

# 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 enalapriilima leaattia.  
Apuaine: yksi tabletti sisältää 198 mg laktoosimonohydraattia.

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

Renitec 20 mg tabletti  
Yksi tabletti sisältää 20 mg enalapriilima leaattia.  
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, pyörästetty, 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, pyörästetty, kolmionmuotoinen tabletti, jossa on toisella puolella jakouurre* ja toisella tunnus MSD 713	Itävalta, Suomi, Saksa, Irlanti, Alankomaat, Ruotsi, Iso-Britannia
20 mg	Persikanvärinen, pyörästetty, 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 jakouurteet* 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 potilasprofiiliin (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 nestevajaus, sydämen dekompenzaatio tai vaikea hypertensio), saattaa verenpaine laskea liikaa aloitusannoksen jälkeen. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan 5 mg, ja hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa.

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

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

#### *Sydämen vajaatoiminta/oireeton vasemman kammion toimintahäiriö*

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa Reniteciä käytetään diureettien, ja mikäli aiheellista digitaalisen tai beetasalpaajien lisäksi. Potilaille, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion toimintahäiriö, aloitusannos on 2,5 mg enalapriilia, 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 enalapriiliannoksen 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 <sup>#</sup> <b>4.-7. vuorokausi:</b> 5 mg/vrk kahteen annokseen jaettuna <sup>#</sup>
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).

<sup>#</sup>1. viikon annoksia (päivät 1-3 ja 4-7) ei voida toteuttaa Renitec-valmisteella.

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	Aloitusannos mg/vrk
30 < Krea Cl < 80 ml/min	5–10 mg
10 < Krea Cl ≤ 30 ml/min	2,5 mg <sup>#</sup>
Krea Cl ≤ 10 ml/min	2,5 mg dialyysipäivinä* <sup>#</sup>

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

<sup>#</sup>2,5 mg annoksia ei voida toteuttaa Renitec-valmisteella.

#### *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.

*2,5 mg:n annos*

2,5 mg annosta ei voida toteuttaa Renitec-valmisteella. Tällaisissa tapauksissa on käytettävä muuta valmistetta.

#### 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)
- Samanaikainen käyttö sakubitriliin ja valsartaanin yhdistelmän kanssa. Renitec-hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin sakubitriliin ja valsartaanin yhdistelmän viimeisen annoksen ottamisesta on kulunut 36 tuntia (ks. myös 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 plasmavolyymin 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 mekanismeja 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 infektoita, joihin intensiivinen antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos enalapriilia annetaan tällaisille potilaille, tulee heidän valkosoluarvoja seurata määrääjoin 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 avoinna.

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. kohta 4.3).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeemariskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmällä ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen Renitec-annoksen ottamisesta on kulunut 36 tuntia. Renitec-hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmän viimeisen annoksen ottamisesta on kulunut 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:in estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) tai vildagliptiinin kanssa saattaa suurentaa angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turvotus, johon voi liittyä hengitystoiminnan heikkenemistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Varovaisuutta on noudatettava, kun ACE:n estäjää jo käyttävälle potilaalle aloitetaan hoito rasekadotriililla, mTOR:in estäjällä (esim. sirolimuusilla, everolimuusilla, temsirolimuusilla) tai vildagliptiinilla.

#### Anafylaktiset reaktiot Hymenoptera-siedätys­hoidon aikana

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

#### Hemodialyysipotilaat

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

#### 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 erotusdiagnoosissa.

#### Leikkaukset/anestesia

Suurten leikkausten yhteydessä tai käytettäessä verenpainetta alentavia anestesia-aineita enalapriili estää kompensatorisen reniinin­erityksen aiheuttaman angiotensiini II:n muodostumisen. Mikäli

verenpaine laskee ja sen katsotaan johtuvan tästä syystä, verenpaine voidaan korjata plasmavolyymin lisäyksellä.

### Hyperkalemia

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, sillä ne estävät aldosteronin vapautumista. Vaikutus ei yleensä ole merkittävä potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja/tai potilailla, jotka käyttävät kaliumlisää (mukaan lukien suolavalmisteet), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmää) ja erityisesti aldosteroniantagonisteja tai angiotensiinireseptorin salpaajia, voi kuitenkin ilmetä hyperkalemiaa. Kaliumia säästäviä diureetteja ja angiotensiinireseptorin salpaajia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät ACE:n estäjiä, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava (ks. kohta 4.5).

### Litium

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

### Reniini-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.

### 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 ml/1,73 m<sup>2</sup> (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.

### Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pitäisi käyttää tätä lääkettä.

### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Angioedeeman riskiä suurentavat lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliin ja valsartaanin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista, sillä se suurentaa angioedeeman riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:in estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) ja vildagliptiinin kanssa saattaa suurentaa angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.4).

### 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

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy yleensä normaalirajoissa, joillakin Renitec-hoitoa saavilla potilailla saattaa ilmetä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolavalmisteet saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta huomattavasti. Varovaisuutta on noudatettava myös, kun Renitec-valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden seerumin kaliumpitoisuutta suurentavien lääkeaineiden, kuten trimetopriimin tai kotrimoksatsolin (trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmä) kanssa, sillä trimetopriimin tiedetään toimivan kaliumia säästävänä diureettina amiloridin tapaan. Näin ollen Renitec-valmisteen käyttöä samanaikaisesti yllä mainittujen lääkeaineiden kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, käytössä on noudatettava varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tiheästi.

