ja toksisuutta on havaittu litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä. ACE:n estäjien ja tiatsididiureettien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa litiumpitoisuutta entisestään ja lisätä litiumin toksisuusriskiä. Enalapriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta jos molempia lääkkeitä pidetään välttämättömänä, tulee seerumin litiumpitoisuutta seurata huolella (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anesteetit/narkootiset aineet

Samanaikainen ACE:n estäjien ja tiettyjen anesteettien, trisyklisten masennuslääkkeiden tai psykoosilääkkeiden käyttö saattaa voimistaa verenpaineen laskua (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Tulehduskipulääkkeen jatkuva käyttö saattaa huonontaa ACE:n estäjän verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeillä ja ACE:n estäjillä saattaa olla additiivinen vaikutus seerumin kaliumin nousuun, mikä saattaa huonontaa munuaisten toimintaa. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, kuten vanhuksilla ja nestevajauksesta kärsivillä.

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Samanaikainen ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinit, suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkkeet) käyttö näyttäisi epidemiologisten tutkimusten perusteella lisäävän verensokeria alentavaa vaikutusta ja muodostaa siten hypoglykemiariskin. Tätä ilmiötä on havaittu etenkin ensimmäisten tämän yhdistelmän käyttöviikkojen aikana ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Alkoholi

Alkoholi tehostaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Asetyyilisalisyylihapo, trombolyytit ja beetasalpaajat

Enalapriilia voidaan käyttää turvallisesti asetyyilisalisyylihapon (kardiologisina annoksina), trombolyyttien ja beetasalpaajien kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Enalapriilia ei tule käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Kun raskautta suunnitellaan tai kun se todetaan, vaihto toiseen hoitoon on tehtävä niin pian kuin mahdollista. ACE:n estäjiä koskevia kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty ihmisillä, mutta niissä harvoissa tapauksissa, joissa sikiö on altistunut ensimmäisen kolmanneksen aikana, ei ole havaittu seuraavassa kuvatus kaltaisia epämuodostumia, jotka sopisivat sikiötoksisuuteen ihmisellä.

Enalapriili on vasta-aiheinen raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana.

Pitkäaikaisen enalapriilialtistuksen raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana tiedetään aiheuttavan ihmisellä sikiötoksisuutta (heikentynyt munuaistoiminta, lapsiveden niukkuus, kallon luutumisen viivästyminen) ja neonataalitoksisuutta (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia) (ks. myös 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Mikäli sikiö altistuu enalapriilille raskauden toisenkolmanneksen aikana tai sen jälkeen, munuaistoiminnan ja kallon ultraäänitutkimus on suositeltavaa.

Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat käyttäneet < Reniteciä >, on tarkkailtava huolellisesti mahdollisen hypotension, oligurian ja hyperkalemian havaitsemiseksi. Enalapriili läpäisee istukan. Se on voitu poistaa vastasyntyneen verenkierrosta peritoneaalidialyysillä, mistä on ollut jonkin verran kliinistä hyötyä. Teoreettisesti enalapriili on mahdollista poistaa myös verenvaihdolla.

Imetys

Enalapriili ja enalapriilaatti erittyvät äidinmaitoon, mutta niiden vaikutusta imeväiseen ei ole määritetty. Tämän vuoksi enalapriilin käyttöä ei suositella imettävälle äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajoittaisen heitehuimauksen tai väsymyksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon ajoneuvoja kuljettaessa

4.8 Haittavaikutukset

Raportoituja enalapriilin haittavaikutuksia ovat mm:

Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt:

Epätavalliset: anemia (myös aplastinen ja hemolyyttinen)

Harvinaiset: neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombositopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt:

Epätavalliset: hypoglykemia (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, Diabeetikot)

Hermojärjestelmän häiriöt ja psykiatriset häiriöt:

Yleiset: päänsärky, masennus

Epätavalliset: sekavuus, uneliaisuus, unettomuus, hermostuneisuus, parestesia, kiertohuimaus

Harvinaiset: epänormaalit unet, unihäiriöt

Silmäsairaudet:

Erittäin yleiset: näön hämärtäminen

Sydän- ja verisuonistohäiriöt:

Erittäin yleiset: heitehuimaus

Yleiset: hypotensio (myös ortostaattinen hypotensio), synkopee, sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahtuma, joka on saattanut johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet), rintakipu, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia.

