

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linatil comp 20 mg/12,5 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tabletit sisältävät 85,12 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera painamalla katkaistava tabletti, toisella puolella jakouurre ja toisella merkintä ”E H”.

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito

Kiinteä yhdistelmävalmiste on tarkoitettu käytettäväksi potilaille, joiden verenpainetta ei saada hallintaan pelkällä enalapriililla. Kiinteällä yhdistelmävalmisteella voidaan myös korvata 20 mg enalapriilimaleaattiannoksen ja 12,5 mg hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmä potilailta, joilla vaikuttavien aineiden annokset on vakiinnutettu tälle tasolle erillisiä lääkevalmisteita käyttämällä. Kiinteä yhdistelmävalmiste ei sovellu verenpaineen hoidon aloittamiseen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Linatil comp voidaan antaa yhtenä annoksena vuorokaudessa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Yksilöllistä annostitrausta molempien vaikuttavien aineiden osalta voidaan suositella. Jos kliinisesti arvioiden on aiheellista, voidaan harkita siirtymistä ACE:n estäjämonoterapiasta suoraan kiinteän yhdistelmävalmisteen käyttöön.

Munuaisten vajaatoiminta

- Kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30$  ml/min: Munuaisten vajaatoimintapotilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 30$  ml/min, enalapriiliannos tulee titrata ennen siirtymistä kiinteän yhdistelmävalmisteen käyttöön. Ensisijaisia diureetteja näille potilaille ovat loop-diureetit. Enalapriilimaleaatin ja hydroklooritiatsidin annos on pidettävä mahdollisimman pienenä (ks. kohta 4.4).

Näiden potilaiden kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia on seurattava säännöllisesti, esim. 2 kk välein hoidon vakiinnuttua (ks. kohta 4.4).

- Kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min: ks. kohta 4.3.

#### Erityisryhmät

Jos potilaalla on suola-/volyymivajetta, aloitusannoksen tulee olla enintään 5 mg enalapriilia. Enalapriili- ja hydroklooritiatsidiannosten titraaminen erikseen on suositeltavaa.

#### Iäkkäät

Enalapriilimaleaatin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö on todettu yhtä tehokkaaksi iäkkäille kuin nuoremmillekin hypertensiopotilaille. Jos potilaan munuaistoiminta on fysiologisesti heikentynyt, on suositeltavaa titrata enalapriilin annos erikseen ennen kiinteän yhdistelmävalmisteen käyttöä.

#### Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 30$  ml/min).
- Anuria.
- Anamneesissa angioedeema aikaisemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Yliherkkyys sulfonamidijohdannaisille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vakava maksan vajaatoiminta/hepaattinen enkefalopatia.
- Linatil comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohta 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Linatil comp -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi

##### Hypotensio ja elektrolyytti/nestetasapainon häiriöt

Oireista hypotensiota on todettu harvoin hypertensiopotilailla, joilla ei ole ollut komplikaatioita. Oireinen hypotensio on todennäköisempää sellaisilla Linatil comp -valmistetta käyttävillä hypertensiopotilailla, joilla on diureettihoidon, suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama hypovolemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Näillä potilailla seerumin elektrolyyttipitoisuutta tulee seurata säännöllisesti sopivin väliajoin. Erityistä huomiota tulee kiinnittää potilaisiin, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus, koska heillä liiallinen verenpaineen lasku saattaisi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen. Oireista hypotensiota on havaittu hypertensiivisillä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla voi lisäksi olla munuaisten vajaatoiminta. Sitä esiintyy todennäköisimmin potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja jotka saavat suuria loop-diureettiannoksia tai joilla on hyponatremia tai munuaisten toimintahäiriö. Näillä potilailla hoito on aloitettava lääkärin valvonnassa (mieluiten sairaalassa), ja potilaita on tarkkailtava huolellisesti aina, kun enalapriili- ja/tai diureettiannosta muutetaan.

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.

Hoitoa voidaan jatkaa nesteytyksen ja riittävän verenpaineen palauttamisen jälkeen joko pienellä annoksella tai käyttämällä kumpaa tahansa komponenttia asianmukaisesti erillään.

Joillakin sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla verenpaine on normaali tai alhainen, enalapriili voi laskea systeemistä verenpainetta entisestään. Tämä vaikutus on odotettavissa eikä yleensä vaadi hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu symptomaattiseksi, annoksen pienentäminen ja/tai diureetti- ja/tai enalapriilihoidon lopettaminen voi olla tarpeen.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Linatil comp -valmistetta ei saa antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min ja > 30 ml/min) ennen kuin valmisteeseen sisältyvä enalapriiliannos on titraamalla osoitettu sopivaksi (ks. kohta 4.2).