### Siklosporiini

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisen käytön aikana saattaa ilmetä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

### Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisen käytön aikana saattaa ilmetä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

### 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 ajoon 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).

### 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 He delmällisyys, 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.

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, pansytopenia, lymfadenopati		

				a, autoimmuunis airaudet		
<i>Umpieritys</i>						Epätarkoituksen mukainen antidiureettisen hormonin erityys (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>			Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)			
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Masennus	Sekavuus, hermostuneisuus, unettomuus	Epänormaalit unet, unihäiriöt		
<i>Hermosto</i>	Heitehuimauks	Päänsärky, synkopee, makuaistin muutokset	Uneliaisuus, parestesia, kiertoahuimaus			
<i>Silmät</i>	Näön hämärtyminen					
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			Korvien soiminen			
<i>Sydän</i>		Rintakipu, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia	Sydämentykytys, 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 välikarsina</i>	Yskä	Hengenahdistus	Rinorrea, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi/astma	Keuhkoinfilaatit, riniitti, allerginen alveoliitti/eosinofilinen pneumonia		
<i>Ruoansulatuselimi-</i> <i>mistö</i>	Pahoinvointi	Ripuli, vatsakipu	Ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, anoreksia, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava	Stomatiitti/afta haavaumat, kielitulehdus	Suolen angioedeema	
<i>Maksa ja sappi</i>				Maksan vajaatoiminta, hepatiitti (joko hepatosellulaarinen tai kolestaattinen), hepatiitti		

				(johon liittyy nekroosi), kolestaasi (myös keltaisuus)		
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Ihottuma, yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulien, kielen, ääninelimen 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, pemfigus, erythroderma		On todettu oireisto, johon saattavat kuulua jotkin tai kaikki seuraavista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihassärky/lihastulehdus, nivelsärky/nivel tulehdus, positiiviset tumavasta-aineet, suurentunut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita ihoreaktioita saattaa esiintyä.
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Lihaskrampit			
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Munuaisten toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria	Oliguria		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Impotenssi	Gynekomastia		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	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-haittatasapainon 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 adsorbentteja 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 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 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 hypokalemiaa 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 keuhkopillaarien kiilapaine aleni, ja NYHA (New York Heart Association) -kriteerien mukainen rasituksen sieto 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 loppudistolisen ja loppusystolisen tilavuuden pienenemisenä ja ejektiofraktion paranemisena.

#### 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 tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 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 tyyppin 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 sydäninfarktiriskeä 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. 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 enalapriilannoksesta. 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 merkittävää 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 enalapriilileaattien 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 enalapriilileaattia 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 kumuloidumisen keskimääräinen tehollinen puoliintumisaika oli 14 tuntia.

### Imetys

Kun vudelle 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 pakkaus koko (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 pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, 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**

5.6.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Renitec 5 mg tablett  
Renitec 10 mg tablett  
Renitec 20 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Renitec 5 mg tablett  
En tablett innehåller 5 mg enalaprilmaleat.  
Hjälpämne: en tablett innehåller 198 mg laktosmonohydrat.

Renitec 10 mg tablett  
En tablett innehåller 10 mg enalaprilmaleat.  
Hjälpämne: en tablett innehåller 164 mg laktosmonohydrat.

Renitec 20 mg tablett  
En tablett innehåller 20 mg enalaprilmaleat.  
Hjälpämne: en tablett innehåller 154 mg laktosmonohydrat.

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Styrka	Utseende	Land
5 mg	Vit, avrundad triangelformad tablett, med ena sidan skårad* och den andra sidan märkt MSD 712	Österrike, Finland, Frankrike, Tyskland, Irland, Portugal, Nederländerna, Spanien, Sverige, Storbritannien
	Vit, rund tablett, med ena sidan skårad* och den andra sidan märkt 712	Italien
	Vit, rund jämn tablett, med ena sidan skårad*	Grekland
10 mg	Roströd, avrundad triangelformad tablett, med ena sidan skårad* och den andra sidan märkt MSD 713	Österrike, Finland, Tyskland, Irland, Nederländerna, Sverige, Storbritannien
20 mg	Persikofärgad, avrundad triangelformad tablett, med ena sidan skårad* och den andra sidan märkt MSD 714	Österrike, Belgien, Finland, Frankrike, Tyskland, Irland, Luxemburg, Portugal, Nederländerna, Spanien, Sverige, Storbritannien
	Persikofärgad, rund tablett, med skår* på ena sidan och den andra sidan märkt MSD 714	Italien
	Persikofärgad, rund jämn tablett, med ena sidan skårad*	Grekland

\*Brytskåran är inte till för att dela tablettens i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av hypertoni
- Behandling av symtomatisk hjärtsvikt
- Prevention av symtomatisk hjärtsvikt hos patienter med asymtomatisk vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion  $\leq 35\%$ ).

(Se avsnitt 5.1)

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Absorptionen av Renitec tabletter påverkas inte av föda.

Dosen anpassas individuellt enligt patientprofilen (se avsnitt 4.4) och blodtryckssvar.

