

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Renitec comp tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg enalapriilimaleaattia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
yksi tabletti sisältää 141 mg laktoosimonohydraattia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Tabletti on keltainen, pyöreä, aaltoreunainen, toisella puolella merkintä MSD 718 ja toisella puolella jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Renitec comp on tarkoitettu hypertension hoitoon potilailla, joilla yhdistelmähoito on tarkoituksenmukainen.

Valmistetta tulisi käyttää vain tapauksissa, joissa monoterapia jommalla kummalla lääkeaineella ei ole osoittautunut riittäväksi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio. Tavallinen annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annos voidaan nostaa kahteen tablettiin kerran vuorokaudessa.

Aikaisempi diureettihoito. Symptomaattista hypotensiota voi esiintyä ensimmäisen Renitec comp -annoksen jälkeen. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on diureettihoidosta johtuva hypovolemia tai hyponatremia. Diureettihoito tulisi keskeyttää 2-3 päivää ennen Renitec comp -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.5).

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa. Tiatsidit eivät ehkä ole sopivia diureetteja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, ja ne ovat tehottomia, jos kreatiniinipuhdistuma on 0,5 ml/s tai alhaisempi (keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta).

Potilaiden, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 0,5 ml/s, mutta alle 1,33 ml/s, pitäisi käyttää Renitec comp -valmistetta vasta yhdistelmävalmisteen eri lääkeainekomponenttien annostitrausten jälkeen.

Yksin käytetyn enalapriilimaleaatin suositeltu aloitusannos lievässä munuaisten vajaatoiminnassa on 5-10 mg.

Pediatriset potilaat. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole osoitettu.

Iäkkäät potilaat. Kliinisissä tutkimuksissa enalapriilin ja hydroklooritiatsidin teho ja siedettävyys yhdessä annettuina oli iäkkäillä hypertensiopotilailla sama kuin nuoremmillakin potilailla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin muulle ACE:n estäjälle
- Vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min)
- Anuria
- Anamneesissa angioneuroottinen edeema aikaisemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Yliherkkyys sulfonamidijohdannaisille
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vakava maksan vajaatoiminta
- Renitec comp -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 m²)(ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmä suurentuneen angioedeemariskin vuoksi. Renitec comp -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

Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi

Hypotensio ja elektrolyytti/nestetasapainon häiriöt

Oireista hypotensiota on todettu harvoin ei-komplisoiduilla hypertensiopotilailla. Oireinen hypotensio on todennäköisempää sellaisilla Renitec comp -valmistetta käyttävillä hypertensiopotilailla, joilla on diureettihoidon, suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama hypovolemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Näillä potilailla seerumin elektrolyyttipitoisuutta tulee seurata säännöllisesti sopivin väliajoin. Erityistä huomiota tulee kiinnittää potilaisiin, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus, koska heillä liiallinen verenpaineen lasku saattaisi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen. Oireista hypotensiota on havaittu hypertensiivisillä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla voi lisäksi olla munuaisten vajaatoiminta.

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.

Munuaisten vajaatoiminta

Renitec comp -valmistetta ei saa antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min ja > 30 ml/min) ennen kuin valmisteen sisältämä enalapriiliannos on titraamalla osoitettu sopivaksi (ks. kohta 4.2).

Veren urea- ja kreatiniiniarvot ovat suurentuneet enalapriilin ja diureetin samanaikaisen antamisen seurauksena joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole aikaisempaa munuaissairautta (ks. kohta

4.4 Enalapriilimaleaatti, Munuaisten vajaatoiminta; Hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta). Renitec comp -hoito pitäisi tällöin lopettaa. Tällaisissa tapauksissa potilaalla saattaa olla munuaisvaltimon ahtauma (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Renovaskulaarinen hypertensio).

Hyperkalemia

Enalapriilin ja matala-annoksen diureetin yhdistelmää käytettäessä ei voida poissulkea hyperkalemian mahdollisuutta (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Hyperkalemia).

Litium

Litiumin käyttöä enalapriilin ja diureetin kanssa ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

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

Enalapriilimaleaatti

Aorttastenoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

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

Munuaisten vajaatoiminta

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 (ks. kohta 4.2 ja kohdassa 4.4 Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta; Hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta).

