

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linatil 5 mg tabletit
Linatil 10 mg tabletit
Linatil 20 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg enalapriilimaleaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 46,0 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää 10 mg enalapriilimaleaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 92,0 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää 20 mg enalapriilimaleaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 184,0 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

5 mg: Valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa merkintä: GK2 | GEA. Tabletin läpimitta: noin 6,5 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

10 mg: Valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa merkintä: GEA | GL3. Tabletin läpimitta: noin 8 mm.

20 mg: Valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jossa merkintä: GEA | GM4. Tabletin läpimitta: noin 10 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

(ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Ruoka ei vaikuta Linatil-tablettien imeytymiseen.

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

Hypertensio

Hypertension vaikeusasteen ja potilaan tilan mukaan aloitusannos on 5–20 mg (korkeintaan). Linatil otetaan kerran vuorokaudessa (ks. alla). Lievässä hypertensiossa suositeltu aloitusannos on 5–10 mg. Potilailla, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuus on suuri (esim. renovaskulaarinen hypertensio, suola- ja/tai nestevajausta, sydämen 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 diureettiannosten käyttö saattaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajausta ja muodostaa hypotensioriskin. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan 5 mg. Mikäli mahdollista, diureettihoito tulee keskeyttää 2–3 päivää ennen Linatil-hoidon aloittamista. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata.

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

Sydämen vajaatoiminta/oireeton vasemman kammion toimintahäiriö

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa Linatilia käytetään diureettien, ja mikäli aiheellista digitaalisen tai beetasalpaajien lisäksi. Potilaille, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion toimintahäiriö, Linatilin aloitusannos on 2,5 mg, ja se tulee antaa lääkärin huolellisen valvonnan alaisena, jotta aloitusannoksen vaikutus verenpaineeseen voidaan todeta. Mikäli Linatil-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 Linatil-annoksen 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 Linatil-hoidon aloittamista että sen jälkeen (ks. kohta 4.4), sillä potilailla on esiintynyt hypotensiota ja (harvemmin) siitä johtuvaa munuaisten vajaatoimintaa. Diureettihoitoa saavien potilaiden diureettiannosta tulee mahdollisuuksien mukaan pienentää ennen Linatil-hoidon aloittamista. Linatilin aloitusannoksen jälkeinen hypotensio ei tarkoita, että hypotensiota esiintyisi myös pitkäaikaishoidossa, eikä se edellytä Linatil-hoidon lopettamista. Myös potilaan seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava.

Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriilin annosteluvälejä tulee yleensä pidentää ja/tai annosta pienentää.

Kreatiniinipuhdistuma 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. Enalapriilaatti poistuu verestä dialyysissä. Muina päivinä annostus tulee sovittaa verenpainevasteen mukaan.

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Linatilin käytöstä hypertensiivisten lapsipotilaiden hoitoon on vain vähän kliinisistä tutkimuksista saatua kokemusta (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Lapsille, jotka pystyvät nielemään tabletteja, annos sovitaan 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. Linatil 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 Linatilin käytöstä vastasyntyneille ja lapsipotilaille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/min/1,73 m², on vain vähän kokemusta, valmistetta ei suositella tällaisille potilaille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai toiselle ACE:n estäjälle
- Anamneesissa angioedeema aikaisemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Linatil-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)
- Samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia 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

Oireinen hypotensio

Oireista hypotensiota on todettu harvoin ei-komplisoiduilla hypertensiopotilailla. Oireinen hypotensio on todennäköisempää sellaisilla Linatilia käyttävillä hypertensiopotilailla, joilla on diureettihoidon, suolarajoituksen, dialyysin, ripulin tai oksentelun aiheuttama hypovolemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista hypotensiota on todettu potilailla, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa, johon voi liittyä munuaisten vajaatoimintaa. Sitä esiintyy todennäköisimmin vaikea-asteista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eli potilailla, jotka käyttävät suuriannoksisia loop-diureetteja, tai joilla on hyponatremia tai munuaisten toiminnanvaja. Tällaisia potilaita on tarkkailtava huolellisesti hoitoa aloitettaessa sekä aina, kun Linatil- ja/tai diureettiannosta muutetaan. Samankaltainen menettely saattaa olla tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus ja joilla liiallinen verenpaineen lasku saattaisi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Jos potilaalle kehittyy hypotensio, hänet on asetettava makuulle ja hänelle on tarvittaessa annettava natriumkloridi-infuusio laskimoon. Ohimenevä hypotensio ei ole hoidon jatkamisen este. Seuraavat

annokset voidaan tavallisesti antaa vaikeuksitta, kun verenpaine on kohonnut plasmavolyymin lisäyksen jälkeen.