#### *Pediatrik population*

Erfarenheten från kliniska prövningar av användning av Renitec hos hypertensiva barn är begränsad (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

#### *Hypertoni*

Den initiala dosen är 5 mg till maximalt 20 mg, beroende på graden av hypertoni och patientens tillstånd. Renitec tas en gång dagligen (se nedan). Vid mild hypertoni är den rekommenderade initiala dosen 5 till 10 mg. Patienter med ett starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (t.ex. renovaskulär hypertoni, salt- och/eller vätskebrist, hjärtdekompensation eller allvarlig hypertoni) kan få ett kraftigt blodtrycksfall efter den initiala dosen. En initial dos om högst 5 mg rekommenderas till sådana patienter, och behandlingen bör inledas under medicinsk övervakning.

Tidigare behandling med höga doser av diuretika kan resultera i uttorkning och risk för hypotoni när behandling med enalapril inleds. En initial dos om högst 5 mg rekommenderas till sådana patienter. Om möjligt bör behandling med diuretika avbrytas 2–3 dagar före behandlingsstart med Renitec. Njurfunktion och serumkalium bör monitoreras.

Den vanliga underhållsdosen är 20 mg dagligen. Den maximala underhållsdosen är 40 mg dagligen.

#### *Hjärtsvikt/asymtomatisk vänsterkammardysfunktion*

Vid behandling av symtomatisk hjärtsvikt används Renitec tillsammans med diuretika och, då det är lämpligt, tillsammans med digitalis eller betablockerare. Hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt eller asymtomatisk vänsterkammardysfunktion är den initiala dosen enalapril 2,5 mg, vilken bör ges under noggrann medicinsk övervakning, för att utvärdera den initiala effekten på blodtrycket. Vid avsaknad av, eller efter effektiv behandling av, symtomatisk hypotoni efter inledande behandling med Renitec vid hjärtsvikt, bör dosen gradvis ökas till den vanliga underhållsdosen 20 mg. Underhållsdosen kan ges som en engångsdos eller uppdelad på två doser, beroende på patientens tolerans. Denna dositering bör utföras under en period om 2 till 4 veckor. Den maximala dosen är 40 mg dagligen, uppdelad på två doser.

Tabell 1: Föreslagen dositering av enalapril hos patienter med hjärtsvikt/asymtomatisk vänsterkammardysfunktion

Vecka	Dos mg/dag
Vecka 1	<b>Dag 1 till 3:</b> 2,5 mg/dag* som en engångsdos# <b>Dag 4 till 7:</b> 5 mg/dag uppdelat på två doser#
Vecka 2	10 mg/dag som en engångsdos eller uppdelat på två doser
Vecka 3 och 4	20 mg/dag som en engångsdos eller uppdelat på två doser

\*Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter som har nedsatt njurfunktion eller som samtidigt behandlas med diuretika (se avsnitt 4.4).

#Doser för vecka 1 (dagar 1-3 och 4-7) kan inte uppnås med Renitec.

Blodtryck och njurfunktion bör monitoreras noggrant både före och under behandling med Renitec (se avsnitt 4.4), eftersom hypotoni och (mer sällan) efterföljande njursvikt har rapporterats. Hos patienter som behandlas med diuretika, bör dosen om möjligt minskas innan behandling med Renitec inleds. Uppkomst av hypotoni efter den initiala dosen av Renitec betyder inte att hypotoni återkommer vid kronisk terapi och utesluter inte fortsatt användning av Renitec. Serumkalium och njurfunktion bör också monitoreras.

#### *Dosering vid nedsatt njurfunktion*

Generellt sett bör intervallen mellan doserna av enalapril förlängas och/eller dosen minskas.

Tabell 2: Dosering vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (KrCl) ml/min	Initial dos mg/dag
30 < KrCl < 80 ml/min	5–10 mg
10 < KrCl ≤ 30 ml/min	2,5 mg#
KrCl ≤ 10 ml/min	2,5 mg på dialysdagar*#

\*Se avsnitt 4.4. Enalaprilat är dialyserbart. Dosering på dagar utan dialys bör anpassas efter blodtryckssvaret.

#En dos på 2,5 mg kan inte uppnås med Renitec.

#### *Användning hos äldre*

Dosen bör anpassas till njurfunktionen hos den äldre patienten (se avsnitt 4.4).

#### *Användning hos barn*

Till barn som kan svälja tabletter, bör dosen anpassas individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar. Den rekommenderade initiala dosen är 2,5 mg hos patienter som väger 20 till < 50 kg och 5 mg till patienter som väger ≥ 50 kg. Renitec ges en gång dagligen. Dosen bör anpassas enligt patientens behov till maximalt 20 mg dagligen till patienter som väger 20 till < 50 kg och maximalt 40 mg dagligen till patienter som väger ≥ 50 kg (se avsnitt 4.4.).

Renitec rekommenderas inte till nyfödda och till barn med glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eftersom tillräckliga data inte finns tillgängliga.

#### *2,5 mg dos*

En dos på 2,5 mg kan inte uppnås med Renitec. I sådana fall måste ett annat preparat användas.

