

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Renitec 5 mg tabletti  
Renitec 10 mg tabletti  
Renitec 20 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Renitec 5 mg tabletti  
Yksi tabletti sisältää 5 mg enalapriilimaleaattia.  
Apuaine: yksi tabletti sisältää 198 mg laktoosimonohydraattia.

Renitec 10 mg tabletti  
Yksi tabletti sisältää 10 mg enalapriilimaleaattia.  
Apuaine: yksi tabletti sisältää 164 mg laktoosimonohydraattia.

Renitec 20 mg tabletti  
Yksi tabletti sisältää 20 mg enalapriilimaleaattia.  
Apuaine: yksi tabletti sisältää 154 mg laktoosimonohydraattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Vahvuus	Ulkonäkö	Maa
5 mg	Valkoinen, pyöristetty, kolmionmuotoinen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre* ja toisella tunnus MSD 712	Itävalta, Suomi, Ranska, Saksa, Irlanti, Portugali, Alankomaat, Espanja, Ruotsi, Iso-Britannia
	Valkoinen, pyöreä tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre* ja toisella tunnus 712	Italia
	Valkoinen, pyöreä tasainen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre*	Kreikka
10 mg	Ruosteenpunainen, pyöristetty, kolmionmuotoinen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre* ja toisella tunnus MSD 713	Itävalta, Suomi, Saksa, Irlanti, Alankomaat, Ruotsi, Iso-Britannia
20 mg	Persikanvärinen, pyöristetty, kolmionmuotoinen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre* ja toisella tunnus MSD 714	Itävalta, Belgia, Suomi, Ranska, Saksa, Irlanti, Luxemburg, Portugali, Alankomaat, Espanja, Ruotsi, Iso-Britannia
	Persikanvärinen, pyöreä tabletti, jossa on toisella puolella jakourteet* ja toisella tunnus MSD 714	Italia
	Persikanvärinen, pyöreä tasainen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre*	Kreikka

\*Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

(Ks. kohta 5.1)

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Ruoka ei vaikuta Renitec-tablettien imeytymiseen.

Annos sovitaan yksilöllisesti potilasprofiilin (ks. kohta 4.4) ja verenpainevasteen mukaisesti.

#### *Pediatriset potilaat*

Renitec-valmisteen käytöstä on vain vähän kliinisistä tutkimuksista saatua kokemusta hypertensiivisten lapsipotilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

#### *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 nestevajausta, sydämen dekompenaatio 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 nestevajausta 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. Potilaille, 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.

Taulukko 1: Ehdotus Renitec-annoksen säätämiseksi sydämen vajaatoiminnassa ja oireettomassa vasemman kammion toimintahäiriössä

Viikko	Annos mg/vrk
1. viikko	<b>1.-3. vuorokausi:</b> 2,5 mg/vrk* kerta-annoksena <b>4.-7. vuorokausi:</b> 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. kohta 4.4).

Potilaan verenpainetta ja munuaistoimintaa tulee seurata tarkoin sekä ennen Renitec-hoidon aloittamista että sen jälkeen (ks. kohta 4.4), 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 antovälejä tulee yleensä pidentää ja/tai annosta pienentää.

Taulukko 2: Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma ml/min	Aloituseros mg/vrk
$30 < \text{Krea Cl} < 80 \text{ ml/min}$	5–10 mg
$10 < \text{Krea Cl} \leq 30 \text{ ml/min}$	2,5 mg
$\text{Krea Cl} \leq 10 \text{ ml/min}$	2,5 mg dialyysipäivinä*

\* Ks. kohta 4.4. Enalapriilaatti poistuu verestä dialyysissä. Muina päivinä annostus tulee sovitaa verenpainevasteen mukaan.

#### *Käyttö ikääntyneille potilaille*

Annoksen tulee vastata ikääntyneen potilaan munuaistoimintaa (ks. kohta 4.4).

#### *Käyttö lapsille*

Lapsille, jotka pystyvät nielemään tabletteja, annos sovitetaan yksilöllisesti potilasprofiilin ja verenpainevasteen 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. kohta 4.4).