Linatil saattaa alentaa joidenkin sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden systeemistä verenpainetta entisestään, vaikka potilaan verenpaine on normaali tai matala. Tämä on odotettu vaikutus eikä yleensä vaadi hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, Linatil-annoksen pienentäminen ja/tai diureetti- ja/tai Linatil-hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Aortta- tai mitraaliläppästennoosi/hypertrofimen kardiomyopatia

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Renovaskulaarinen hypertensio

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

Munuaisensiirto

Linatilin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta. Linatil-hoitoa ei tämän vuoksi suositella.

Maksan vajaatoiminta

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

Neutropenia/agranulosytoosi

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

Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on todettu ACE:n estäjiä, kuten Linatilia, saavilla potilailla. Angioedeemaa saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa Linatil-hoito on heti lopetettava ja potilasta tarkkailtava asianmukaisesti, jotta varmistutaan oireiden täydellisestä häviämisestä ennen potilaan kotiuttamista. Potilas voi tarvita pidempiaikaista seurantaan myös tapauksissa, joissa on esiintynyt vain kielen turvotusta, mutta ei hengitysvaikeuksia, koska antihistamiini- tai kortikosteroidihoito ei ehkä ole riittävä.

Kuolemaan johtaneita angioedeematapauksia, joihin on liittynyt kurkunpään tai kielen turvotusta, on raportoitu hyvin harvoin. Hengitysteiden tukkeutuminen on mahdollista potilailla, joilla esiintyy kielen, ääniraon tai kurkunpään angioedeemaa. Tämä koskee erityisesti potilaita, joille on tehty hengitystieleikkaus. Hengitysteiden tukkeutumisen mahdollisesti aiheuttavassa kielen, ääniraon tai kurkunpään angioedeemassa tulee heti aloittaa asianmukainen hoito, esim. adrenaliiniliuoksen (1 mg/ml, 0,3–0,5 ml) antaminen ihon alle ja/tai hengitysteiden pitäminen avoimena.

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

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

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriliia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteen kanssa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen enalapriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Enalapriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia 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 pistäisämyrkyjä vastaan annettavan siedätyshoidon yhteydessä on harvinaisina todettu henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita. Reaktiot on voitu välttää pitämällä tauko ACE:n estäjähoidossa ennen kutakin siedätyshoitokertaa.

Anafylaktiset reaktiot LDL-afereesin aikana

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

Hemodialyysipotilaat

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

Hypoglykemia

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

Yskä

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

Leikkaukset/anestesia

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

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).

Hyperkalemian kehittymisen muita riskitekijöitä ovat ikä (yli 70-vuotiaat), diabetes, samanaikaiset kliiniset tilat, erityisesti dehydraatio, akuutti sydämen vajaatoiminta metabolinen asidoosi ja sellaisten lääkkeiden käyttö, joihin liittyy seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista (esim. hepariini). Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä.

Litium

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

Reniiini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

Raskaus ja imetys

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Enalapriilin käyttöä ei suositella imetyksen aikana (ks. kohdat 4.6 ja 5.2).

Etniset erot

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

Laktoosi

Linatil sisältää laktoosia. 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”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

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 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. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

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.

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.

Litium

Seerumin litiumpitoisuuksien palautuvaa suurenemista ja toksisuutta on havaittu litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä. ACE:n estäjien ja tiatsididiureettien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa litiumpitoisuutta entisestään ja lisätä litiumin toksisuusriskiä. Enalapriilin ja litiumin samanaikaista

käyttöä ei suositella, mutta jos molempia lääkkeitä pidetään välttämättömänä, tulee seerumin litiumpitoisuutta seurata huolella (ks. kohta 4.4).

Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anesteetit/narkootiset aineet

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

Tulehduskipulääkkeet (NSAID) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 (COX-2) -estäjät

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

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

Kultavalmisteet

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

Rapamysiinin nisäkäsikohteen (mTOR) estäjät

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

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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, Linatil-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana, jos lapsi on syntynyt ennenaikaisena, eikä imetyksen aikana ensimmäisinä viikkoina synnytyksen jälkeen, koska on olemassa teoreettinen riski kardiovaskulaarisille ja munuaisiin kohdistuville vaikutuksille eikä ole riittävästi kliinistä käyttökokemusta.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajoittaisen heitehuimauksen tai väsymyksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon ajettaessa ajoneuvoja ja käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

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

Linatil-valmisteen haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos			Anemia (myös aplastinen ja hemolyyttinen)	Neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku,		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
				trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisiairaudet		
<i>Umpieritys</i>						Epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin eritysis (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)			
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Masennus	Sekavuus, hermostuneisuus, unettomuus	Epänormaalit unet, unihäiriöt		
<i>Hermosto</i>	Heitehuimaus	Päänsärky, synkopee, makuaistin muutokset	Uneliaisuus, parestesia, kiertoahuimaus			
<i>Silmät</i>	Näön hämärtyminen					
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			Korvien soiminen			
<i>Sydän</i>		Rintakipu, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia	Sydämentykytys, sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahtuma*, joka on saattanut johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla			

Elinjärjestelmä	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 ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
			potilailla (ks. kohta 4.4)			
<i>Verisuonisto</i>		Hypotensio (myös ortostaattinen hypotensio)	Punastuminen, ortostaattinen hypotensio	Raynaud'n ilmiö		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä	Hengenahdistus	Rinorrea, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi/astma	Keuhkoinfiraatit, riniitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi	Ripuli, vatsakipu	Ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, anoreksia, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava	Stomatiitti/aftahaavaumat, kielitulehdus	Suolen angioedeema	
<i>Maksa ja sappi</i>				Maksan vajaatoiminta, hepatiitti (joko hepatosellulaarinen tai kolestaattinen), hepatiitti (johon liittyy nekroosi), kolestaasi (myös keltaisuus)		
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		Ihottuma, yliherkkyysoireyhtymä/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulien, kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa	Voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigus, erythroderma		On todettu oireisto, johon saattavat kuulua jotkin tai kaikki seuraavista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihassärky/lihastulehdus, nivelsärky/niv

Elinjärjestelmä	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 ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
		on raportoitu (ks. kohta 4.4)				eltulehdus, positiiviset tumavastaineet, suurentunut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyttä tai muita ihoreaktioita saattaa esiintyä.
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Lihaskrampit			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Munuaisten toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria	Oliguria		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Impotenssi	Gynekomastia		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	Astenia	Väsymys	Sairaudentunnne, kuume			
<i>Tutkimukset</i>		Hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Veren ureapitoisuuden suureneminen, hyponatremia	Maksaentsyymien nousu, seerumin bilirubiinin nousu		

*Ilmaantuvuudet olivat samat kuin kliinisten tutkimusten plaseboryhmissä ja aktiivivertailuaineryhmissä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, ATC-koodi: C09AA02

Linatil (enalapriilimaleaatti) on enalapriilin maleaattisuola. Enalapriili on kahden aminohapon, L-alaniinin ja L-proliinin, johdannainen. Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (ACE) on peptidyylidipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I:n muuttumista verenpainetta kohottavaksi yhdisteeksi, angiotensiini II:ksi. Enalapriili hydrolysoituu imeytymisen jälkeen enalapriilaatiksi, joka on ACE:n estäjä. ACE:n toiminnan estyminen vähentää angiotensiini II:n pitoisuutta plasmassa, mikä (reniinin eritykseen kohdistuvan negatiivisen takaisinkytkennän eliminoitumisen vuoksi) johtaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymiseen ja aldosteronin erityksen vähentymiseen.

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Pystyyn nousemiseen liittyvä oireinen verenpaineen lasku on harvinaista. Joillakin potilailla verenpaineen lasku optimaaliselle tasolle voi kestää useita viikkoja. Yhtäkkiseen Linatil-hoidon lopettamiseen ei ole liittynyt nopeaa verenpaineen nousua.