Epätavalliset: ortostaattinen hypotensio, sydämentykytys

Harvinaiset: Raynaud'n ilmiö

Hengitys-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt:

Erittäin yleiset: yskä

Yleiset: hengenahdistus

Epätavalliset: rinorrea, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi/astma

Harvinaiset: keuhkoinfiltraatit, riniitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia

Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt:

Erittäin yleiset: pahoinvointi

Yleiset: ripuli, vatsakipu, makuaistin muutokset

Epätavalliset: ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, anorexia, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava

Harvinaiset: stomatiitti/aftahaavaumat, kielitulehdus

Maksa- ja sappihäiriöt:

Harvinaiset: maksan vajaatoiminta, hepatiitti (joko heptosellulaarinen tai kolestaattinen), hepatiitti (johon liittyy nekroosi), kolestaasi (myös keltaisuus)

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Yleiset: ihottuma, yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulien, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa on raportoitu , (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Epätavalliset: voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö

Harvinaiset: erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliatiivinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigus, erythroderma

Lisäksi on todettu oireisto, johon saattavat kuulua jotkin tai kaikki seuraavista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihassärky/lihastulehdus, nivelsärky/niveltulehdus, potitiiviset tumavasta-aineet, suurentunut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita ihoreaktioita saattaa myös esiintyä.

Munuais- ja virtsatiehäiriöt:

Epätavalliset: munuaisten toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria

Harvinaiset: oliguria

Sukuelinten ja rintojen häiriöt:

Epätavalliset: impotenssi

Harvinaiset: gynekomastia

Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila:

Erittäin yleiset: astenia

Yleiset: väsymys

Epätavalliset: lihaskrampit, punastuminen, korvien soiminen, sairaudentunne, kuume

Tutkimukset:

Yleiset: hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Epätavalliset: veren ureapitoisuuden suureneminen, hyponatremia

Harvinaiset: maksaentsyymien nousu, seerumin bilirubiinin nousu

4.9 Yliannostus

< Renitecin > yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa. Huomattavimmat toistaiseksi todetut yliannostuksen vaikutukset ovat voimakas hypotensio, joka alkaa noin kuusi tuntia tablettien ottamisen jälkeen ja ajoittuu reniini-angiotensiinijärjestelmän salpaukseen, sekä stupor. ACE:n estäjän yliannostuksen oireita saattavat olla verenkiertosokki, elektrolyytitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä. Suun kautta otetun 300 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen seerumissa on todettu 100-kertainen ja 440 mg:n enalapriiliannoksen jälkeen 200-kertainen enalapriilaattipitoisuus hoitoannosten jälkeisiin tavanomaisiin pitoisuuksiin verrattuna.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologista natriumkloridiliuosta infuusiona laskimoon. Jos kehittyy hypotensio, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II –hoitoa infuusiona ja/tai katekoliamiinien antamista laskimoon voidaan harkita, jos niitä on saatavilla. Mikäli lääkkeen ottamisesta on lyhyt aika, pyritään enalapriilimaleaatti poistamaan elimistöstä (esim. oksennuttamalla, mahahuutelulla, antamalla adsorbentteja ja natriumsulfaattia). Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä. (Ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet - Hemodialyysipotilaat.) Vaikeahoitoisessa bradykardiassa tulee käyttää sydämentahdistinta. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, ATC-koodi: C09AA02

< Renitec > (enalapriilimaleaatti) on enalapriilin maleaattisuola. Enalapriili on kahden aminohapon, L-alaniinin ja L-proliinin, johdannainen. Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (ACE) on peptidyyldipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I:n muuttumista verenpainetta kohottavaksi yhdisteeksi, angiotensiini II:ksi. Enalapriili hydrolysoituu imeytymisen jälkeen enalapriilaatiksi, joka on ACE:n estäjä. ACE:n toiminnan estyminen vähentää angiotensiini II:n pitoisuutta plasmassa, mikä (reniinin eritykseen kohdistuvan negatiivisen takaisinkytkennän eliminoitumisen vuoksi) johtaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymiseen ja aldosteronin erityksen vähentymiseen.