Veren urea- ja kreatiniiniarvot ovat suurentuneet enalapriilin ja diureetin samanaikaisen antamisen seurauksena joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole aikaisempaa munuaissairautta (ks. kohta 4.4, Enalapriilimaleaatti, Munuaisten vajaatoiminta; Hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta). Linatil comp -hoito tulee tällöin lopettaa. Tällaisissa tapauksissa potilaalla saattaa olla munuaisvaltimon ahtauma (ks. kohta 4.4, Enalapriilimaleaatti, Renovaskulaarinen hypertensio).

#### Hyperkalemia

Enalapriilin ja matala-annoksisen diureetin yhdistelmää käytettäessä ei voida poissulkea hyperkalemian mahdollisuutta (ks. kohta 4.4, Enalapriilimaleaatti, Hyperkalemia). ACE:n estäjän yhdistäminen muuhun kuin kaliumia säästävään diureettiin ei kuitenkaan estä hypokalemian muodostumista etenkin diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Plasman kaliumtasoa on seurattava säännöllisesti.

#### Litium

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

#### Laktoosi

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

#### Natrium

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

### **Enalapriilimaleaatti**

#### Aorttastenoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriilin käytön yhteydessä on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa, ja tätä on tavattu lähinnä potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena jokin munuaissairaus, kuten munuaisvaltimon ahtauma. Jos enalapriilihoidosta johtuva munuaisten vajaatoiminta havaitaan nopeasti ja hoidetaan asianmukaisesti, se on yleensä korjaantuva (ks. kohta 4.2 ja kohdassa 4.4 Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta; Hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta).

#### Renovaskulaarinen hypertensio

ACE:n estäjät saattavat suurentaa hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan vaaraa potilailla, joilla on kummankin munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma. Munuaisten toiminta saattaa heikentyä ilman että seerumin kreatiinipitoisuudessa havaitaan

merkittävää muutosta. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa lääkärin huolellisessa valvonnassa ja munuaisten toimintaa tulee seurata.

#### Munuaisensiirto

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

#### Hemodialyysipotilaat

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Neutropenia/agranulosytoosi

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

#### Hyperkalemia

Joillakin ACE:n estäjähoitoa kuten enalapriilia saavilla potilailla on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista. 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 potilas on yli 70-vuotias tai potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan huononeminen, diabetes mellitus, samanaikaisia kliinisiä tiloja, erityisesti dehydraatio, akuutti sydämen vajaatoiminta tai metabolinen asidoosi, tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja (esim. spironolaktonia, eplerenonia, triamtereenia tai amiloridia) tai muita lääkevalmisteita, joihin liittyy seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista (esim. hepariinia, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia [eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta] tai etenkin aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolavalmisteen käyttö, varsinkin jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden huomattavaan suurenemiseen. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. 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. kohdat 4.4. Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi, Hyperkalemia; Hydroklooritiatsidi, Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen ja 4.5).

#### Diabetespotilaat

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

### Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, ääniraon ja/tai kurkunpään angioedeemaa on todettu ACE:n estäjiä, kuten enalapriilimaleaattia, saavilla potilailla. Angioedeemaa saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa Linatil comp -hoito on heti lopetettava ja potilasta tarkkailtava asianmukaisesti, jotta varmistutaan oireiden täydellisestä häviämisestä ennen potilaan kotiuttamista. Jos turvotusta esiintyy vain kasvojen ja huulten alueella, oireet häviävät yleensä ilman hoitoa, mutta antihistamiinit ovat olleet hyödyllisiä oireiden lievityksessä.

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 ahtautuminen on todennäköistä, jos potilaalla on turvotusta kielessä, ääniraossa tai kurkunpäässä, etenkin, jos hänelle on aiemmin tehty jokin 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 yleisemmin angioedeemaa verrattuna valkoihoisiin. Yleisesti näyttäisi siltä, että mustaihoisilla angioedeeman riski on suurentunut.

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

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteen kanssa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen Linatil comp -annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Linatil comp -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen 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.

### Anafylaktiset reaktiot Hymenoptera-siedätyshoidon aikana

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

### Yskä

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

### Leikkaukset/anestesia

Enalapriili estää angiotensiini II:n muodostumista ja heikentää siten kompensatorista reniini-angiotensiinijärjestelmän aktivaatiota suurten leikkausten yhteydessä tai käytettäessä verenpainetta

alentavia anestesia-aineita. Mikäli verenpaine laskee ja sen katsotaan johtuvan tästä syystä, verenpaine voidaan korjata plasmavolyymien lisäyksellä (ks. kohta 4.5).