Koska Renitecin käytöstä vastasyntyneille ja lapsipotilaille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, on vain vähän kokemusta, valmistetta ei suositella tällaisille potilaille.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai toiselle ACE:n estäjälle
- Anamneesissa angioedeema aikaisemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Renitec-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- Sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmä suurentuneen angioedeemariskin vuoksi. Renitec-valmistetta ei saa antaa 36 tunnin sisällä (ennen tai jälkeen) siirryttäessä sakubitriilin (neprilysiinin estäjä) ja valsartaanin yhdistelmähoitoon. (Ks. kohdat 4.4 ja 4.5.)

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Oireinen hypotensio

Oireista hypotensiota on todettu harvoin ei-komplisoiduilla hypertensiopotilailla. Oireinen hypotensio on todennäköisempää sellaisilla Reniteciä käyttävillä hypertensiopotilailla, joilla on diureettihoidon, suolarajoituksen, dialyysin, ripulin tai oksentelun aiheuttama hypovolemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Oireista hypotensiota on todettu potilailla, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa, johon voi liittyä munuaisten vajaatoimintaa. 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 hoidettaessa potilaita, 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 plasmavolyymien lisäyksen jälkeen.

Renitec saattaa alentaa joidenkin sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden systeemistä verenpainetta entisestään, vaikka potilaan verenpaine on normaali tai matala. 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.

#### Aortta- tai mitraaliläppästenooosi/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. kohta 4.2) ja seuraavat annokset hoitovasteen mukaisesti. Näiden potilaiden 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.

Joidenkin hypertensiivisten potilaiden, joilla ei ole aikaisempaa munuaissairautta, veren urea- ja kreatiniiniarvot ovat suurentuneet enalapriilin ja diureetin samanaikaisen antamisen seurauksena. Enalapriiliannostuksen pienentäminen ja/tai diureetin käytön lopettaminen saattaa olla tarpeen. Tällaisissa tapauksissa potilaalla saattaa olla munuaisvaltimon ahtauma (ks. kohta 4.4, Renovaskulaarinen hypertensio).

### Renovaskulaarinen hypertensio

ACE:n estäjät saattavat suurentaa hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla 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 tai maksatulehduksella 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 näitä potilaita tulee seurata kliinisesti asianmukaisella tavalla.

### Neutropenia/agranulosytoosi

ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. 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 infektioita, joihin intensiivinen antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos enalapriilia annetaan tällaisille potilaille, tulee heidän valkosoluarvoja seurata määrääajoin ja kehottaa heitä ilmoittamaan kaikista infektioiden merkeistä.

### Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, ääniraon 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. Potilas voi tarvita pidempiaikaista seurantaa myös tapauksissa, joissa on esiintynyt vain kielen turvotusta, mutta ei hengitysvaikeuksia, koska antihistamiini- tai kortikosteroidihoito ei ehkä ole riittävä.

Kuolemaan johtaneita angioedeematapauksia, joihin on liittynyt kurkunpään tai kielen turvotusta, on raportoitu hyvin harvoin. Hengitysteiden tukkeutuminen on mahdollista potilailla, joilla esiintyy kielen, ääniraon tai kurkunpään angioedeemaa. Tämä koskee erityisesti potilaita, joille on tehty hengitystieleikkaus. Hengitysteiden tukkeutumisen mahdollisesti aiheuttavassa kielen, ääniraon 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 avoimena.

ACE:n estäjähoidon yhteydessä mustaihoisilla 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 kohta 4.3).

Potilailla, jotka saavat samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa ja mTOR:in (rapamysiinin nisäkäskohde) estäjähoitoa (esim. temsirolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi), saattaa olla suurentunut angioedeeman riski.