ACE on identtinen kininaasi II -entsyymin kanssa. Näin ollen < Renitec > saattaa myös estää voimakkaan verenpainetta alentavan peptidin, bradykiniinin, hajoamista. Tämän seikan osuutta < Renitecin > terapeuttisiin vaikutuksiin ei kuitenkaan toistaiseksi tunneta.

Vaikka < Renitec > alentaa verenpainetta ilmeisesti lähinnä estämällä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää, < Renitec > alentaa verenpainetta myös potilailla, joiden veren reniiniaktiivisuus on alhainen.

< Renitec > alentaa hypertensiopotilaan verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa ilman, että syke merkitsevästi nousee.

Pystyy nousemiseen liittyvä oireinen verenpaineen lasku on harvinaista. Joillakin potilailla verenpaineen lasku optimaaliselle tasolle voi kestää useita viikkoja. Yhtäkkiseen < Renitec >-hoidon lopettamiseen ei ole liittynyt nopeaa verenpaineen nousua.

ACE:n aktiivisuus tavallisesti estyy tehokkaasti 2-4 tunnin kuluttua suun kautta otetusta enalapriilannoksesta. Verenpainetta alentava vaikutus alkaa tavallisesti tunnin kuluttua, ja verenpaineen lasku on suurimmillaan 4-6 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Vaikutuksen kesto on suhteessa annokseen. Suositeltuja annoksia käytettäessä antihypertensiivisten ja hemodynaamisten vaikutusten on kuitenkin osoitettu jatkuvan vähintään 24 tunnin ajan.

Essentiaalista hypertensioa sairastavilla potilailla tehdyissä hemodynaamiikkatutkimuksissa verenpaineen alenemiseen liittyi ääreisvaltimoiden vastuksen väheneminen ja sydämen minuuttitilavuuden lisääntyminen ilman, että syke juurikaan muuttui. < Renitec > sai aikaan munuaisten verenvirtauksen lisääntymisen; glomerulusfiltraatio ei muuttunut. Natriumin tai veden retentiota ei todettu. Tosin potilailla, joiden glomerulusfiltraatio oli alhainen ennen hoitoa, filtraatio tavallisesti lisääntyi.

Lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui munuaistautia sairastavia diabeetikkoja ja ei-diabeetikkoja, enalapriili vähensi albuminuriaa, virtsaan erittyvän IgG:n määrää ja virtsan kokonaisproteiinipitoisuutta.

Kun < Reniteciä > käytetään yhdessä tiatsididiureettien kanssa, < Renitecin > verenpainetta alentava vaikutus on vähintään additiivinen. < Renitec > saattaa lieventää tiatsidien aiheuttamaa hypokaleemiaa tai kokonaan estää sen.

Suun kautta tai injektiona annettu < Renitec > vähensi ääreisvastusta ja alensi verenpainetta sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita hoidettiin digitaliksella ja diureeteilla. Sydämen minuuttitilavuus lisääntyi ja syke (joka sydämen vajaatoiminnassa on tavallisesti koholla) aleni. Lisäksi keuhkokapillaarien kiilapaine aleni, ja NYHA (New York Heart Association) -kriteerien mukainen rasituksensieto parani ja sydämen vajaatoiminta lieveni. Nämä vaikutukset jatkuivat pitkäaikaishoidossa.

Lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla enalapriili hidasti sydämen laajentuman ja hypertrofian sekä vajaatoiminnan etenemistä, mikä näkyi vasemman kammion loppudistolisen ja loppusystolisen tilavuuden pienenemisenä ja ejektiofraktion paranemisena.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (SOLVD Prevention Trial) tutkittiin potilaita, joilla oli oireeton vasemman kammion toimintahäiriö (LVEF < 35 %). 4228 potilasta satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (n=2117) tai enalapriilia (n=2111). Sydämen vajaatoimintatapauksia ja kuolemantapauksia oli plaseboryhmässä 818 (38,6 %) ja enalapriiliryhmässä 630 (29,8 %) (riskin vähenemä 29 %, 95 % luottamusväli; 21–36 %; p<0,001). Plaseboryhmästä 518 (24,5 %) ja enalapriiliryhmästä 434 (20,6 %) kuoli tai joutui sairaalaan uuden sydämen vajaatoiminnan kehittymisen tai taustalla olevan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi (riskin vähenemä 20 %, 95 % luottamusväli; 9–30 %; p<0,001).

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (SOLVD Treatment trial) tutkittiin potilaita, joilla oli oireinen systolisesta toimintahäiriöstä johtuva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio <35 %). 2569 potilasta, jotka saivat sydämen vajaatoimintaan tavanomaista hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (=1284) tai enalapriilia (n=1285). Kuolemantapauksia oli plaseboryhmässä 510 (39,7 %) ja enalapriiliryhmässä 452 (35,2 %) (riskin vähenemä 16 %, 95 % luottamusväli, 5–26 %, p<0,0036). Kardiovaskulaarikuolemia oli plaseboryhmässä 461 ja enalapriiliryhmässä 399 (riskin vähenemä 18 %, 95 % luottamusväli, 6–28 %, p<0,002), ja tämä johtui lähinnä siitä, että progressiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvien kuolemien määrä väheni (tapauksia plaseboryhmässä 251 ja enalapriiliryhmässä 209, riskin vähenemä 22 %, 95 % luottamusväli, 6–35 %). Potilaita kuoli tai joitui sairaalaan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi aikaisempaa vähemmän (tapauksia plaseboryhmässä 736 ja enalapriiliryhmässä 613, riskin vähenemä 26 %, 95 % luottamusväli, 18–34 %, p<0,0001). Kaikenkaikkiaan SOLVD-

tutkimuksessa vasemman kammion toimintahäiriötä sairastavilla potilailla < Renitec > vähensi sydäninfarktirisä 23 %, (95 % luottamusväli, 11–34 %; $p < 0,001$) ja epästabiliasta angina pectoriksesta johtuvaa sairaalahoidon tarvetta 20 % (95 % luottamusväli, 9–19 %; $p < 0,001$).

Käytöstä on rajoitetusti kokemusta hypertensiivisillä yli 6-vuotiailla lapsipotilailla. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 110 hypertensiivistä, iältään 6–16-vuotiaista, vähintään 20 kgpainavaa lapsipotilasta, joiden glomerulusfiltraatio oli >30 ml/min/1,73 m², annettiin alle 50 kgpainaville potilaille enalapriilia joko 0,625 mg, 2,5 mg tai 20 mg/vrk ja yli 50 kgpainaville joko 1,25 mg, 5 mg tai 40 mg/vrk. Kerran vuorokaudessa annosteltu enalapriili alensi verenpainetta annosvasteisesti. Annosvasteinen verenpainetta alentava vaikutus oli yhdenmukainen kaikissa alaryhmissä (ikä, Tanner-vaihe, sukupuoli, ihonväri). Pienimmät tutkitut annokset 0,625 mg tai 1,25 mg eli keskimäärin 0,02 mg/kg/vrk eivät kuitenkaan näyttäneet alentavan verenpainetta yhtä tehokkaasti kaikilla potilailla. Suurin tutkittu annos oli 0,58 mg/kg/vrk (enintään 40 mg). Lapsi- ja aikuispotilaiden haittavaikutusprofiilit eivät poikenneet toisistaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettu enalapriili imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa yhden tunnin kuluessa. Virtsasta tehtyjen analyysien perusteella suun kautta annostellun enalapriilitabletin sisältämästä enalapriilista imeytyy noin 60 %. Maha-suolikanavassa oleva ruoka ei vaikuta suun kautta annostellun < Renitecin > imeytymiseen.