ACE:n aktiivisuus tavallisesti estyy tehokkaasti 2–4 tunnin kuluttua suun kautta otetusta enalapriiliannoksesta. Verenpainetta alentava vaikutus alkaa tavallisesti tunnin kuluttua, ja verenpaineen lasku on suurimmillaan 4–6 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Vaikutuksen kesto on suhteessa

annokseen. Suositeltuja annoksia käytettäessä antihypertensiivisten ja hemodynaamisten vaikutusten on kuitenkin osoitettu jatkuvan vähintään 24 tunnin ajan.

Essentiaalista hypertensiota sairastavilla potilailla tehdyissä hemodynaamiikkatutkimuksissa verenpaineen alenemiseen liittyi ääreisvaltimoiden vastuksen väheneminen ja sydämen minuuttitilavuuden lisääntyminen ilman, että syke juurikaan muuttui. Linatil sai aikaan munuaisten verenvirtauksen lisääntymisen; glomerulusfiltraatio ei muuttunut. Natriumin tai veden retentiota ei todettu. Tosin potilailla, joiden glomerulusfiltraatio oli alhainen ennen hoitoa, filtraatio tavallisesti lisääntyi.

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

Kun Linatilia käytetään yhdessä tiatsididiureettien kanssa, Linatilin verenpainetta alentava vaikutus on vähintään additiivinen. Linatil saattaa lieventää tiatsidien aiheuttamaa hypokalemiaa tai kokonaan estää sen.

Suun kautta tai injektiona annettu Linatil vähensi ääreisvastusta ja alensi verenpainetta sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita hoidettiin digitaliksella ja diureeteilla. Sydämen minuuttitilavuus lisääntyi ja syke (joka sydämen vajaatoiminnassa on tavallisesti koholla) aleni. Lisäksi keuhkokapillaarien kiilapaine aleni, ja NYHA (New York Heart Association) -kriteerien mukainen rasituksenieto parani ja sydämen vajaatoiminta lieveni. Nämä vaikutukset jatkuivat pitkäaikaishoidossa.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (SOLVD Prevention Trial) tutkittiin potilaita, joilla oli oireeton vasemman kammion toimintahäiriö (LVEF < 35 %). 4228 potilasta satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (n = 2117) tai enalapriilia (n = 2111). Sydämen vajaatoimintatapauksia ja kuolemantapauksia oli plaseboryhmässä 818 (38,6 %) ja enalapriiliryhmässä 630 (29,8 %) (riskin vähenemä 29 %, 95 % luottamusväli; 21–36 %; p < 0,001). Plaseboryhmästä 518 (24,5 %) ja enalapriiliryhmästä 434 (20,6 %) kuoli tai joutui sairaalaan uuden sydämen vajaatoiminnan kehittymisen tai taustalla olevan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi (riskin vähenemä 20 %; 95 % luottamusväli; 9–30 %; p < 0,001).

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (SOLVD Treatment trial) tutkittiin potilaita, joilla oli oireinen systolisesta toimintahäiriöstä johtuva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio < 35 %). 2569 potilasta, jotka saivat sydämen vajaatoimintaan tavanomaista hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (n = 1284) tai enalapriilia (n = 1285). Kuolemantapauksia oli plaseboryhmässä 510 (39,7 %) ja enalapriiliryhmässä 452 (35,2 %) (riskin vähenemä 16 %, 95 % luottamusväli, 5–26 %, p < 0,0036). Kardiovaskulaarikuolemia oli plaseboryhmässä 461 ja enalapriiliryhmässä 399 (riskin vähenemä 18 %, 95 % luottamusväli, 6–28 %, p < 0,002), ja tämä johtui lähinnä siitä, että progressiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvien kuolemien määrä väheni (tapauksia plaseboryhmässä 251 ja enalapriiliryhmässä 209, riskin vähenemä 22 %, 95 % luottamusväli, 6–35 %). Potilaita kuoli tai joutui sairaalaan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi aikaisempaa vähemmän (tapauksia plaseboryhmässä 736 ja enalapriiliryhmässä 613, riskin vähenemä 26 %, 95 % luottamusväli, 18–34 %, p < 0,0001). Kaiken kaikkiaan SOLVD-tutkimuksessa vasemman kammion toimintahäiriötä sairastavilla potilailla Linatil vähensi sydäninfarktirisikää 23 %, (95 % luottamusväli, 11–34 %; p < 0,001) ja epästabiliista angina pectoriksesta johtuvaa sairaalahoidon tarvetta 20 % (95 % luottamusväli, 9–29 %; p < 0,001).