Renovaskulaarinen hypertensio

ACE:n estäjät saattavat suurentaa hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan vaaraa potilailla, joilla on kummankin munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma. Munuaisten toiminta saattaa heikentyä ilman että seerumin kreatiinipitoisuudessa havaitaan merkittävää muutosta. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa lääkärin huolellisessa valvonnassa ja munuaisten toimintaa tulee seurata.

Munuaisensiirto

Enalapriilin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta. Enalapriilihoitoa ei tämän vuoksi suositella.

Hemodialyysipotilaat

Enalapriilihoitoa ei ole tarkoitettu potilaille, jotka tarvitsevat dialyysihoitoa munuaisten vajaatoimintaan. 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.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjähoitoon on joskus liittynyt oireyhtymä, joka alkaa keltaisuudella tai maksatulehduksella ja etenee fulminanttiin maksanekroosiin ja johtaa (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanisme ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoito saavalla potilaalla esiintyy keltaisuutta tai huomattavaa maksaentsyymien nousua, tulee ACE:n estäjähoito keskeyttää ja näitä potilaita tulee seurata kliinisesti asianmukaisella tavalla (ks. kohta 4.4 Hydroklooritiatsidi, Maksan vajaatoiminta).

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 infektoita, joihin intensiivinen antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos enalapriilia annetaan tällaisille potilaille, tulee heidän valkosoluarvojaan seurata määrääjain ja kehottaa heitä ilmoittamaan kaikista infektioiden merkeistä.

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, trimetopriimiä sisältävät valmisteet, kuten kotrimoksatsoli). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolavalmisteiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien valmisteiden 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. kohdat 4.4. Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi, Hyperkalemia; Hydroklooritiatsidi, Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen ja 4.5).

Diabetespotilaat

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia käyttävien diabeetikkojen aloittaessa ACE:n estäjähoidon heitä on kehoitettava seuraamaan verensokeripitoisuutta hypoglykemian varalta etenkin ensimmäisen yhdistelmähoitokuukauden aikana (ks. kohdat 4.4 Hydroklooritiatsidi, Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen ja 4.5).

Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, ääniraon ja/tai kurkunpään angioedeemaa on todettu ACE:n estäjiä, kuten enalapriilimaleaattia, saavilla potilailla. Angioedeemaa saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa Renitec comp -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 avoinna.

ACE:n estäjähoidon yhteydessä mustaihosisilla potilailla on todettu muita potilaita yleisemmin angioedeemaa verrattuna valkoihoisiin. Yleisesti näyttäisi siltä, että mustaihosisilla angioedeeman riski on suurentunut.

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 nisäkäskehde) 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-siedätushoidon aikana

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

Anafylaktiset reaktiot LDL-afereesin aikana

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

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

Enalapriili estää angiotensiini II:n muodostumista ja heikentää siten kompensatorista reniini-angiotensiinijärjestelmän aktiivisuutta suurten leikkausten yhteydessä tai käytettäessä verenpainetta alentavia anestesia-aineita. Mikäli verenpaine laskee ja sen katsotaan johtuvan tästä syystä, verenpaine voidaan korjata plasmavolyymin lisäyksellä (ks. kohta 4.5).

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. 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 tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

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.

Reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän (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 salpaaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hydroklooritiatsidi

Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsidit eivät ehkä ole sopivia diureetteja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, ja ne ovat tehottomia, mikäli kreatiniinin puhdistuma on 30 ml/min tai alhaisempi (keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4 Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta; Enalapriilimaleaatti, Munuaisten vajaatoiminta).

Maksan vajaatoiminta

Tiatsideja tulisi antaa varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus, sillä vähäisetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt saattavat johtaa maksakoomaan (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Maksan vajaatoiminta).

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

Tiatsidihoito saattaa huonontaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeiden, myös insuliinin, annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Diabetespotilaat).

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi esiintyä veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousua. 12,5 mg:n hydroklooritiatsidiannoksella on kuitenkin todettu hyvin pieni vaikutus tai ei lainkaan vaikutusta. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa 6 mg:n hydroklooritiatsidiannoksella ei raportoitu kliinisesti merkittävää vaikutusta glukoosi-, kolesteroli-, triglyseridi-, natrium-, magnesium- tai kaliumpitoisuuteen.