## Administreringsätt

Oral användning

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon annan ACE-hämmare
- Anamnes på angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Samtidig användning av Renitec och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1)
- Samtidig behandling med kombinationen sakubitril/valsartan: Renitec får inte sättas in tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Symtomatisk hypotoni

Symtomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får Renitec är det mer troligt att symtomatisk hypotoni uppkommer om patienten har hypovolemi, t.ex. p.g.a. diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion, har symtomatisk hypotoni observerats. Denna uppstår mest sannolikt hos patienter med mer allvarliga former av hjärtsvikt, som visar sig i användning av höga doser av loopdiuretika, vid hyponatremi eller nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under medicinsk övervakning, och patienten bör följas noggrant närhelst dosen av Renitec och/eller diuretika ändras. Liknande försiktighetsmått kan vara befogade för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

Om hypotoni uppkommer, bör patienten placeras i liggande ställning och om nödvändigt få en intravenös natriumkloridinfusion. Övergående hypotoni är inte en kontraindikation för fortsatt behandling, utan de följande doserna kan ges utan problem när blodtrycket stigit efter plasmavolympökning.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt som har normalt eller lågt blodtryck, kan Renitec orsaka en ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket. Denna effekt är förutsedd och är vanligtvis inte skäl till att avsluta behandlingen. Om hypotonin blir symtomatisk, kan en dosreduktion av Renitec och/eller utsättning av diuretika och/eller Renitec bli nödvändig.

#### Aorta- eller mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati

Liksom andra kärlvidgande läkemedel, bör ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med obstruktion av vänsterkammarklaffen och -utflödet, samt undvikas vid kardiogen chock och hemodynamiskt signifikant obstruktion.

#### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 80 \text{ ml/min}$ ) bör den initiala dosen av enalapril anpassas efter kreatininclearance (se avsnitt 4.2) och fortsatt dosering efter patientens svar på behandlingen. Rutinmässig kontroll av kalium och kreatinin är en del av den normala behandlingen av dessa patienter.

Njursvikt har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om den upptäcks snabbt och behandlas korrekt, är njursvikt orsakad av enalaprilbehandling vanligtvis reversibel.

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom, har utvecklat ökning av blodurea och -kreatinin när enalapril givits samtidigt med ett diuretikum. Dosminskning av enalapril och/eller utsättning av diuretikum kan bli nödvändig. Eventuell förekomst av underliggande njurartärstenos ska beaktas (se avsnitt 4.4, Renovaskulär hypertoni).

#### Renovaskulär hypertoni

En ökad risk för hypotoni och nedsatt njurfunktion föreligger när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensam fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Förlust av njurfunktion kan ske med endast små förändringar av serumkreatinin. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning, med låga doser, försiktig titrering och övervakning av njurfunktion.

#### Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Renitec till nyligen njurtransplanterade patienter. Behandling med Renitec rekommenderas därför inte.

#### Nedsatt leverfunktion

Ibland har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot eller hepatit och utvecklas till fulminant hepatisk nekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller starkt förhöjda leverenzymerna bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få lämplig klinisk uppföljning.

#### Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplicerande faktorer uppkommer sällan neutropeni. Enalapril bör användas med extrem försiktighet hos patienter med kollagen vaskulär sjukdom, immunosuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa riskfaktorer, särskilt om tidigare nedsatt njurfunktion föreligger. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril används till sådana patienter, bör halten av vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

#### Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive Renitec. Detta kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska Renitec genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att fullständig tillbakagång av symtomen ska kunna säkerställas innan patienten skrivs ut. Även för patienter utan andnöd och där svullnaden är begränsad till tungan, kan förlängd observationsperiod behövas, eftersom behandling med antihistaminer eller kortikosteroider kan vara otillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall på grund av angioödem, som involverar struphuvudet eller tungan, rapporterats. Det är möjligt att patienter hos vilka tungan, stämbanden eller struphuvudet involveras får luftvägsobstruktion, speciellt om de tidigare genomgått luftvägsskirurgi. Vid luftvägsobstruktion, orsakad av angioödem som involverar tungan, stämbanden eller struphuvudet ska adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning (1 mg/ml, 0,3–0,5 ml) och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten, genast vidtas.

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke svarta patienter.

Patienter med anamnes på angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare, kan löpa en högre risk än vanligt för att utveckla angioödem vid användning av en ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av ACE-hämmare och kombinationen sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med kombinationen sakubitril/valsartan får inte påbörjas tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av Renitec. Behandling med Renitec får inte

påbörjas tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av kombinationen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av ACE-hämmare med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) eller vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägar eller tunga, med eller utan andningsbesvär) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas vid insättning av racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) eller vildagliptin till en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

#### Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering med gift från Hymenoptera

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid hyposensibilisering med gift från Hymenoptera upplevt livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare före varje hyposensibilisering.

#### Anafylaktiska reaktioner vid LDL-aferes

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid *low density lipoprotein* (LDL)-aferes med dextransulfat upplevt livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare före varje aferes.

#### Hemodialyspatienter

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla membran (t.ex. AN 69) och samtidigt behandlades med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller en annan typ av antihypertensivt medel.

#### Hypoglykemi

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som inleder behandling med en ACE-hämmare, bör uppmanas att noggrant kontrollera blodsockernivån, speciellt under den första månaden med kombinerad behandling (se avsnitt 4.5).

#### Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karakteristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter det att terapin avbrutits. ACE-hämmande inducerad hosta bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

#### Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar bildningen av angiotensin II sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning hos patienter som genomgår större operationer eller ges anestesi med medel som framkallar hypotoni. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism, kan den korrigeras genom plasmavolymexpansion.