#### 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 estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### 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 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 mustaihoisilla potilailla kuin muilla todennäköisesti sen vuoksi, että pieni reniiniaktiivisuus on mustaihoisilla hypertensiopotilailla yleisempää.

### **Hydroklooritiatsidi**

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

Diureettihoidon alun vesi- ja natriumhukasta johtuva hypovolemia hidastaa glomerulusten suodatusnopeutta. Seurauksena voi olla veren urea- ja kreatiniiniarvojen suureneminen.

Tämä ohimenevä munuaisten vajaatoiminta ei ole haitallinen, jos munuaistoiminta on normaali, mutta se voi pahentaa olemassa olevaa munuaisten vajaatoimintaa.

Tiatsidien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaissairaus. Tiatsidit saattavat aiheuttaa atsotemiaa potilailla, joilla on munuaissairaus. Lääkevalmisteilla voi olla kumulatiivisia vaikutuksia, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalle kehittyy etenevä munuaistoiminnan häiriö, johon liittyy muun kuin proteiinityypen määrän suureneminen, hoito tulee arvioida uudelleen huolellisesti ja diureettihoidon keskeyttämistä tulee harkita.

#### Maksan vajaatoiminta

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

Linatil comp -tablettien käyttöä yhdessä sultopridin kanssa ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

#### Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

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

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi esiintyä veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousua.

12,5 mg:n hydroklooritiatsidiannoksella on kuitenkin todettu hyvin pieni vaikutus tai ei lainkaan vaikutusta. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa 6 mg:n hydroklooritiatsidiannoksella ei raportoitu kliinisesti merkitsevää vaikutusta glukoosi-, kolesteroli-, triglyseridi-, natrium-, magnesium- eikä kaliumpitoisuuksiin.

Tiatsidien aiheuttama suola- ja volyyminivaje vähentää virtsahapon eliminaatiota virtsaan. Joillekin potilaille tiatsidihoito saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa ja/tai kihdin. Vaikutus hyperurikemiaan vaikuttaa olevan annosriippuvainen, eikä se ole kliinisesti merkitsevää 6 mg:n hydroklooritiatsidiannoksella. Lisäksi enalapriili voi lisätä virtsan virtsahappopitoisuutta ja heikentää siten hydroklooritiatsidin hyperurikeemista vaikutusta.

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

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

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

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

#### Natremia

Natriumpitoisuus on määritettävä ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen. Kaikki diureettihoidot voivat aiheuttaa hyponatremiaa, jolla voi olla vakavia seurauksia. Natriumpitoisuuden pieneneminen voi olla aluksi oireetonta, joten säännöllinen seuranta on tärkeää. Riskiryhmiin kuuluvien eli iäkkäiden, vajaaravittujen ja kirroosipotilaiden kohdalla seuranta on tiheämpää (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

#### Kalemia

Kaliumvaje ja hypokalemia ovat tiatsidityypisiin diureetteihin liittyvät suurimmat riskit. Hypokalemiaa (< 3,5 mmol) on ehkäistävä tietyissä riskiryhmissä kuten iäkkäillä ja/tai vajaaravituilla etenkin, jos potilas saa yhdistelmähoitoa, kirroosipotilailla, joilla on turvotusta ja askitesta, sepelvaltimotautipotilailla ja potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta. Näissä tapauksissa hypokalemia voimistaa digitaalisglykosidien sydäntoksisuutta ja suurentaa rytmihäiriörisiä. Potilailla, joilla esiintyy synnynnäistä tai lääkkeiden aiheuttamaa QT-ajan pidentymistä, hypokalemia suurentaa vaikeiden rytmihäiriöiden riskiä, etenkin mahdollisesti kuolemaan johtavan kääntyvien kärkien takykardian riskiä bradykardiapotilailla. Kaliumpitoisuuksien säännöllinen seuranta on tällöin tarpeen ensimmäisestä hoitoviikosta lähtien.

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

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

#### Yliherkkyys

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

aktivoitumista on raportoitu tiatsidihoidon yhteydessä.

#### Akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin (sulfonamidi) on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on johtanut akuuttiin, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita ovat äkillisesti alkava näöntarkkuuden heikkeneminen tai silmäkipu, joka alkaa tyypillisesti tuntien tai viikkojen kuluessa lääkevalmisteen aloittamisesta. Akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa hoitamattomana pysyvään näön menetykseen.

Ensisijaisena hoitona on hydroklooritiatsidihoidon mahdollisimman nopea keskeyttäminen. Välitöntä lääke- tai kirurgista hoitoa saatetaan joutua harkitsemaan, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Akuutin ahdaskulmaglaukooman riskitekijöitä voivat olla mm. aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

#### Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

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

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

#### **Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi**

##### Muut verenpainelääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa enalapriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Samanaikainen glyseryyliitrinitraatin, 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.

