

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enalapril Vitabalans 5 mg tabletit
Enalapril Vitabalans 10 mg tabletit
Enalapril Vitabalans 20 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää enalapriilimaleaattia 5 mg, 10 mg tai 20 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Enalapril Vitabalans 5 mg: Tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, litteitä ja niissä on toisella puolella jakouurre. Tabletin halkaisija on 8 mm.

Enalapril Vitabalans 10 mg: Tabletit ovat punaruskeita, pyöreitä, litteitä ja niissä on toisella puolella jakouurre. Tabletin halkaisija on 8 mm.

Enalapril Vitabalans 20 mg: Tabletit ovat vaalean oransseja, pyöreitä, litteitä ja niissä on toisella puolella jakouurre. Tabletin halkaisija on 8 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

- Hypertension hoito.
- Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito.
- Oireisen sydämen vajaatoiminnan ehkäisy potilailla, joilla on oireeton vasemman kammion toimintahäiriö (ejektiofraktio $\leq 35\%$, ks. kohta 5.1).

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

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

Hypertensio

Hypertension vaikeusasteen ja potilaan tilan mukaan aloitusannos on 5-20 mg (korkeintaan) (ks. alla). Enalapril Vitabalans otetaan kerran vuorokaudessa. Lievässä hypertensiossa suositeltu aloitusannos on 5-10 mg. Potilailla, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuus on suuri (esim. renovaskulaarinen hypertensio, suola- ja /tai nestevajausta, sydämen dekompensointi 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 diureettien käyttö saattaa aiheuttaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajausta ja muodostaa hypotensioriskin. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan

5 mg. Mikäli mahdollista, diureettihoito tulee keskeyttää 2-3 päivää ennen enalapriilihoidon 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 enalapriilia käytetään diureettien, ja mikäli aiheellista digitaalisen tai beetasalpaajien lisäksi. Potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion toimintahäiriö, Enalapril Vitabalansin aloitusannos on 2,5 mg, ja se tulee antaa lääkärin huolellisen valvonnan alaisena, jotta aloitusannoksen vaikutus verenpaineeseen voidaan todeta. Mikäli Enalapril Vitabalans-hoidon aloittamisen yhteydessä sydämen vajaatoimintapotilaalla ei ole esiintynyt oireista hypotensiota tai kun se on tehokkaasti hoidettu, annos tulee nostaa asteittain tavanomaiseen 20 mg:n ylläpitoannokseen, joka voidaan antaa kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna sen mukaan, miten potilas sietää hoitoa. Annoksen säätäminen suositellaan tehtäväksi 2-4 viikon kuluessa. Enimmäisannos on 40 mg vuorokaudessa kahteen annokseen jaettuna.

Ehdotus enalapriiliannoksen säätämiseksi sydämen vajaatoiminnassa ja oireettomassa vasemman kammion toimintahäiriössä

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

*Erityinen varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai jotka käyttävät diureetteja (ks. kohta 4.4).

Potilaan verenpainetta ja munuaistoimintaa tulee seurata tarkoin sekä ennen enalapriilihoidon 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 enalapriilihoidon aloittamista. Aloitusannoksen jälkeinen hypotensio ei tarkoita, että hypotensiota esiintyisi myös pitkäaikaishoidossa, eikä se edellytä enalapriilihoidon lopettamista. Myös potilaan seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Enalapriilin annosteluvälejä tulee yleensä pidentää ja/tai annosta pienentää.

Kreatiinipuhdistuma (Krea Cl) ml/min	Aloitusannos mg/vrk
30 < Krea Cl < 80 ml/min	5 – 10 mg
10 < Krea Cl < 30 ml/min	2,5 mg
Krea Cl ≤ 10 ml/min	2,5 mg dialyysipäivinä*

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

Käyttö ikääntyneillä potilailla

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

Pediatriset potilaat

Enalapriilin käytöstä hypertensiivisillä lapsipotilailla on vain vähän kliinistä tutkimuksista saatua kokemusta (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2). Potilaille, 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. Enalapriilia 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 enalapriilin käytöstä vastasyntyneille ja lapsipotilaille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/min/1,73 m², on vain vähän kokemusta, valmistetta ei suositella tällaisille potilaille.