Joillekin potilaille tiatsidihoito saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa ja/tai kihdin. Hyperurikeeminen vaikutus näyttää olevan annoksesta riippuva, eikä se ole kliinisesti merkitsevä Renitec plus -valmisteen sisältämällä 6 mg:n annoksella. Lisäksi enalapriili voi lisätä virtsan virtsahappopitoisuutta ja heikentää siten hydroklooritiatsidin hyperurikeemista vaikutusta.

Kuten yleensäkin diureettihoidon yhteydessä, seerumin elektrolyyttipitoisuudet tulee määrittää sopivin väliajoin.

Tiatsidit (kuten hydroklooritiatsidi) voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreminen alkaloosi). Varoittavia neste- tai elektrolyyttitasapainohäiriöiden merkkejä ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, väsymys, levottomuus, lihaskivut tai -krampit, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruuansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi ja oksentelu.

Vaikka hypokalemiaa voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, samanaikainen hoito enalapriililla voi vähentää diureettien aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemiariski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi, potilailla, joilla esiintyy voimakasta virtsaneritystä, potilailla, jotka saavat elektrolyyttejä riittämättömästi suun kautta, ja potilailla, joita hoidetaan samaan aikaan kortikosteroideilla tai ACTH:lla (ks. kohta 4.5).

Hyponatremiaa voi esiintyä edeemapotilailla kuumalla ilmalla. Kloridin puute on yleensä lievää eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidit voivat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumtason nousua, vaikkei potilaalla olisi tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Huomattava hyperkalsemia voi olla merkki piilevästä hyperparatyreoosista. Tiatsidihoito on

keskeytettävä ennen lisäkilpirauhastoimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Dopingtesti

Valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

Yliherkkyys

Tiatsidihoidon yhteydessä saattaa esiintyä yliherkkyysreaktioita myös potilailla, joilla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa. Lupus erythematosus disseminatuksen (LED:n) pahentumista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsidihoidon yhteydessä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttäviä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisyytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi

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.

Renitec comp -valmisteen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta jos molempia lääkkeitä pidetään välttämättömänä, tulee seerumin litiumpitoisuutta seurata huolella (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipuläkkeet (NSAID)

Tulehduskipuläkkeiden krooninen käyttö voi pienentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta tai ne voivat pienentää diureettien nestettä poistavaa, natriureettista tai verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Tulehduskipuläkkeiden (mukaan lukien COX-2-estäjien) ja ACE:n estäjien samanaikaisella käytöllä on additiivinen vaikutus seerumin kaliumpitoisuuden nousuun ja munuaisten toiminnan heikentymiseen. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on vaarantunut

(kuten iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla on nestevajausta, mukaan lukien diureettilääkitystä saavat potilaat).

Enalapriilimaleatti

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai muut seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurettavat lääkevalmisteet

ACE:n estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolavalmisteet tai muut seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurettavat 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. kohdat 4.2 ja 4.4). Verenpainetta alentavaa vaikutusta voidaan lievittää diureettihoidon lopettamisella tai lisäämällä nesteen tai suolan saantia.

Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anesteetit

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

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Samanaikainen ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinit, suun kautta otettavat verensokeripitoisuutta alentavat lääkkeet) käyttö näyttäisi epidemiologisten tutkimusten perusteella lisäävän verensokeripitoisuutta 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.

Asetyyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

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

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).

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 häiritsevien vaikutusten, 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).

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. sakubitrili, 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).

Hydroklooritiatsidi

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit

Tiatsidit voivat lisätä herkkyyttä tubokurariinille.

Alkoholi, barbituraatit tai euforisoivat analgeetit

Ortostaattinen hypotensio saattaa voimistua (ks. kohta 4.5).

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat valmisteet ja insuliini)

Diabeteslääkkeen annosta voi olla tarvetta muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Resiinit kolestyramiini ja kolestipoli

Anioninvaihtohartsit huonontavat hydroklooritiatsidin imeytymistä. Kolestyramiinin ja kolestipolin kerta-annokset sitovat hydroklooritiatsidin vähentäen sen imeytymistä maha-suolikanavasta jopa 85 % (kolestyramiini) ja 43 % (kolestipoli).

QT-ajan pidentyminen (esim. kinidiini, prokaiiniamidi, amiodaroni, sotaloli)

Kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointes -takykardia) riskin suureneminen.

Digitalisglykosidit

Hypokalemia voi herkistää sydäntä digitaliksen toksisille vaikutuksille tai pahentaa niitä (esim. suurentunut kammioärtyvyys).

Kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH)

Voimakas elektrolyyttikato, erityisesti hypokalemia.

Kaliureettiset diureetit (esim. furosemiidi), karbenoksoloni tai laksatiivien väärinkäyttö

Hydroklooritiatsidi voi lisätä kalium- ja/tai magnesiumvajetta.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini)

Pressoriamiinien vaikutus voi heikentyä .

Solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit voivat pienentää sytotoksisten aineiden erittymistä munuaisten kautta ja lisätä niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

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).

Hydroklooritiatsidi:

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen, aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan.

Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Enalapriili:

Vähäisten farmakokineettisten tutkimustulosten mukaan pitoisuudet rintamaidossa ovat olleet hyvin matalat (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävätkin kliinisesti merkityksettömiltä, Renitec comp -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 comp -valmisteen käyttöä, jos hoito on tarpeen äidille ja jos imeväistä seurataan haittavaikutusten varalta.

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Renitec comp -valmisteen käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos Renitec comp -valmistetta käytetään imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajoittaisen heitehuimauksen tai väsymyksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon ajoneuvoja kuljettaessa ja koneita käytettäessä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Renitec comp -valmistelle, pelkälle enalapriilille tai pelkälle hydroklooritiatsidille joko kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

Taulukko 1. Renitec comp -valmisteen haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyppit)</i>						Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
<i>Veri ja imukudos</i>			Anemia (mukaan lukien aplastinen ja hemolyyttinen)	Neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, leukopenia, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet		
<i>Umpieritys</i>						Epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityys (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Hypokalemia, kolesteroliarvojen	Hypoglykemia (ks. kohta 4.4), hypomagnesiumia, kihti*	Veren glukoosipitoisuuden nousu	Hyperkalsemia (ks. kohta 4.4)	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		nousu, triglyseridiarvojen nousu, hyperurikemia				
<i>Hermosto ja psyykkiset häiriöt</i>		Päänsärky, masennus, synkopee, makuaistin muutokset	Sekavuus, uneliaisuus, unettomuus, hermostuneisuus, tuntoharha, kiertoaiheisuus, libidon heikkeneminen*	Epänormaalit unet, unihäiriöt, pareesi (hypokalemiasta johtuva)		
<i>Silmät</i>	Näön hämärtyminen					
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			Tinnitus			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>Sydän ja verisuonisto</i>	Heitehuimaus	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia	Punastuminen, sydämentykytys, sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahtuma, joka on saattanut johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)	Raynaud'n ilmiö		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä	Hengenahdistus	Voimakas nuha, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi / astma	Keuhkoinfiraatit, hengitysvaikeus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkedeema), riniitti, allerginen alveoliitti / eosinofiilinen pneumonia		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi	Ripuli, vatsakipu	Ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, anoreksia, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava, ilmavaivat*	Stomatiitti / aftahaavauumat, kielitulehdus	Suolen angioedeema	
<i>Maksa ja sappi</i>				Maksan vajaatoiminta, maksanekroosi (voi johtaa kuolemaan), hepatiitti (joko hepatosellulaarinen tai kolestaattinen), keltaisuus,		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
				sappirakko- tulehdus (erityisesti potilailla, joilla on sappikivitauti)		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		Ihottuma (eksantema), yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulien, kielen, ääniraon ja/tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa on raportoitu (ks. kohta 4.4)	Voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, purppura, ihon lupus erythematosus, erythroderma, pemfigus		On todettu oireisto, johon saattavat kuulua jotkin tai kaikki seuraavista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihassärky / lihastulehdus, nivelsärky / niveltulehdus, positiiviset tumavastaineet, kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita ihoreaktioita saattaa myös esiintyä.
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Lihakrampit [†]	Nivelkipu*			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Munuaisten toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria	Oliguria, interstitiaalinen nefriitti		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Impotenssi	Gynekomastia		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Astenia	Rintakipu, väsymys	Sairaudentunne, kuume			
<i>Tutkimukset</i>		Hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Veren ureapitoisuuden suureneminen, hyponatremia	Maksaentsyymien nousu, seerumin bilirubiinin nousu		

*raportoitu vain hydroklooritiatsidiannoksilla 12,5 mg ja 25 mg, kuten Renitec comp -valmisteessa

[†] lihaskramppien esiintyminen yleisenä häirtävänä vaikutuksena liittyy 12,5 mg:n ja 25 mg:n

hydroklooritiatsidiannoksiin, kuten Renitec comp -valmisteessa, kun taas esiintyminen melko

harvinaisena hättavaikutuksena liittyy 6 mg:n hydroklooritiatsidiannokseen, kuten Renitec plus -valmisteessa.