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

##### Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

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

Tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien COX-2-estäjien) ja angiotensiini II –reseptorin salpaajien tai ACE:n estäjien samanaikaisella käytöllä on additiivinen vaikutus seerumin kaliumpitoisuuden nousuun ja munuaisten toiminnan heikentymiseen. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden



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

### Enalapriilimaleatti

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät 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 säästävät diureetit (esim. eplerenoni, spironolaktoni, triamtereni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolavalmisteet saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta huomattavasti. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos enalapriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, 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. Mikäli potilaalla on hypokalemia ja näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on siten aiheellista, tulee käytössä noudattaa varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

### 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. kohdat 4.2 ja 4.4). Verenpainetta alentavaa vaikutusta voidaan lievittää diureettihoidon lopettamisella tai lisäämällä nesteen tai suolan saantia.

### Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anesteetit

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

### Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

### Diabeteslääkkeet

Samanaikainen ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinit, suun kautta otettavat verensokeripitoisuutta alentavat lääkkeet) käyttö näyttäisi epidemiologisten tutkimusten perusteella lisäävän verensokeripitoisuutta alentavaa vaikutusta ja muodostaa siten hypoglykemiariskin. Tätä ilmiötä on havaittu etenkin ensimmäisten tämän yhdistelmän käyttöviikkojen aikana ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

### Alkoholi

Alkoholi tehostaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

### Asetyyliisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

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

### Kultavalmisteet

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin käytön yhteydessä

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).

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia 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).

**Hydroklooritiatsidi**

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit

Tiatsidit voivat lisätä herkkyyttä tubokurariinille.

Alkoholi, barbituraatit tai euforisoivat analgeetit

Ortostaattinen hypotensio saattaa voimistua.

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat valmisteet ja insuliini)

Tiatsidihoito voi vaikuttaa glukoosinsietoon. Diabeteslääkkeen annosta tulee ehkä muuttaa (ks. kohta 4.8). Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidiin mahdollisesti liittyvä toiminnallinen munuaisvika voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

Resiinit kolestyramiini ja kolestipoli

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

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumarvojen epätasapaino vaikuttaa

Seerumin kaliumarvojen ja potilaan EKG:n säännöllinen seuranta on suositeltavaa, jos enalapriili-/hydroklooritiatsidihoitoa käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumin häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet), tai seuraavien kääntyvien kärkien takykardiaa (kammiotakykardiaa) aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (joihin kuuluu myös rytmihäiriölääkkeitä), sillä hypokalemia suurentaa kääntyvien kärkien takykardian riskiä:

- Ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi).
- Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi).
- Tietty psykoosilääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli).
- Muut (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, iv. erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, terfenadiini, iv. vinkamiini).

Digitalisglykosidit

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

Kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH)

Voimakas elektrolyyttikato, erityisesti hypokalemia.

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

Hydroklooritiatsidi voi lisätä kalium- ja/tai magnesiumvajetta.

### Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini)

Pressoriamiinien vaikutus voi heikentyä, mutta ei niin paljon, että tämä estäisi niiden käytön.

### Sytostaatit (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit voivat vähentää sytotoksisten lääkevalmisteiden erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

### Muut verenpainelääkkeet

Additiivinen vaikutus.

### Kihtilääkkeet (probenesidi, sulfiinipyratsoni ja allopurinoli)

Urikosuuristen eli virtsahapon eliminaatiota lisäävien lääkevalmisteiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annosta tulee ehkä suurentaa. Tiatsidien ja allopurinolin samanaikainen käyttö saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

### Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni)

Tiatsidityyppisten diureettien biologinen hyötyosuus suurenee, kun ruoansulatuskanavan motiliteetti heikkenee ja mahan tyhjeneminen hidastuu.

### Salisylaattit

Suuria salisylaattiansioita käytettäessä hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa salisylaattien aiheuttamaa keskushermostotoksisuutta.

### Metyylidopa

Hydroklooritiatsidin ja metyyliidopan samanaikaisen käytön yhteydessä on yksittäistapauksissa ilmoitettu hemolyyttistä anemiamia.

### Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden riskiä.

### Kalsiumsuolat ja D-vitamiini

Tiatsididiureetit vähentävät kalsiumin eliminaatiota ja saattavat siten suurentaa seerumin kalsiumpitoisuuksia. Jos potilaalle on määrättävä kalsiumlisää, seerumin kalsiumpitoisuuksia on seurattava ja kalsiumannos tulee sovittaa niiden mukaisesti.

### Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Tiatsidit vaikuttavat kalsiummetaboliaan ja saattavat siksi vaikuttaa lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksiin (ks. kohta 4.4).