Potilailla, jotka saavat samanaikaista hoitoa ACE:n estäjällä ja neprilysiinin estäjällä (esim. sakubitriili, rasekadotriili), saattaa olla suurentunut angioedeeman riski (ks. kohta 4.5). Enalapriilin käyttö yhdessä sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeemariskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Hoitoa sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmällä ei saa aloittaa, ennen kuin viimeisen enalapriiliannoksen ottamisesta on kulunut 36 tuntia. Jos hoito sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmällä lopetetaan, enalapriilihoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmän viimeisen annoksen ottamisesta on kulunut 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

#### Anafylaktiset reaktiot Hymenoptera-siedätyshoidon aikana

Samanaikaisen ACE:n estäjähoidon ja pistäismsyrkkyjä vastaan annettavan siedätyshoidon 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<sup>®</sup>) ja jotka ovat saaneet samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa. Tällaisilla potilailla tulee harkita muunlaisten dialyysikalvojen tai erityyppisen verenpainelääkkeen käyttöä.

#### Hypoglykemia

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia käyttävien diabeetikkojen aloittaessa ACE:n estäjähoidon heitä on kehoitettava seuraamaan verensokeria hypoglykemian varalta etenkin ensimmäisen yhdistelmähoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.5).

#### 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 plasmavolyymien lisäyksellä.

### Hyperkalemia

Joillakin ACE:n estäjähoitoa kuten enalapriilia saavilla potilailla on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan huononeminen, ikä (yli 70-vuotiaat), diabetes, samanaikaiset kliiniset tilat, erityisesti dehydraatio, akuutti sydämen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi sekä kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktonin, eplerenonin, triamterenin tai amiloridin), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden samanaikainen käyttö sekä muiden sellaisten lääkkeiden käyttö, joihin liittyy seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista (esim. hepariini, trimetopriimia sisältävät valmisteet, kuten kotrimoksatsoli). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolavalmisteiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien lääkevalmisteiden käyttö, varsinkin jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden huomattavaan suurenemiseen. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Jos enalapriilin ja jonkun yllämainitun lääkkeen samanaikaista käyttöä pidetään aiheellisena, niitä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava usein (ks. kohta 4.5).

### Litium

Litiumin ja enalapriilin yhdistämistä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

### Reniiini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

### Laktoosi

Renitec sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pitäisi käyttää tätä valmistetta. Yksi Renitec-tabletti sisältää alle 200 mg laktoosia.

### Pediatriset potilaat

Valmisteen tehokkuudesta ja turvallisuudesta hypertensiivisten yli 6-vuotiaiden lasten hoidossa on vähän kokemusta; muista käyttöaiheista ei ole kokemusta. Farmakokineettistä tietoa on vain vähän saatavilla yli 2 kuukauden ikäisistä lapsista (ks. myös kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2). Reniteciä ei suositella lapsille muihin käyttöaiheisiin kuin hypertensioon.

Tutkimustiedon puuttumisen vuoksi Reniteciä ei suositella annettavaksi vastasyntyneille eikä lapsipotilaille, joiden glomerulusfiltraatio on alle  $30 \text{ ml}/1,73 \text{ m}^2$  (ks. kohta 4.2).

### Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikana turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n

estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### Etniset erot

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai muut seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavat lääkevalmisteet

ACE:n estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, eplereroni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolavalmisteet tai muut seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavat lääkevalmisteet (esim. hepariini, trimetopriimia sisältävät valmisteet, kuten kotrimoksatsoli) saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta huomattavasti. Mikäli enalapriilin ja jonkun yllä mainitun valmisteen samanaikainen käyttö on aiheellista, tulee käytössä noudattaa varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

#### Diureetit (tiatsidit tai loop-diureetit)

Aikaisempi diureettien käyttö suurina annoksina saattaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajausta tai hypotensiota (ks. kohta 4.4). 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. kohta 4.4).

#### Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anesteetit/narkootiset aineet

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



Tulehduskipulääkkeet (NSAID) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 (COX-2) -estäjät  
Tulehduskipulääkkeet (NSAID) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 (COX-2) -estäjät voivat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta. Siksi angiotensiini II-reseptorin salpaajien tai ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus saattaa heiketä käytettäessä tulehduskipulääkkeitä, mukaan lukien selektiivisiä COX-2-estäjiä.

Tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien COX-2 estäjät) ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai ACE:n estäjien samanaikaisella käytöllä on additiivinen vaikutus seerumin kaliumin nousuun, mikä saattaa huonontaa munuaisten toimintaa. Nämä vaikutukset eivät yleensä ole pysyviä. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on mahdollisesti heikentynyt (kuten vanhuksilla tai potilailla, joilla on nestevajausta, mukaan lukien diureettilääkitystä saavat potilaat). Siksi yhdistelmää tulee antaa varoen potilaille, jotka ovat alttiita munuaisten vajaatoiminnalle. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava samoin kuin munuaisten toiminnan riittävästä seurannasta samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja aika ajoin myöhemminkin.

#### Kultavalmisteet

Potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti parenteraalisesti annettavaa kultahoitoa (natriumaurotiomalaatti) ja ACE:n estäjää, mm. enalapriilia, on harvoin todettu nitriittireaktioita (oireisiin kuuluvat mm. kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja alhainen verenpaine).

#### Rapamysiinin nisäkäskohteen (mTOR) estäjät

Potilailla, jotka saavat samanaikaisesti mTOR:in estäjähoitoa (esim. temsirolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi), voi olla suurentunut angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).

#### Neprilysiinin estäjät

Potilailla, jotka saavat samanaikaista hoitoa ACE:n estäjällä ja neprilysiinin estäjällä (esim. sakubitriili, rasekadotriili), saattaa olla suurentunut angioedeeman riski (ks. kohta 4.4.). Enalapriilin käyttö yhdessä sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista, sillä neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen estäminen saattaa suurentaa angioedeeman riskiä.

Hoitoa sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmällä ei saa aloittaa, ennen kuin viimeisen enalapriiliannoksen ottamisesta on kulunut 36 tuntia. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmän viimeisen annoksen ottamisesta on kulunut 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### 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 (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### Alkoholi

Alkoholi tehostaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

#### Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

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

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

ACE:n estäjät:

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä.

Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Äideillä on ilmennyt lapsiveden vähäisyyttä, jonka oletetaan kuvaavan sikiön heikentynyttä munuaisten toimintaa, joka saattaa aiheuttaa raajojen jäykistymiä, kallon tai kasvojen epämuodostumia ja keuhkojen vajaakehitystä.

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Imetys

Vähäisten farmakokineettisten tutkimustulosten mukaan pitoisuudet rintamaidossa ovat olleet hyvin matalat (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävätkin kliinisesti merkityksettömiltä, Renitec-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana, jos lapsi on syntynyt ennenaikaisena, eikä imetyksen aikana ensimmäisinä viikkoina synnytyksen jälkeen, koska on olemassa teoreettinen riski kardiovaskulaarisille ja munuaisiin kohdistuville vaikutuksille ja koska ei ole riittävästi kliinistä käyttökokemusta.

Vanhempia imeväisiä rintaruokkiville äideille voidaan harkita Renitec-valmisteen käyttöä, jos hoito on tarpeen äidille ja jos imeväistä seurataan haittavaikutusten varalta.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajoittaisen heitehuimauksen tai väsymyksen mahdollisuus on otettava huomioon ajettaessa ajoneuvoja ja käytettäessä koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen enalapriilin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

### **Taulukko 3. Renitec-valmisteen haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Hyvin harvinainen (&lt; 1/10 000)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
<i>Veri ja imukudos</i>			Anemia (myös aplastinen ja hemolyyttinen)	Neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombositopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisa iraudet		
<i>Umpieritys</i>						Epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityös (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)			
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Masennus	Sekavuus, hermostuneisuus, unettomuus	Epänormaalit unet, unihäiriöt		
<i>Hermosto</i>	Heitehuimauks	Päänsärky, synkopee, makuaisin muutokset	Uneliaisuus, parestesia, kierto huimaus			
<i>Silmät</i>	Näön hämärtyminen					
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			Korvien soiminen			
<i>Sydän</i>		Rintakipu, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia	Sydämentykyty s, sydäninfarkti tai aivoverisuonita pahtuma*, joka on saattanut johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)			
<i>Verisuonisto</i>		Hypotensio (myös ortostaattinen hypotensio)	Punastuminen, ortostaattinen hypotensio	Raynaud'n ilmiö		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja</i>	Yskä	Hengenahdistus	Rinorrea, kurkkukipu ja	Keuhkoinfiltraatit, riniitti,		