#### Hyperkalemi

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är vanligtvis inte betydande hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller co-trimoxazol, även känd som trimetoprim/sulfametoxazol och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare kan orsaka hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som får ACE-hämmare och serumkalium och njurfunktion bör kontrolleras (se avsnitt 4.5).

#### Litium

Kombination av litium och enalapril rekommenderas generellt inte (se avsnitt 4.5).

#### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).



Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### Pediatrisk population

Erfarenheten av effekt och säkerhet hos hypertensiva barn > 6 år gamla är begränsad. För övriga indikationer finns ingen erfarenhet. Begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn över 2 månader (se även avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2). Renitec rekommenderas inte till barn för andra indikationer än hypertoni.

Renitec rekommenderas inte till nyfödda eller till barn med en glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eftersom inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.2).

#### Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare sänker tydligen inte enalapril blodtrycket lika effektivt hos svarta människor som hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låg-renintillstånd hos den svarta hypertensiva populationen.

#### Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare med kombinationen sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig användning av ACE-hämmare med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

#### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

#### Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller andra läkemedel som kan öka serumkalium

Även om serumkalium vanligtvis ligger inom normala gränsvärden kan hyperkalemi förekomma hos vissa patienter som behandlas med Renitec. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren

eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningar kan leda till betydande ökning av serumkalium. Försiktighet bör också iaktas när Renitec administreras tillsammans med andra medel som förhöjer serumkalium, såsom trimetoprim och co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att ha samma effekt som ett kaliumsparande diuretikum såsom amilorid. Därför rekommenderas inte kombinationen av Renitec med ovan nämnda läkemedel. Om samtidig användning är indicerad ska de användas med försiktighet och med frekventa kontroller av serumkalium.

#### Ciklosporin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare med ciklosporin. Kontroller av serumkalium rekommenderas.

#### Heparin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare med heparin. Kontroller av serumkalium rekommenderas.

#### Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist och leda till en ökad risk för hypotoni vid behandlingsstart med enalapril (se avsnitt 4.4). De hypotensiva effekterna kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller saltintag eller genom att enalaprilbehandlingen inleds med låga doser.

#### Andra blodtryckssänkande medel

Samtidig användning av dessa medel kan förstärka de hypotensiva effekterna av enalapril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra vasodilaterare, kan sänka blodtrycket ytterligare.

#### Litium

Reversibla öknings av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan ytterligare öka nivåerna av litium och öka risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare. Användning av enalapril tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras (se avsnitt 4.4).

#### Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Bruk av vissa anestetiska läkemedel, tricykliska antidepressiva eller antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan ge ytterligare minskning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

#### Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2)-hämmare

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare) kan reducera effekten hos diuretika och andra antihypertensiva läkemedel. Den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hämmare kan därför försvagas av NSAID inklusive selektiva COX-2-hämmare.

Samtidig administrering av NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och angiotensin II-receptorantagonister eller ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut njursvikt kan förekomma i sällsynta fall, särskilt hos patienter med eventuellt nedsatt njurfunktion (såsom äldre eller patienter med vätskebrist, inklusive patienter med diuretikabehandling). Därför ska kombinationen användas med försiktighet hos patienter som är disponerade för nedsatt njurfunktion. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör säkerställa tillräcklig uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

#### Guldpreparat

Vasomotoriska reaktioner (symtom innefattar ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med guld i injektionsform (natriumaurotiomalat) samtidigt med en ACE-hämmare, inklusive enalapril.

#### Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

#### Antidiabetika

Epidemiologiska studier antyder att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, perorala hypoglykemiska medel) kan ge en ökad blodglukossänkande effekt och därmed risk för hypoglykemi. Detta fenomen tycktes vara mer sannolikt förekommande under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8.).

#### Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

#### Acetylsalicylsyra, trombolitika och betablockerare

Enalapril kan administreras säkert samtidigt med acetylsalicylsyra (vid kardiologiska doser), trombolitika och betablockerare.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

##### ACE-hämmare:

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4).  
ACE-hämmare är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ antihypertensiv behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet.

Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Oligohydramnios hos modern, som troligtvis tyder på nedsatt njurfunktion hos fostret, har förekommit och kan resultera i kontrakturer av extremiteter, kranofaciala deformationer och hypoplastisk utveckling av lungorna.

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra och tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av fostrets njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Amning

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i bröstmjolk (se avsnitt 5.2). Trots att dessa koncentrationer förefaller vara kliniskt irrelevanta, rekommenderas inte användning av

Renitec vid amning av prematura barn eller under de närmsta veckorna efter förlossningen, på grund av möjlig risk för kardiovaskulära och renala effekter samt bristande klinisk erfarenhet.

I fall med äldre spädbarn kan användning av Renitec hos en ammande moder övervägas om behandlingen är nödvändig för modern och barnet följs upp med avseende på biverkningar.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

När fordon framförs eller maskiner används, bör det tas i beaktande att svindel och trötthet ibland kan förekomma.