### Karbamatsepiini

Oireisen hyponatremian riski. Kliininen ja biologinen seuranta on tarpeen.

### Jodia sisältävät varjoaineet

Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri.

Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

### Amfoterisiini B (parenteraalinen)

Hydroklooritiatsidi saattaa pahentaa elektrolyytitasapainon häiriöitä, erityisesti hypokalemiaa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

#### *ACE:n estäjät*

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

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

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

#### *Hydroklooritiatsidi*

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää turvotusten tai kohonneen verenpaineen hoitoon raskauden aikana tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

### Imetys

#### *Enalapriili*

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

#### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pienessä määrin. Tiatsidit aiheuttavat korkeina annoksina voimakasta diureesia ja voivat heikentää maidoneritystä. Linatil comp -valmistetta ei suositella imetyksen aikana. Jos Linatil comp -valmistetta käytetään imetyksen aikana, annos tulisi pitää niin pienenä kuin mahdollista.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä tulee ottaa huomioon, että ajoittaista huimausta tai väsymystä saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8).

## 4.8 Haittavaikutukset

Linatil comp -valmisteen, pelkän enalapriilin tai pelkän hydroklooritiatsidin käyttöön liittyen on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia joko kliinisten tutkimusten aikana tai lääkevalmisteen myyntiin tulon jälkeen:

Hyvin yleinen	( $\geq 1/10$ )
Yleinen	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Melko harvinainen	( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
Harvinainen	( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
Hyvin harvinainen	(< 10 000)
Tuntematon	(saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

### Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyppit)

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

### Veri ja imukudos

melko harvinainen: anemia (mukaan lukien aplastinen ja hemolyyttinen anemia)  
harvinainen: neutropenia, hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, myelosuppressio, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet.

### Umpieritys

tuntematon: epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityys (SIADH)

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

yleinen: hypokalemia, kolesteroliarvojen nousu, triglyseridiarvojen nousu, hyperurikemia  
melko harvinainen: hypoglykemia (ks. kohta 4.4), hypomagnesemia, kihti\*  
harvinainen: veren glukoosipitoisuuden nousu  
hyvin harvinainen: hyperkalsemia  
(ks. kohta 4.4)

### Hermosto ja psyykkiset häiriöt

yleinen: päänsärky, masennus, synkopee, makuaistin muutokset  
melko harvinainen: sekavuus, uneliaisuus, unettomuus, hermostuneisuus, tuntoharha, kiertoahuimaus, libidon heikkeneminen\*  
harvinainen: epänormaalit unet, unihäiriöt, pareesi (hypokalemiasta johtuva)

### Silmät

hyvin yleinen: näön hämärtyminen

### Kuulo ja tasapainoelin

melko harvinainen: tinnitus

### Sydän ja verisuonisto

hyvin yleinen: heitehuimaus  
yleinen: hypotensio, ortostaattinen hypotensio, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia  
melko harvinainen: punastuminen, sydämentykytys, sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahtuma, joka on saattanut johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)  
harvinainen: Raynaud'n ilmiö

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

hyvin yleinen: yskä

yleinen: hengenahdistus

melko harvinainen: voimakas nuha, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmit/astma

harvinainen: keuhkoinfluaatit, hengitysvaikeus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema), nuha, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen keuhkokuume

### Ruoansulatuselimistö

hyvin yleinen: pahoinvointi

yleinen: ripuli, vatsakipu

melko harvinainen: ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, ruokahaluttomuus, mahalaukun ärsytys, suun kuivuminen, peptiset haavaumat, ilmavaivat\*

harvinainen: stomatiitti/suuhaavat, kielitulehdus

hyvin harvinainen: suoliston angioedeema

### Maksa ja sappi

harvinainen: maksan vajaatoiminta, hepaattinen nekroosi (voi johtaa kuolemaan), maksatulehdus (hepatosellulaarinen tai kolestaattinen), keltaisuus, sappirakkotulehdus (erityisesti potilailla, joilla on sappikivitauti)

### Iho ja ihonalainen kudokset

yleinen: ihottuma (eksanteema), yliherkkyys/angioedeema: kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu (ks. kohta 4.4)

melko harvinainen: hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö

harvinainen: erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, purppura, ihon lupus erythrematosus, erythroderma, pemfigus

Oireyhtymää, johon voivat liittyä kaikki tai joitakin seuraavista oireista, on raportoitu: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihaskipu/lihastulehdus, nivelkipu/niveltulehdus, positiiviset tumavasta-aineet, laskon suureneminen, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoyliherkkyttä tai muita iho-oireita voi ilmetä.