<i><b>välikarsina</b></i>			käheys, bronkospasmi/a stma	allerginen alveoliitti/eosin ofiilinen pneumonia		
<i><b>Ruoansulatuseli mistö</b></i>	Pahoinvointi	Ripuli, vatsakipu	Ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, anoreksia, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava	Stomatiitti/afta haavaumat, kielitulehdus	Suolen angioedeema	
<i><b>Maksa ja sappi</b></i>				Maksan vajaatoiminta, hepatiitti (joko hepatosellulaar inen tai kolestaattinen), hepatiitti (johon liittyy nekroosi), kolestaasi (myös keltaisuus)		
<i><b>Iho ja ihonalainen kudos</b></i>		Ihottuma, yliherkkyys/a ngioneurootti nen edeema: kasvojen, raajojen, huulien, kielen, äänielimen ja/tai kurkunpään angioneuroot tista edeemaa on raportoitu (ks. kohta 4.4)	Voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma , hiustenlähtö	Erythema multiforme, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, eksfoliatiivinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigus, erythroderma		On todettu oireisto, johon saattavat kuulua jotkin tai kaikki seuraavista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihassärky/lihasatul ehdus, nivelsärky/niveltu lehdus, positiiviset tumavasta-aineet, suurentunut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyttä tai muuta ihoreaktioita saattaa esiintyä.
<i><b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b></i>			Lihaskrampit			
<i><b>Munuaiset ja virtsatiet</b></i>			Munuaisten toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria	Oliguria		
<i><b>Sukupuolielimet ja rinnat</b></i>			Impotenssi	Gynekomastia		
<i><b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b></i>	Astenia	Väsymys	Sairaudentunne, kuume			

<b>Tutkimukset</b>		Hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Veren ureapitoisuuden suureneminen, hyponatremia	Maksaentsyymien nousu, seerumin bilirubiinin nousu		
--------------------	--	--	--	--	--	--

\* Ilmaantuvuudet olivat samat kuin kliinisten tutkimusten plaseboryhmissä ja aktiivivertailuaineryhmissä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Renitecin yliannostuksesta ihmiselle 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 verenkiertošokki, elektrolyyttitasapainon 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 enalapriilipitoisuus 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, mahahuuhtelulla, antamalla absorbentteja ja natriumsulfaattia). Enalapriilimaleaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). 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 peptidyyliidipeptidaasi, 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.

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Pystyyn 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 enalapriiliannoksesta. 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 hypertensiota sairastavilla potilailla tehdyissä hemodynamiikkatutkimuksissa 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 potilaissa, 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 hypokalemiata tai kokonaan estää sen.

Suun kautta tai injektiona annettu Renitec vähensi ääreisvastusta ja alensi verenpainetta sydämen vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa, joita hoidettiin digitaalisella 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 rasituksenieto parani ja sydämen vajaatoiminta lieveni. Nämä vaikutukset jatkuivat pitkäaikaishoidossa.

Lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa enalapriili hidasti sydämen laajentuman ja hypertrofian sekä vajaatoiminnan etenemistä, mikä näkyi vasemman kammion loppudiatolisen ja loppusystolisen tilavuuden pienenemisenä ja ejektiofraktion paranemisenä.

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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 (n=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 joutui sairaalaan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi aikaisempaa vähemmän (tapauksia plaseboryhmässä 736 ja enalapriiliryhmässä 613, riskin vähenemä 26 %, 95 % luottamusväli, 18–34 %, p < 0,0001). Kaiken kaikkiaan SOLVD-tutkimuksessa Renitec vähensi vasemman kammion toimintahäiriötä sairastavien potilaiden sydäninfarktirisikiä 23 %, (95 % luottamusväli, 11–34 %; p < 0,001) ja epästabiliista angina pectoriksesta johtuvaa sairaalahoidon tarvetta 20 % (95 % luottamusväli, 9–29 %; p < 0,001).