#### 4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats för enalapril i kliniska studier och efter marknadsföring:

Tabell 3. Biverkningar av Renitec

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	Neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
<i>Endokrina systemet</i>						Tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
<i>Metabolism och nutrition</i>			Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)			
<i>Psykiska störningar</i>		Depression	Förvirring, nervositet, insomni	Drömstörningar, sömnstörningar		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Svindel	Huvudvärk, synkope, smakförändring	Somnolens, parestesi, rotatorisk yrsel			
<i>Ögon</i>	Dimsyn					
<i>Öron och balansorgan</i>			Tinnitus			

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (≥1/10)</b>	<b>Vanliga (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (≥1/1 000, &lt;1/100)</b>	<b>Sällsynta (≥1/10 000, &lt;1/1 000)</b>	<b>Mycket sällsynta (&lt;1/10 000)</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<b>Hjärtat</b>		Bröstmärta, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi	Palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovasikulär händelse* möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)			
<b>Blodkär</b>		Hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni)	Flush, ortostatisk hypotoni	Raynauds fenomen		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Hosta	Dyspné	Rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma	Lunginfiltrat, rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni		
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående	Diarré, magsmärta	Ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår	Stomatit/aftösasår, glossit	Intestinalt angioödem	
<b>Lever och gallvägar</b>				Leversvikt, hepatit (antingen hepatocellulär eller kolestatisk), hepatit (med nekros), kolestas (inklusive gulsot)		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag, överkänslighet /angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga,	Hyperhidros, pruritus, urtikaria, alopeci	Erythema multiforme, Stevens–Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal		Ett symtomkomplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symtom: feber, serosit,

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)		nekrolys, pemfigus, erythrodermi		vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, positiva ANA-värden, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet eller andra hudreaktioner kan förekomma.
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Muskelkramper			
<i>Njurar och urinvägar</i>			Renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	Oliguri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Impotens	Gynekomasti		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	Svaghet	Trötthet	Sjukdomskänsla, feber			
<i>Undersökningar</i>		Hyperkalemi, ökning av serumkreatinin	Ökningar av blodurea, hyponatremi	Förhöjda leverenzym, förhöjt serumbilirubin		

\*Incidenstalen var jämförbara med de för placebo- och aktiv kontrollgrupp i de kliniska prövningarna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Begränsade data är tillgängliga avseende överdosering hos människa. De mest framträdande effekterna som hittills rapporterats vid överdosering är uttalad hypotoni, som uppkommer cirka sex timmar efter intag av tabletter, samtidigt med blockad av renin-angiotensinsystemet samt stupor. Symtom som associeras med överdosering av ACE-hämmare inkluderar cirkulatorisk chock, elektrolyttrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, svindel, ångest och hosta. Serumenalaprilatnivåer 100 och 200 gånger högre än normalt efter terapeutiska doser har rapporterats efter oralt intag av 300 mg respektive 440 mg enalapril.

Rekommenderad behandling vid överdosering är intravenös infusion av fysiologisk natriumkloridlösning. Om hypotoni uppkommer bör patienten placeras i chockposition. Om tillgängligt kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Om intaget skett nyligen ska åtgärder vidtas för att avlägsna enalaprilmaleat (t.ex. kräkning, ventrikelsköljning, administrering av absorbenter och natriumsulfat). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys (se avsnitt 4.4). Behandling med pacemaker är indicerat vid terapist resistant bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, ATC-kod: C09AA02

Renitec (enalaprilmaleat) är maleatsaltet av enalapril, som är ett derivat av två aminosyror; L-alanin och L-prolin. *Angiotensin converting enzyme* (ACE) är ett peptidyldipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Hämmning av ACE leder till minskad mängd angiotensin II i plasma, vilket i sin tur leder till ökad reninaktivitet i plasma (på grund av avlägsnad negativ återkoppling på reninfrisättningen) och minskad aldosteronutsöndring.

ACE är identiskt med enzymet kininas II. Därför kan Renitec också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodepressorpeptid, men betydelsen av detta för de terapeutiska effekterna av Renitec återstår att klargöra.

#### Verkningsmekanism

Trots att mekanismen genom vilken Renitec sänker blodtrycket antas primärt vara hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, är Renitec antihypertensivt även hos patienter med lågrenhypertoni.

#### Farmakodynamisk effekt

Administrering av Renitec till patienter med hypertoni resulterar i en sänkning av blodtrycket både i liggande och stående ställning utan att hjärtfrekvensen ökar signifikant.

Symtomatisk postural hypotoni är ovanlig. Hos vissa patienter kan flera veckors behandling krävas för att optimal blodtryckssänkning ska erhållas. Abrupt utsättning av Renitec har inte satts i samband med en snabb stegring av blodtrycket.

Effektiv hämning av ACE-aktivitet erhålls vanligtvis 2 till 4 timmar efter oral administrering av enalapril. En begynnande sänkning av blodtrycket ses vanligtvis efter en timme och maximal sänkning 4 till 6 timmar efter administrering. Effektens varaktighet är dosberoende, men vid rekommenderade doser har antihypertensiva och hemodynamiska effekter visats kvarstå under minst 24 timmar.

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni, åtföljdes blodtryckssänkningen av minskad perifer arteriell resistens, ökad hjärtminutvolym och en liten eller ingen förändring av

hjärtfrekvensen. Efter administrering av Renitec ökade blodflödet i njurarna, men den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) var oförändrad. Det fanns inga tecken på natrium- eller vätskeretention. Hos patienter med låg GFR före behandlingen ökade dock vanligtvis filtrationshastigheten.