### Luusto, lihakset ja sidekudos

yleinen: lihaskrampit<sup>†</sup>

melko harvinainen: artralgia\*

### Munuaiset ja virtsatiet

melko harvinainen: munuaisten toimintahäiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria

harvinainen: oliguria, interstiaalinen nefriitti

### Sukupuolielimet ja rinnat

melko harvinainen: impotenssi

harvinainen: gynekomastia.

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

hyvin yleinen: astenia

yleinen: rintakipu, väsymys

melko harvinainen: huonovointisuus, kuume

### Tutkimukset

yleinen: hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen

melko harvinainen: veren ureapitoisuuden kohoaminen, hyponatremia

harvinainen: maksaentsyymiarvojen kohoaminen, seerumin bilirubiinipitoisuuden kohoaminen

### **Hydroklooritiatsidi**

*Haittavaikutukset, joita ei ole mainittu edellä*

Infektiot  
sykirauhastulehdus

Aineenvaihdunta ja ravitsemus  
glukosuria

Hermosto  
ruokahalun heikkeneminen, pyöräyty

Silmät  
ksantopsia

\* Havaittu vain 12,5 mg ja 25 mg hydroklooritiatsidiannosten yhteydessä.

† Lihaskrampin esiintymistiheys oli yleinen 12,5 mg ja 25 mg hydroklooritiatsidiannosten yhteydessä ja melko harvinainen 6 mg hydroklooritiatsidiannoksen yhteydessä.

#### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri. PL 55. FI-00034 Fimea.

## **4.9 Yliannostus**

Linatil comp -valmisteen yliannostuksen hoidosta ei ole saatavilla spesifistä tietoa. Yliannostuksen oireita ovat vaikea hypotensio, sokki, stupor, bradykardia, elektrolyyttihäiriöt ja munuaisten vajaatoiminta. Hoito on oireenmukaista ja supportiivista. Linatil comp -hoito tulee keskeyttää ja potilaan tilaa tulee seurata huolella. Mahdollisia hoitotoimenpiteitä ovat potilaan oksennuttaminen, lääkehöiden ja laksatiivien anto heti yliannostuksen jälkeen, nestetasapainon palauttaminen ja elektrolyyttitasapainon ja verenpaineen korjaaminen normaalien hoitokäytäntöjen mukaisesti.

#### Enalapriilimaleaatti

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

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

#### Hydroklooritiatsidi

Yliannostuksen tavallisimmat oireet ovat elektrolyyttivajauksesta johtuvat oireet (hypokalemia, hypokloremia ja hyponatremia) sekä liiallisesta diureesista johtuva nestevajaus.

Odotettavissa olevan diureesin lisääntymisen lisäksi tiatsidiyliannostus voi aiheuttaa eriasteista letargiaa, joka voi edetä koomaksi muutamassa tunnissa ja johon voi liittyä vähäistä hengityksen ja sydäntoiminnan ja verenkierron lamaa. Seerumin elektrolyyttiarvojen muutoksia tai nestehukkaa ei välttämättä esiinny. Tiatsidien aiheuttaman keskushermostolaman mekanisme ei tunneta.

Potilailla on havaittu ruoansulatuskanavan ärtymistä ja veren ureatyypiarvojen suurenemista. Seerumin elektrolyyttiarvojen muutoksia voi esiintyä etenkin munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Potilailla voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua, hypotensiota, kramppeja, huimausta, uneliaisuutta, sekavuustiloja, polyuriaa, oliguriaa tai jopa anuriaa (hypovolemiaan liittyen).

Jos potilas on samanaikaisesti käyttänyt digitalista, hypokalemia voi lisätä sydämen rytmihäiriöitä.

## 5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; ACE:n estäjät, yhdistelmävalmisteet; ACE:n estäjät ja diureetit. ATC-koodi: C09BA02.

#### Vaikutusmekanismi

#### ENALAPRIILIIN LIITTYVÄT TIEDOT

Enalapriilimaleaatti on enalapriilin maleaattisuola. Enalapriili taas on kahden aminohapon, L-alaniinin ja L-proliinin johdos. Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (ACE) on peptidyylidipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I:n muuttumista verenpainetta suurentavaksi angiotensiini II:ksi. Enalapriili hydrolysoituu imeytymisen jälkeen enalapriilaatiksi, joka on ACE:n estäjä. ACE:n toiminnan estyminen alentaa plasman angiotensiini II -pitoisuutta mikä johtaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymiseen ja aldosteronierityksen vähenemiseen (reniinin eritykseen kohdistuvan negatiivisen palautteen eliminoitumisen vuoksi). ACE on identtinen kininaasi II:n kanssa. Näin ollen enalapriili voi estää myös bradykiniinin (voimakkaan vasopressoripeptidin) hajoamista. Toistaiseksi ei kuitenkaan tiedetä, missä määrin enalapriilin terapeuttinen vaikutus riippuu tästä mekaniismista.