Antotapa

Suun kautta otettava.

Ruoka ei vaikuta enalapriilin imeytymiseen.

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.
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Enalapril Vitabalans -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oireinen hypotensio

Oireista hypotensiota on todettu harvoin hypertensiopotilailla, joilla ei ollut komplikaatioita. Oireinen hypotensio on todennäköisempää sellaisilla enalapriilia 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 ilman munuaisten vajaatoimintaa tai yhdessä sen kanssa. Sitä esiintyy todennäköisimmin vaikea-asteista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eli potilailla, jotka käyttävät suuriannoksisia loop-diureetteja, tai joilla on hyponatremia tai munuaisten toiminnanvaja. Tällaisia potilaita on tarkkailtava huolellisesti hoitoa aloitettaessa sekä aina, kun enalapriili- ja/tai diureettiannosta muutetaan. Samankaltainen menettely saattaa olla tarpeen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus ja joilla liiallinen verenpaineen lasku saattaisi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

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

Joillakin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden verenpaine on normaali tai alhainen, enalapriili saattaa alentaa systeemistä verenpainetta entisestään. Tämä on odotettu vaikutus eikä

yleensä vaadi hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, annoksen pienentäminen ja/tai diureetti- ja/tai enalapriilihoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Aortta- tai mitraaliläppästennoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Enalapriilin käytön yhteydessä on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa, ja tätä on tavattu lähinnä potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena jokin munuaissairaus, kuten munuaisvaltimon ahtauma. Jos enalapriilihoidosta johtuva munuaisten vajaatoiminta havaitaan nopeasti ja hoidetaan asianmukaisesti, se on yleensä korjaantuva.

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

Renovaskulaarinen hypertensio

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

Munuaisensiirto

Enalapriilin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta. Enalapriilihoitoa 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 aloittaa asianmukainen hoito.

Neutropenia/agranulosytoosi

ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombositopeniaa 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 määrääjain ja kehoittaa heitä ilmoittamaan kaikista infektion merkeistä.

Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, ääniraon ja/tai kurkunpään angioedeemaa on todettu ACE-estäjiä saavilla potilailla. Angioedeemaa saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa enalapriilihoito on heti lopetettava ja potilasta tarkkailtava asianmukaisesti, jotta varmistutaan oireiden täydellisestä häviämisestä ennen potilaan kotiuttamista. Potilaat voivat 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 1:1000 (0,3-0,5 ml) antaminen ihon alle ja/tai hengitysteiden pitäminen avoimena.

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriliia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmistelellä ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen enalapriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteleannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

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

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

Anafylaktiset reaktiot Hymenoptera-siedätys­hoidon aikana

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

Anafylaktiset reaktiot LDL-afereesin aikana

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

Hemodialyysipotilaat

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

Hypoglykemia

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia käyttävien diabeetikkojen verensokeria tulee seurata huolella ensimmäisen ACE:n estäjähoidokauden aikana (ks. kohta 4.5).

Yskä

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

Leikkaukset/anestesia

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

Hyperkalemia

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

Seerumin kaliumpitoisuus

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Litium

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

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehokkuudesta ja turvallisuudesta on hyvin vähän kokemusta hypertensiivisillä yli 6-vuotiailla lapsilla; muista käyttöaiheista ei ole kokemusta. Farmakokineettistä tietoa on vain vähän saatavilla yli 2 kuukauden ikäisistä lapsista (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2). Enalapriilia ei suositella lapsille muihin käyttöaiheisiin kuin hypertensioon.

Tutkimustiedon puuttumisen vuoksi enalapriilia ei suositella annettavaksi vastasyntyneille eikä lapsipotilaille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/1,73 m² (ks. kohta 4.2).