Pediatriset potilaat

Käytöstä hypertensiivisten, yli 6-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on niukasti kokemusta.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 110 hypertensiivistä, iältään 6–16-vuotiasta, vähintään 20 kg painavaa lapsipotilasta, joiden glomerulusfiltraatio oli > 30 ml/min/1,73 m², annettiin alle 50 kg painaville potilaille enalapriilia joko 0,625 mg, 2,5 mg tai 20 mg/vrk ja yli 50 kg painaville joko 1,25 mg, 5 mg tai 40

mg/vrk. Kerran vuorokaudessa annosteltu 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.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisin 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu 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 Linatilin imeytymiseen.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Enalapriililla ei ole havaittu muuta merkitsevää metaboliareaktiota kuin hydrolysoituminen enalapriilaatiksi.

Eliminaatio

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

Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriili- ja enalapriilaattialtistus on suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vakaassa tilassa enalapriilaatin AUC 5 mg/vrk -annoksen jälkeen oli suunnilleen kaksi kertaa suurempi lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 40–60 ml/min) sairastavilla potilailla kuin potilailla, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma \leq 30 ml/min) AUC kasvoi noin kahdeksankertaiseksi. Tämän asteisessa munuaisten vajaatoiminnassa toistuvien enalapriilimaleaattinostojen jälkeen todettu enalapriilaatin tehollinen puoliintumisaika on pidentynyt ja vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika pitkittynyt (ks. kohta 4.2). Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta dialyysin avulla. Puhdistuma dialyysin avulla on 62 ml/min.

Lapset ja nuoret

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

Imetys

Kun 5 synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg kerta-annokset enalapriilia, havaittiin sen keskimääräisen huippupitoisuuden rintamaidossa olevan 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 0,54–5,9 mikrog/l) 4-6 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen enalapriilaatin huippupitoisuus oli 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 1,2–2,3 mikrog/l) ja se ilmeni vaihtelevasti 24 tunnin aikana. Näistä tiedoista johtaen pelkästään rintaruokintaa saavan lapsen saama maksimiannos olisi n. 0,16 % 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 i 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, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella enalapriili ei vaikuta rottien hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskäyttäytymiseen, eikä se ole teratogeeninen. Tutkimuksessa, jossa naarasrotille oli annettu lääkettä ennen parittelun alkamista ja lääkitystä jatkettu koko tiineyden ajan, havaittiin poikaskuolleisuuden lisääntyneen imetyksen aikana. Tämä yhdiste läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon. ACE:n estäjät ovat lääkeryhmänä sikiötoksisia (aiheuttavat sikiövaurioita ja/tai -kuolemia), jos niitä annetaan raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi
Povidoni K30
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus. Pohjafolio (OPA/Al/PVC) ja kansifolio (Al).

Pakkauskoko: 30 tablettia.

Polyetyleenipakkaukset ja polypropyleenisinettisulkimet, sisällä kuivausainetta.

Pakkauskoko: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 11062

10 mg: 11063

20 mg: 11064

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.08.1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.03.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linatil 5 mg tabletter
Linatil 10 mg tabletter
Linatil 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg enalaprilmaleat.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 46,0 mg laktos (som monohydrat).

En tablett innehåller 10 mg enalaprilmaleat.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 92,0 mg laktos (som monohydrat).

En tablett innehåller 20 mg enalaprilmaleat.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 184,0 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

5 mg: Vit, rund, konvex tablett med brytskåra, märkt med: GK2 | GEA. Tablettens diameter: cirka 6,5 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg: Vit, rund, konvex tablett med brytskåra, märkt med: GEA | GL3. Tablettens diameter: cirka 8 mm.