I kliniska korttidsstudier på patienter med njursjukdom med och utan diabetes, sågs minskad albuminuri, minskad utsöndring av IgG i urinen och minskad total proteinmängd i urinen efter administrering av enalapril.

När Renitec gavs tillsammans med diuretika av tiazidtyp var den blodtryckssänkande effekten av Renitec åtminstone additiv. Renitec kan minska eller förhindra uppkomsten av tiazidinducerad hypokalemi.

Hos patienter med hjärtsvikt, som behandlades med digitalis och diuretika, förknippades behandling med oralt eller injicerat Renitec med minskningar av perifert motstånd och blodtryck. Hjärtminutvolymen ökade medan hjärtfrekvensen (vanligtvis förhöjd hos patienter med hjärtsvikt) minskade. Kapillärtrycket i lungorna minskade också. Svårighetsgraden av hjärtsvikten och uthålligheten vid ansträngning förbättrades, enligt de kriterier som fastställts av New York Heart Association (NYHA). Dessa effekter kvarstod vid kronisk behandling.

Hos patienter med mild till måttlig hjärtsvikt fördröjde enalapril den progressiva hjärtdilateringen/-förstoringen och hjärtsvikten. Detta mättes som minskade slutdiastoliska och slutsystoliska volymer i vänsterkammaren och förbättrad ejektionsfraktion.

#### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi.

Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogruppen och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och njursvikt) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenterstudie (SOLVD Prevention Trial) studerades en population med icke-symtomatisk vänsterkammardysfunktion (VKEF < 35 %). 4 228 patienter randomiserades till antingen placebo (n=2 117) eller enalapril (n=2 111). I placebogruppen hade 818 patienter (38,6 %) hjärtsvikt eller dog jämfört med 630 (29,8 %) i enalaprilgruppen (riskreduktion: 29 %; 95 % konfidensintervall; 21–36 %; p < 0,001). 518 patienter i placebogruppen (24,5 %) och 434 i enalaprilgruppen (20,6 %) dog eller blev inlagda på sjukhus p.g.a.



nyttillkommen eller förvärrad hjärtsvikt (riskreduktion 20 %; 95 % konfidensintervall; 9–30 %;  $p < 0,001$ ).

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (SOLVD Treatment Trial) studerades en population med symtomatisk kronisk hjärtsvikt p.g.a. systolisk dysfunktion (ejektionsfraktion  $< 35$  %). 2 569 patienter som fick standardbehandling för hjärtsvikt randomiserades till antingen placebo ( $n=1\ 284$ ) eller enalapril ( $n=1\ 285$ ). I placebogrupperna dog 510 patienter (39,7 %) jämfört med 452 i enalaprilgruppen (35,2 %) (riskreduktion: 16 %; 95 % konfidensintervall; 5–26 %;  $p < 0,0036$ ). I placebogrupperna inträffade 461 kardiovaskulära dödsfall jämfört med 399 i enalaprilgruppen (riskreduktion: 18 %; 95 % konfidensintervall; 6–28 %;  $p < 0,002$ ), huvudsakligen beroende på en minskning av antalet dödsfall relaterade till avancerad hjärtsvikt (251 i placebogrupperna mot 209 i enalaprilgruppen, riskreduktion 22 %, 95 % konfidensintervall 6–35 %). Färre patienter dog eller blev inlagda på sjukhus p.g.a. förvärrad hjärtsvikt (736 i placebogrupperna och 613 i enalaprilgruppen; riskreduktion 26 %; 95 % konfidensintervall 18–34 %;  $p < 0,0001$ ). Överlag i SOLVD-studien minskade Renitec risken för hjärtinfarkt med 23 % (95 % konfidensintervall 11–34 %;  $p < 0,001$ ) och risken för sjukhusinläggning p.g.a. instabil angina pectoris med 20 % (95 % konfidensintervall 9–29 %;  $p < 0,001$ ) hos patienter med vänsterkammardysfunktion.

#### Pediatrisk population

Erfarenheten av användning hos hypertensiva barn  $> 6$  år är begränsad. I en klinisk studie med 110 hypertensiva barn 6 till 16 år gamla med en kroppsvikt  $\geq 20$  kg och en glomerulär filtrationshastighet  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, fick patienter som vägde  $< 50$  kg antingen 0,625, 2,5 eller 20 mg enalapril dagligen och patienter som vägde  $\geq 50$  kg fick antingen 1,25, 5 eller 40 mg enalapril dagligen. Behandling med enalapril en gång dagligen sänkte blodtrycket på ett dosberoende sätt. Den dosberoende antihypertensiva effekten av enalapril var genomgående i alla subgrupper (ålder, Tannerstadium, kön, hudfärg). De lägsta doserna som studerades, 0,625 mg och 1,25 mg, vilka motsvarade i genomsnitt 0,02 mg/kg en gång dagligen, verkade dock inte ge stabil antihypertensiv effekt hos alla patienter. Den maximala dosen som studerades var 0,58 mg/kg (upp till 40 mg) dagligen. Biverkningsprofilen för barn skilde sig inte från den som setts hos vuxna patienter.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Oralt enalapril absorberas snabbt, med maximal serumkoncentration av enalapril inom en timme. Baserat på återfunnen mängd i urin är absorptionsgraden av enalapril från orala enalapriltabletter cirka 60 %. Absorptionen av Renitec påverkas inte av förekomst av mat i magtarmkanalen.