Tiettyjen hättavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyvän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyy yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä hättavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden hättavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Renitec comp -valmisteen yliannostuksen hoidosta ei ole saatavilla spesifistä tietoa. Hoito on oireenmukaista ja supportiivista. Renitec comp -hoito tulee keskeyttää ja potilaan tilaa tulee seurata huolella. Mahdollisia hoitotoimenpiteitä ovat potilaan oksennuttaminen, lääkehiilen ja laksatiivien anto heti yliannostuksen jälkeen, nestetasapainon palauttaminen ja elektrolyyttitasapainon ja verenpaineen korjaaminen normaalien hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Enalapriilimaleaatti

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, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä. Suun kautta otetun 300 mg:n enalapriilimaleaatin jälkeen seerumissa on todettu 100-kertainen ja 440 mg:n enalapriilimaleaattiannoksen jälkeen 200-kertainen enalapriilimaleaattipitoisuus 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 kreatiinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

Hydroklooritiatsidi

Yliannostuksen tavallimmat oireet ovat elektrolyyttivajauksesta johtuvat oireet (hypokalemia, hypokloremia ja hyponatremia) sekä lisääntyneestä diureesista johtuva nestevajaus. Jos potilas on samanaikaisesti käyttänyt digitalista, hypokalemia voi lisätä sydämen rytmihäiriöitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät ja diureetit, ATC-koodi: C09BA02

Renitec comp on angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjän (enalapriili) ja diureetin (hydroklooritiatsidi) yhdistelmä.

Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (ACE) on peptidyylidipeptidaasi, 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 alentaa 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 enalapriili saattaa myös estää voimakkaan verenpainetta alentavan peptidin, bradykiniinin, hajoamista. Toistaiseksi ei tiedetä, mikä osuus tällä on enalapriilin terapeuttisiin vaikutuksiin.

Vaikutusmekanismi

Vaikka enalapriili alentaa ilmeisesti verenpainetta lähinnä estämällä verenpaineen säätelyn kannalta tärkeää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää, enalapriili alentaa verenpainetta myös sellaisilla hypertonikoilla, joilla reniiniaktiivisuus on alhainen.

Hydroklooritiatsidi on diureettinen verenpainetta alentava aine, joka lisää plasman reniiniaktiivisuutta. Enalapriilin ja hydroklooritiatsidin verenpainetta alentava vaikutus on additiivinen, ja se kestää tavallisesti 24 tuntia. Renitec comp -valmisteella saavutetaan myönteinen vaikutus suuremmalla osalla hypertensiopotilaista kuin kummallakaan valmisteen sisältämällä lääkeaineella erikseen. Renitec comp -valmisteen enalapriilin on osoitettu vähentävän hydroklooritiatsidihoidon liittyvää kaliumhukkaa.

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 estäjiä 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.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Enalapriilimaleaatti

Imeytyminen

Suun kautta annettu enalapriili imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa yhden tunnin kuluessa. Virtsasta 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 ≤ 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.

Hydroklooritiatsidi

Tutkimuksissa, joissa hydroklooritiatsidin pitoisuutta plasmassa on seurattu vähintään 24 tuntia, sen puoliintumisaika on ollut 5,6 - 14,8 tuntia. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu elimistössä, ja se erittyy nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61 % suun kautta otetusta hydroklooritiatsidiannoksesta poistuu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, mutta ei veri-aivoestettä.

Enalapriilimaleaatti - hydroklooritiatsidi

Samanaikainen toistuva enalapriilimaleaatin ja hydroklooritiatsidin annostelu ei vaikuta lainkaan tai juuri lainkaan näiden lääkkeiden hyötyosuuteen. Yhdistelmätabletti on bioekvivalentti sen sisältämien lääkeaineiden samanaikaisen annostelun kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei erityistietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumvetykarbonaatti, laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, keltainen rautaoksidi (E172), esigelatinoitu maissitärkkelys, magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini/polyamidi-läpipainopakkaus, jossa on 28 tai 98 tablettia
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10146

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. tammikuuta 1990

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. maaliskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.4.2019