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

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

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

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

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

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



## HYDROKLOORITIATSIDIIN LIITTYVÄT TIEDOT

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti, joka poistaa nestettä ja alentaa verenpainetta estämällä aineita, jotka lisäävät natriumin takaisinimeytymistä munuaistubuluksissa.

Se lisää natriumin ja kloridin erittymistä virtsaan ja vähäisemmässä määrin myös kaliumin ja magnesiumin eliminaatiota, mikä tehostaa diuresia ja alentaa myös verenpainetta.

### Vaikutukset verenpaineeseen

#### *Enalapriili*

Enalapriilin arvellaan alentavan verenpainetta lähinnä estämällä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaa. Se alentaa kuitenkin verenpainetta myös hypertensiopotilailta, joilla reniinipitoisuudet ovat matalat.

Enalapriilin anto hypertensiopotilaille alentaa sekä makuulla että pystyasennossa mitattuja verenpainearvoja, mutta ei kohota merkittävästi syketiheyttä.

Oireinen posturaalinen hypotensio on melko harvinaista. Joillekin potilaille optimaalisen antihypertensiivisen vaikutuksen saavuttaminen voi vaatia hoidon jatkamista useiden viikkojen ajan. Enalapriilihoidon nopeaan lopettamiseen ei ole liittynyt verenpaineen nopeaa suurenemista.

ACE:n vaikutuksen tehokas esto ilmenee yleensä 2–4 tunnin kuluttua enalapriilin kerta-annoksen ottamisesta suun kautta. Antihypertensiivinen vaikutus on yleensä havaittavissa yhden tunnin kuluttua, ja verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4–6 tunnin kuluessa annostelusta. Vaikutuksen kesto on annoksesta riippuvainen. Suositusannoksia käyttäen sekä antihypertensiivisen että hemodynaamisen vaikutuksen on kuitenkin osoitettu kestävänsä vähintään 24 tunnin ajan.

Hemodynaamiikkaa koskevissa tutkimuksissa essentiaalista hypertensiota sairastavissa potilaissa havaittiin verenpaineen laskun lisäksi myös ääreisvaltimoiden resistenssin pienenemistä ja sydämen minuuttitilavuuden suurenemista. Syketiheys muuttui vain vähän tai ei lainkaan. Enalapriilin annostelun jälkeen munuaisten verenkierto voimistui, mutta glomerulusten suodatusnopeus ei muuttunut. Natriumin tai veden kertymistä elimistöön ei todettu. Hoito johti kuitenkin yleensä glomerulusten suodatusnopeuden suurenemiseen potilailla, joilla hoitoa edeltävä glomerulusten suodatusnopeus oli hidas.

Lyhyissä kliinisissä tutkimuksissa diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla, joilla oli munuaissairaus, enalapriilin anto vähensi albuminuriaa, IgG:n erittymistä virtsaan ja virtsan kokonaisproteiinimäärää.

Kun enalapriilia ja tiatsidityypisiä diureetteja käytetään samanaikaisesti, enalapriilin verenpainetta alentava vaikutus on vähintään additiivinen. Enalapriili voi vähentää tai estää tiatsidien aiheuttaman hypokalemian kehittymistä.

#### *Hydroklooritiatsidi*

Diureettinen vaikutus alkaa noin 2 tunnissa. Diureettinen vaikutus saavuttaa maksiminsa 4 tunnin kuluttua ja kestää 6–12 tuntia.

Tietyn kattoannoksen jälkeen tiatsididiureettien hoitovaikutus ei enää voimistu, mutta niiden haittavaikutukset lisääntyvät edelleen. Jos hoito ei tehoa, annoksen suurentaminen suositusannoksia suuremmaksi ei ole mitenkään hyödyllistä, mutta aiheuttaa usein haittavaikutuksia.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ( $\geq 50\,000$  mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde

oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

#### YHDISTELMÄVALMISTE

Kliinisissä tutkimuksissa enalapriilin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö alensi verenpainetta merkitsevämmiin kuin kumpikaan lääke erikseen.

Enalapriilin anto estää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää ja vähentää yleensä hydroklooritiatsidin aiheuttamaa hypokaleemiaa.

ACE:n estäjän käyttö yhdessä tiatsididiureetin kanssa aikaansaa synergistisen vaikutuksen ja vähentää myös pelkän diureetin aiheuttaman hypokalemian riskiä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Enalapriilin ja hydroklooritiatsidin samanaikaisen käytön vaihtelevina annoksina on havaittu vaikuttavan näiden lääkeaineiden biologiseen hyötyosuuteen vain vähän tai ei lainkaan.