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjä 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 (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Etniset erot

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

Reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

ACE:n estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliumhukkaa. Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin enalapriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos enalapriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkeaineita, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Enalapriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

Siklosporiini

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä 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)

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

Tulehduskipulääkkeillä (mukaan lukien COX-2 estäjät) ja ACE:n estäjillä 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 vaarantunut, kuten vanhuksilla tai nestevajauksesta kärsivillä, mukaan lukien diureettilääkitystä saavat potilaat. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmä-lääkityksen aloituksen yhteydessä ja määrävälein sen jälkeen.

Kultavalmisteet

Potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti parenteraalisesti annettavaa kultahoitoa (natriumaurotiomalaatti) ja ACE:n estäjää 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.

Asetyyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

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

Allopurinoli, immunosupressorit, ja prokainamidi

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa lisää leukopenian riskiä.

Reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän (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).

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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 heikentyneitä 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, Enalapril Vitabalans-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana, jos lapsi on keskosena syntynyt ja ensimmäisinä viikkoina synnytyksen jälkeen, sillä on olemassa teoreettinen riski kardiovaskulaarisille ja munuaisiin kohdistuville vaikutuksille eikä ole riittävästi kliinistä käyttökokemusta. Vanhempia imeväisiä rintaruokkiville äideille voidaan harkita Enalapril Vitabalans-valmisteen käyttöä, jos hoito on tarpeen äidille ja jos imeväistä seurataan haittavaikutusten varalta.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ajoittaisen heitehuimauksen tai väsymyksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon ajoneuvoja kuljetettaessa.

4.8. Haittavaikutukset

Raportoituja enalapriilin haittavaikutuksia ovat mm:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

- Hyvin harvinainen (< 1/10 000),
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Veri ja imukudos:

melko harvinaiset: anemia (myös aplastinen ja hemolyyttinen)
 harvinaiset: neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet

Umpieritys:

tuntematon: epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityis (SIADH)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

melko harvinaiset: hypoglykemia (ks. kohta 4.4)

Psyykkiset häiriöt:

yleiset: masennus
 melko harvinaiset: sekavuus, unettomuus, hermostuneisuus
 harvinaiset: epänormaalit unet, unihäiriöt

Hermosto:

yleiset: päänsärky
 melko harvinaiset: uneliaisuus, parestesia, kierto huimaus

Silmät:

hyvin yleiset: näön hämärtyminen

Sydän:

yleiset: rintakipu, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia.
 melko harvinaiset: sydämentykytys, sydäninfarkti*

Verisuonisto:

hyvin yleiset: heitehuimaus
 yleiset: hypotensio (myös ortostaattinen hypotensio), synkopee.
 melko harvinaiset: ortostaattinen hypotensio tai aivoverisuonitapahtuma*, joka on saattanut johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
 harvinaiset: Raynaud'n ilmiö

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

hyvin yleiset: yskä
 yleiset: hengenahdistus
 melko harvinaiset: rinorrea, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi/astma
 harvinaiset: keuhkoinfiltraatit, rinitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia

Ruoansulatuselimistö:

hyvin yleiset: pahoinvointi
 yleiset: ripuli, vatsakipu, makuaistin muutokset
 melko harvinaiset: ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, anoreksia, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava
 harvinaiset: stomatiitti/aftahaavaumat, kielitulehdus
 hyvin harvinaiset: suolen angioedeema

Maksa ja sappi:

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

Iho ja ihonalainen kudokset:

yleiset: ihottuma, yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulien, kielen, ääniraon ja/tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa on raportoitu (ks. kohta 4.4)

melko harvinaiset: voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö
harvinaiset: erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigus, erythroderma

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

Munuaiset ja virtsatiet:

melko harvinaiset: munuaisten toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria
harvinaiset: oliguria