#### Pediatriset potilaat

Käytöstä hypertensiivisten, yli 6-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on niukasti kokemusta. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 110 hypertensiivistä, iältään 6–16-vuotiasta, vähintään 20 kg painavaa lapsipotilasta, joiden glomerulusfiltraatio oli > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, annettiin alle 50 kg painaville potilaille



enalapriilia joko 0,625 mg, 2,5 mg tai 20 mg/vrk ja yli 50 kg painaville joko 1,25 mg, 5 mg tai 40 mg/vrk. Kerran vuorokaudessa annettu 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 kaikkien potilaiden verenpainetta yhtä tehokkaasti. Suurin tutkittu annos oli 0,58 mg/kg/vrk (enintään 40 mg). Lapsi- ja aikuispotilaiden haittavaikutusprofiilit eivät poikenneet toisistaan.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

Suun kautta annetusta 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 käytössä enalapriilaatin efektiivinen kumulatiivinen puoliintumisaika on 11 tuntia. Potilaissa, joiden munuaiset toimivat normaalisti, seerumin vakaan tilan enalapriilipitoisuudet saavutettiin 4 hoitopäivän jälkeen.

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

Enalapriililla ei ole havaittu muuta merkitsevää metaboliareaktiota kuin hydrolysoituminen enalapriilaatiksi.

### Eliminaatio

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  $\leq$  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. kohta 4.2). 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 lapsissa ei poikennut suuresti aikuisista 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.

### Imetys

Kun viidelle synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg kerta-annokset enalapriilia, havaittiin sen keskimääräisen huippupitoisuuden rintamaidossa olevan 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 0,54–5,9 mikrog/l) 4–6 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen enalapriilaatin huippupitoisuus oli 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 1,2–2,3 mikrog/l) ja se ilmeni vaihtelevasti 24 tunnin aikana. Näistä tiedoista johtuen pelkästään rintaruokintaa saavan lapsen saama maksimiannos olisi n. 0,16 %:a äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Naiselta, joka oli käyttänyt enalapriilia suun kautta 10 mg 11 kuukauden ajan, mitattiin enalapriilin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 2 mikrog/l 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen ja enalapriilaatin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 0,75 mikrog/l n. 9 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Enalapriilin ja enalapriilaatin kokonaismäärät mitattuna rintamaidosta 24 tunnin kuluessa olivat 1,44 mikrog/l ja 0,63 mikrog/l. Enalapriilaatin pitoisuudet rintamaidossa olivat mittaamattomissa (< 0,2 mikrog/l) 4 tuntia kerta-annoksen 5 mg jälkeen yhdeltä naiselta ja 10 mg jälkeen kahdelta naiselta; enalapriilin pitoisuuksia ei mitattu.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella enalapriili ei vaikuta rottien hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskäyttäytymiseen, 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**

natriumvetykarbonaatti  
maissitärkkelys  
esigelatinoitu maissitärkkelys  
magnesiumstearaatti  
laktoosimonohydraatti  
punainen rautaoksidi (E172) - vain 10 mg ja 20 mg tabletit  
keltainen rautaoksidi (E172) - vain 20 mg tabletti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Renitec 5 mg: Alumiiniläpipainopakkaukset, joissa on 2, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 98 tai 100 tablettia.

Renitec 10 mg: Alumiiniläpipainopakkaukset, joissa on 28, 49 x 1, 30, 50, 98 tai 100 tablettia.

Renitec 20 mg: Alumiiniläpipainopakkaukset, joissa on 10, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tai 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

*Renitec 5 mg tabletti:* 9145

*Renitec 10 mg tabletti:* 10207

*Renitec 20 mg tabletti:* 9146

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

*Renitec 5 mg tabletti:* 6.11.1985

*Renitec 10 mg tabletti:* 18.4.1990

*Renitec 20 mg tabletti:* 6.11.1985

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.2.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.9.2019