Suun kautta annostellusta enalapriilista suuri osa hydrolysoituu imeytymisen jälkeen nopeasti enalapriilaatiksi, joka on voimakas ACE:n estäjä. Enalapriilaatti saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa noin 4 tunnin kuluttua suun kautta otetusta tablettimuotoisesta enalapriiliannoksesta. Peroraalisen enalapriilin toistuvassa annostelussa enalapriilaatin efektiivinen kumulatiivinen puoliintumisaika on 11 tuntia. Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, seerumin vakaan tilan enalapriilipitoisuudet saavutettiin 4 hoitopäivän jälkeen.

Enalapriilaatti ei sitoudu plasman proteiineihin yli 60 %:sti missään terapeuttisesti merkitsevässä pitoisuudessa.

Enalapriililla ei ole havaittu muuta merkitsevää metaboliareaktiota kuin hydrolysoituminen enalapriilaatiksi.

Enalapriilaatti erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Pääkomponentit virtsassa ovat enalapriilaatti, jonka osuus on noin 40 % kokonaisannoksesta, sekä muuttumaton enalapriili (noin 20 %).

Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriili- ja enalapriilaattialtistus on suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vakaassa tilassa enalapriilaatin AUC 5 mg/vrk -annoksen jälkeen oli suunnilleen kaksi kertaa suurempi lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 40–60 ml/min) sairastavilla potilailla kuin potilailla, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) AUC kasvoi noin kahdeksankertaiseksi. Tämän asteisessa munuaisten vajaatoiminnassa toistuvien enalapriilimaleaattiannosten jälkeen todettu enalapriilaatin tehollinen puoliintumisaika on pidentynyt ja vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika pitkittynyt (ks. 4.2 Annostus ja antotapa). Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta dialyysin avulla.

Puhdistuma dialyysin avulla on 62 ml/min.

Lapset ja nuoret

Toistuvaisannosten farmakokinetiikkaa selvittävään tutkimukseen osallistui 40 hypertensiivistä vähintään 2 kuukauden ja enintään 16 vuoden ikäistä tyttöä ja poikaa, jotka saivat enalapriilimaleaattia 0,07–0,14 mg/kg/vrk. Enalapriilaatin farmakokinetiikka lapsilla ei poikennut suuresti aikuisilla aiemmin saaduista tuloksista. Näiden tietojen perusteella AUC näyttää suurenevan iän myötä, kun tulokset suhteutetaan ruumiin painoon nähden. Tätä suurenemista ei kuitenkaan havaittu silloin, kun tuloksia suhteutetaan kehon pinta-alaan nähden. Vakaassa tilassa enalapriilaatin kumuloitumisen keskimääräinen tehollinen puoliintumisaika oli 14 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella enalapriili ei vaikuta hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskäyttäytymiseen rotilla, eikä se ole teratogeeninen. Tutkimuksessa, jossa naarasrotille oli annettu lääkettä ennen parittelun alkamista ja lääkitystä jatkettu koko tiineyden ajan, havaittiin poikaskuolleisuuden lisääntyneen imetyksen aikana. Tämä yhdiste läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon. ACE:n estäjät ovat lääkeryhmänä sikiötoksisia (aiheuttavat sikiövaurioita ja/tai -kuolemia), jos niitä annetaan raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[Täydennetään paikallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[Täydennetään paikallisesti]

6.3 Kestoaika

[Täydennetään paikallisesti]

6.4 Säilytys

[Täydennetään paikallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[Täydennetään paikallisesti]

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

[Täydennetään paikallisesti]

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. Liite I - täydennetään paikallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