Sukupuolielimet ja rinnat:

melko harvinaiset: impotenssi
harvinaiset: gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

hyvin yleiset: astenia

yleiset: väsymys

melko harvinaiset: lihaskrampit, punastuminen, korvien soiminen, sairautentunne, kuume

Tutkimukset:

yleiset: hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen

melko harvinaiset: veren ureapitoisuuden suureneminen, hyponatremia

harvinaiset: maksaentsyymien nousu, seerumin bilirubiinin nousu

*Ilmaantuvuudet olivat samat kuin plaseboryhmässä ja aktiivivertailuaineryhmässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Enalapriilinyliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa. Huomattavimmat toistaiseksi todetut yliannostuksen vaikutukset ovat voimakas hypotensio, joka alkaa noin kuusi tuntia tablettien ottamisen jälkeen ja ajoittuu reniini-angiotensiinijärjestelmän salpaukseen, sekä stupor. ACE:n estäjän yliannostuksen oireita saattavat olla verenkiertosokki, 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 enalapriilaattipitoisuus hoitoannosten jälkeisiin tavanomaisiin pitoisuuksiin verrattuna.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologista natriumkloridiliuosta infuusiona laskimoon. Jos kehittyy hypotensio, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -hoitoa infuusiona ja/tai katekoliaamiinien antamista laskimoon voidaan harkita, jos niitä on saatavilla. Mikäli lääkkeen ottamisesta on lyhyt aika, pyritään enalapriilimaaleatti poistamaan elimistöstä (esim. oksennuttamalla, mahahuuhtelulla, antamalla absorbentteja ja natriumsulfaattia). Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä. (Ks. kohta 4.4). Vaikeahoitoisessa bradykardiassa tulee käyttää sydämentahdistinta. Elintoimintoja, seerumin elektolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjät; ATC-koodi C09AA02.

Enalapriili on kahden aminohapon, L-alaniinin ja L-proliinin johdos. Angiotensiinia konvertoiva entsyymi (ACE) on peptidyylidipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I muuttumista verenpaineta nostavaksi angiotensiini II:ksi. Enalapriili hydrolysoituu imeytymisen jälkeen enalapriilaatiksi, joka on ACE:n estäjä. Tämä vähentää angiotensiini II:n pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymiseen ja aldosteronin erityksen vähentymiseen.

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

Vaikutusmekanismi

Vaikka enalapriili alentaa ilmeisesti verenpainetta lähinnä estämällä reniini-angiotensiinijärjestelmää, enalapriili alentaa verenpainetta myös potilailla, joilla veren reniinipitoisuudet ovat pienet.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enalapriili laskee hypertensiopotilaan verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa. Pystyyn nousemiseen liittyvä oireinen verenpaineen lasku on harvinaista.

Joillakin potilailla verenpaineen lasku optimaaliselle tasolle voi kestää useita viikkoja. Yhtäkkiseen enalapriilin käytön lopettamiseen ei ole liittynyt nopeaa verenpaineen nousua.

Oraalisen enalapriiliannoksen jälkeen tehokas ACE-aktiiviteetin estyminen tapahtuu tavallisesti 2 – 4 tunnin kuluttua. Verenpainetta alentava vaikutus alkaa noin tunnin kuluttua, ja verenpaineen lasku on suurimmillaan 4 – 6 tunnin kohdalla. Vaikutuksen kesto on suhteessa annokseen. Suositeltuja annoksia käytettäessä antihypertensiiviset ja hemodynaamiset vaikutukset jatkuvat vähintään 24 tunnin ajan.

Essentiaalisessa hypertensiossa verenpaineen alenemiseen liittyy tavallisesti ääreisvaltimoiden vastuksen väheneminen ja sydämen minuuttitilavuuden lisääntyminen, ilman että syke juurikaan muuttuu. Enalapriili saa tavallisesti aikaan munuaisten verenvirtauksen lisääntymisen; glomerulusfiltraatio ei juurikaan muutu. Natriumia tai vettä ei hoidossa tavallisesti kerry elimistöön. Potilailla, joilla se oli alentunut, glomerulusten suodatusnopeus tavallisesti kasvoi.