Efter absorption hydrolyseras enalapril snabbt och i stor omfattning till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal serumkoncentration av enalaprilat uppnås cirka 4 timmar efter en oral dos av enalapril i tablettform. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat efter upprepade doser av oralt enalapril är 11 timmar. Hos försökspersoner med normal njurfunktion uppnåddes steady-statekoncentrationer av enalapril efter 4 dagars behandling.

#### Distribution

Bindningen av enalaprilat till plasmaproteiner överstiger inte 60 % inom det koncentrationsområde som är terapeutiskt relevant.

#### Metabolism

Förutom hydrolyseringen till enalaprilat sker ingen signifikant metabolism av enalapril.

#### Eliminering

Enalaprilat utsöndras huvudsakligen via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat (cirka 40 % av dosen) och intakt enalapril (cirka 20 %).

#### Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 40–60 ml/min) var AUC för enalaprilat

vid steady state cirka två gånger högre än hos patienter med normal njurfunktion efter administrering av 5 mg dagligen. Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min) ökade AUC cirka åtta gånger. Den effektiva halveringstiden efter multipla doser av enalaprilmaleat förlängs vid denna nivå av nedsatt njurfunktion och tiden till steady state försenas (se avsnitt 4.2). Enalaprilat kan avlägsnas från blodcirkulationen via dialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

### Barn och ungdomar

En farmakokinetisk studie med upprepad administrering utfördes på 40 pojkar och flickor med hypertoni i åldrarna 2 månader till  $\leq 16$  år efter daglig peroral administrering av 0,07 till 0,14 mg enalaprilmaleat per kg. Det fanns inga större skillnader i farmakokinetiken för enalaprilat hos barn jämfört med historiska data för vuxna. Resultaten antyder en ökning av AUC (normaliserad till dos per kroppsvikt) med ökande ålder, men en ökning av AUC ses dock inte när data normaliseras med avseende på kroppsvikt. Vid steady state var den genomsnittliga effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat 14 timmar.

### Amning

Efter en oral engångsdos på 20 mg hos fem kvinnor i postpartumperioden var medelvärdet av de högsta halterna av enalapril i bröstmjölk 1,7  $\mu\text{g/l}$  (i intervallet 0,54 till 5,9  $\mu\text{g/l}$ ) 4–6 timmar efter dosen. Medelvärdet av de högsta halterna av enalaprilat var 1,7  $\mu\text{g/l}$  (i intervallet mellan 1,2 till 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); de högsta halterna påträffades vid olika tidpunkter över en 24-timmars period. Data utifrån de högsta halterna i bröstmjölk ger ett uppskattat värde för högsta intag för ett barn som uteslutande ammas på cirka 0,16 % av moderns vikthanpassade dos. Hos en kvinna som hade tagit 10 mg enalapril peroralt i 11 månader var de högsta halterna av enalapril i bröstmjölk 2  $\mu\text{g/l}$  4 timmar efter en dos och de högsta halterna av enalaprilat i bröstmjölk 0,75  $\mu\text{g/l}$  omkring 9 timmar efter dosen. Den totala mängden enalapril och enalaprilat mätt i bröstmjölk under en 24-timmars period var 1,44  $\mu\text{g/l}$  respektive 0,63  $\mu\text{g/l}$ . Efter en engångsdos på 5 mg hos en kvinna och 10 mg hos två kvinnor fanns inga påvisbara halter av enalaprilat i bröstmjölken ( $< 0,2$   $\mu\text{g/l}$ ) efter 4 timmar; halterna av enalapril bestämdes ej.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska resultat från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet samt karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier på råttor tyder inte på någon negativ effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga och inte på någon teratogenicitet. I en studie där honrättor doserades före parning och under havandeskapet förekom en ökad incidens av dödsfall hos rättungar under digivning. Substansen passerar placenta och utsöndras i mjölk. Läkemedelsklassen ACE-hämmare har visats vara fosterskadande (orsakar fosterskador och/eller fosterdöd) när de ges under den andra eller tredje graviditetstrimestern.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumvätekarbonat  
Majsstärkelse  
Pregelatiniserad majsstärkelse  
Magnesiumstearat  
Laktosmonohydrat  
Röd järnoxid (E172) – endast i 10 mg och 20 mg tableterna  
Gul järnoxid (E172) – endast i 20 mg tableten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Renitec 5 mg: Aluminiumblistertförpackningar innehållande 2, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 98 eller 100 tabletter.

Renitec 10 mg: Aluminiumblistertförpackningar innehållande 28, 49 x 1, 30, 50, 98 eller 100 tabletter.

Renitec 20 mg: Aluminiumblistertförpackningar innehållande 10, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Renitec 5 mg tablett:* 9145

*Renitec 10 mg tablett:* 10207

*Renitec 20 mg tablett:* 9146

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

*Renitec 5 mg tablett:* 6.11.1985

*Renitec 10 mg tablett:* 18.4.1990

*Renitec 20 mg tablett:* 6.11.1985

Datum för den senaste förnyelsen: 26.2.2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

5.6.2023