### ENALAPRIILIIN LIITTYVÄT TIEDOT

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu enalapriili imeytyy nopeasti ja sen huippupitoisuus seerumissa ilmenee 1 tunnissa. Virtsaan erittyvän määrän perusteella noin 60 % suun kautta otettavan enalapriilimaleaatin sisältämästä enalapriilista imeytyy elimistöön. Ruuansulatuskanavassa oleva ruoka ei vaikuta suun kautta otettavan enalapriilin imeytymiseen.

#### Jakautuminen

Imeytymisen jälkeen enalapriili hydrolysoituu nopeasti ja suuressa määrin enalapriilaatiksi, joka on voimakas ACE:n estäjä. Enalapriilaatin huippupitoisuus seerumissa ilmenee 3–4 tunnin kuluttua enalapriilimaleaattiannoksen ottamisesta suun kautta. Enalapriilaattipitoisuuksien perusteella laskettu enalapriilin efektiivinen, kumuloitunut puoliintumisaika saavutettiin neljän hoitopäivän jälkeen. Terapeuttisesti käytetyllä pitoisuusalueella enalapriili sitoutuu enintään 60-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin.

#### 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 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; enalapriilaatin pitoisuuksia ei mitattu.

#### Biotransformaatio

Enalapriili muuntuu enalapriilaatiksi, mutta sillä ei ole todettu olevan muuta merkitsevää metaboliaa.

#### Eliminaatio

Enalapriilaatti eliminoituu lähinnä munuaisteitse. Tärkeimmät virtsassa esiintyvät yhdisteet ovat enalapriilaatti (noin 40 % annoksesta) ja muuttumaton enalapriili (noin 20 %).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Enalapriili- ja enalapriilaattialtistus suurenee, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 40–60 ml/min) ja jotka

käyttivät 5 mg:n enalapriiliannoksia kerran vuorokaudessa, enalapriilaatin vakaan tilan AUC-arvot olivat noin kaksi kertaa suuremmat kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaalia. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 30$  ml/min) AUC-arvot suurenevät noin 8-kertaisiksi. Tämänasteisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä enalapriilaatin efektiivinen puoliintumisaika pitenee ja vakaan tilan saavuttaminen hidastuu toistuvia enalapriililääkettä annoksia käytettäessä (ks. kohta 4.2, Munuaisten vajaatoiminta).

Enalapriilaattia voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysin avulla. Dialyysipuhdistuma on 62 ml/min.

## HYDROKLOORITIATSIDIIN LIITTYVÄT TIEDOT

### Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy melko nopeasti. Hydroklooritiatsidin biologinen hyötyosuus vaihtelee 60 ja 80 prosentin välillä. Huippupitoisuuden plasmassa saavuttamiseen kuluva aika ( $t_{max}$ ) vaihtelee 1,5 tunnista 5 tuntiin ja on keskimäärin noin 4 tuntia.

### Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 40-prosenttista. Paastonneilla henkilöillä lääkkeen puoliintumisaika plasmassa on ilmoitettu olevan 5–15 tuntia.

### Eliminaatio

Hydroklooritiatsidi eliminoituu nopeasti munuaisteitse ja erityisesti muuttumattomassa muodossa (> 95 %) virtsaan. Vähintään 61 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Munuaisten ja sydämen vajaatoiminnan yhteydessä (esimerkiksi iäkkäillä potilailla) hydroklooritiatsidin munuaispuhdistuma pienenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Iäkkäillä potilailla myös lääkkeen huippupitoisuus plasmassa kohoaa.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuutta selvittäneiden tutkimusten mukaan enalapriili ei vaikuta rotan hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn, eikä se ole ollut teratogeenista. Kun naarasrotille annettiin enalapriilia ennen parittelua ja koko kantoajan, havaittiin jälkeläiskuolleisuuden lisääntymistä imetyksen aikana. Yhdisteen on osoitettu läpäisevän istukan ja se erittyy maitoon. ACE:n estäjiin kuuluvien yhdisteiden on osoitettu olevan sikiötoksisia (aiheuttavan sikiövaurioita ja/tai sikiökuolemia), jos niitä käytetään toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, mutta ei veri-aivoestettä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

kalsiumvetyfosfaatti, dihydraatti  
laktoosimonohydraatti  
magnesiumstearaatti  
maissitärkkelys  
natriumvetykarbonaatti  
talkki

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tabletit ovat Al/PA/Al/PVC-läpipainoliuskkoissa pahvipakkauksessa.

Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 50x1, 56, 60, 98, 100 tai 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

HEXAL A/S,  
Edvard Thomsens Vej 14,  
2300 Kööpenhamina S,  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

18897

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.01.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.01.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.07.2019