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

kokonaisproteiinipitoisuutta. Kun enalapriilia käytetään yhdessä tiatsididiureettien kanssa, verenpainetta alentava vaikutus on vähintään additiivinen. Enalapriili saattaa lieventää tiatsidien aiheuttamaa hypokalemiata tai kokonaan estää sen.

Suun kautta tai injektiona annettu enalapriili vähensi ääreisvastusta ja alensi verenpainetta sydämen vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa, joita hoidettiin digitaalisella ja diureeteilla. Sydämen minuuttitilavuus lisääntyi ja syke (joka sydämen vajaatoiminnassa on tavallisesti koholla) aleni. Lisäksi keuhkokapillaarien kiilapaine aleni, ja NYHA (New York Heart Association) -kriteerien mukainen rasiokseniö 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 loppusistolisen tilavuuden pienenemisenä ja ejektiofraktion paranemisenä.

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). Kaikenkaikkiaan SOLVD-tutkimuksessa enalapriili vähensi vasemman kammion toimintahäiriötä sairastavien potilaiden sydäninfarktirisikää 23 %, (95 % luottamusväli, 11–34 %; p < 0,001) ja epästabiliasta angina pectoriksesta johtuvaa sairaalahoidon tarvetta 20 % (95 % luottamusväli, 9–19 %; p < 0,001).

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 tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Pediatriset potilaat

Käytöstä hypertensiivisten, yli 6-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on niukasti kokemusta. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 110 hypertensiivistä, iältään 6–16-vuotiaista, vähintään 20 kg painavaa lapsipotilasta, joiden glomerulusfiltraatio oli $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, annettiin alle 50 kg painaville potilaille enalapriiliä 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 annosteltu enalapriili imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa yhden tunnin kuluessa. Virtsasta tehtyjen analyysien perusteella suun kautta annostellun enalapriilitabletin sisältämästä enalapriilista imeytyy noin 60 %. Maha-suolikanavassa oleva ruoka ei vaikuta suun kautta annostellun enalapriilin imeytymiseen.

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

Jakaantuminen

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

Biotransformaatio

Enalapriililla ei ole havaittu muuta merkitsevää metaboliareaktiota kuin hydrolysoituminen enalapriilaatiksi.

Eliminaatio

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

Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriili- ja enalapriilaattitilastus 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 (kreatiniinin puhdistuma $\leq 30 \text{ ml/min}$) AUC kasvoi noin kahdeksankertaiseksi. Tämän asteisessa munuaisten vajaatoiminnassa toistuvien enalapriilimaleaattiannostosten jälkeen todettu

enalaprilaatin tehollinen puoliintumisaika on pidentynyt ja vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika pitkittynyt (ks. 4.2. Annostus ja antotapa).

Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta dialyysin avulla. Puhdistuma dialyysin avulla on 62 ml/min.

Lapset ja nuoret

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

Imetys

5 synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg kerta-annokset enalapriilia ja 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 johtaen, 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 rintamaidosta 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; enalapriilaatin 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: estäjät ovat lääkeryhmänä sikiötoksisia (aiheuttavat sikiövaurioita ja/tai kuolemia), jos niitä annetaan raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Esigelanoitu tärkkelys
Kalsiumvetyfosfaatti dihydraatti
Talkki
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K29/32
Natriumvetykarbonaatti

Enalapril Vitabalans 10 mg;
Rautaoksidi, punainen (E 172)

Enalapril Vitabalans 20 mg:
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Rautaoksidi, punainen (E 172)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

28, 30, 56, 60, 98, 100 tablettia läpipainopakkauksessa (A/AI).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitalabans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Enalapril Vitabalans 5 mg: 21833
Enalapril Vitabalans 10 mg: 21834
Enalapril Vitabalans 20 mg: 21835

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.01.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.1.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.03.2019