20 mg: Vit, rund, konvex tablett med brytskåra, märkt med: GEA | GM4. Tablettens diameter: cirka 10 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

(se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Absorptionen av Linatil-tabletter påverkas inte av föda.

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

Hypertoni

Den initiala dosen är 5 mg till maximalt 20 mg, beroende på graden av hypertoni och patientens tillstånd. Linatil ska tas en gång om dagen (se nedan). Vid lindrig hypertoni är den rekommenderade startdosen 5–10 mg. Patienter med ett starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (t.ex. renovaskulär hypertoni, salt- och/eller vätskebrist, hjärtinkompensation eller svår hypertoni) kan få ett kraftigt blodtrycksfall efter den initiala dosen. En initial dos om 5 mg eller lägre rekommenderas till sådana patienter, och behandlingen ska inledas under medicinsk övervakning.

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

Den vanliga underhållsdosen är 20 mg om dagen. Den maximala underhållsdosen är 40 mg om dagen.

Hjärtsvikt/asymtomatisk vänsterkammardysfunktion

Vid behandling av symtomgivande hjärtsvikt används Linatil tillsammans med diuretika och, då det är befogat, tillsammans med digitalis eller betablockerare. För patienter med symtomatisk hjärtsvikt eller asymtomatisk vänsterkammardysfunktion är startdosen Linatil 2,5 mg, och den ska ges under noggrann medicinsk övervakning för att utvärdera effekten av den initiala dosen på blodtrycket. Vid avsaknad av, eller efter effektiv behandling av, symtomatisk hypotoni efter inledande behandling med Linatil vid hjärtsvikt ska dosen gradvis ökas till den vanliga underhållsdosen 20 mg, som kan ges som en enkeldos eller uppdelad på två doser beroende på patientens tolerans. Rekommendationen är att denna dositering utförs under en period om 2–4 veckor. Den maximala dosen är 40 mg om dagen, uppdelad på två doser.

Föreslag till dositering av Linatil hos patienter med hjärtsvikt eller asymtomatisk vänsterkammardysfunktion:

Vecka	Dos mg/dygn
Vecka 1	Dag 1–3: 2,5 mg/dag* som enkeldos Dag 4–7: 5 mg/dag uppdelat på två doser
Vecka 2	10 mg/dag som enkeldos eller uppdelat på två doser
Vecka 3 och 4	20 mg/dag som enkeldos eller uppdelat på två doser

*Särskild försiktighet krävs vid behandling av patienter som har nedsatt njurfunktion eller använder diuretika (se avsnitt 4.4).

Patientens blodtryck och njurfunktion ska monitoreras noggrant både före och under behandling med Linatil (se avsnitt 4.4), eftersom hypotoni och (mer sällan) efterföljande njursvikt har rapporterats. Hos patienter som behandlas med diuretika bör dosen om möjligt minskas innan behandling med Linatil inleds. Uppkomst av hypotoni efter den initiala dosen av Linatil betyder inte att hypotoni skulle förekomma också vid långtidsbehandling och kräver inte att behandlingen med Linatil avbryts. Patientens serumkalium och njurfunktion bör också monitoreras.

Nedsatt njurfunktion

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

Kreatininclearance ml/min	Initialdos mg/dag
30 < CrCl < 80 ml/min	5–10 mg
10 < CrCl ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CrCl ≤ 10 ml/min	2,5 mg på dialysdagar*

* Se avsnitt 4.4. Enalaprilat är dialyserbart. Doseringen på dagar utan dialys ska anpassas efter blodtryckssvaret.

Äldre

Dosen ska anpassas efter de äldre patienternas njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

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

För barn som kan svälja tabletter anpassas dosen individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar. Den rekommenderade initiala dosen är 2,5 mg för patienter som väger minst 20 kg men < 50 kg och 5 mg till patienter som väger ≥ 50 kg. Linatil ges en gång om dagen. Dosen ska anpassas efter patientens behov. Den maximala dosen är 20 mg/dag för patienter som väger minst 20 kg men < 50 kg och 40 mg/dag för patienter som väger ≥ 50 kg (se avsnitt 4.4).

Linatil rekommenderas inte för nyfödda eller för barn med en glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min/1,73 m², eftersom erfarenheten av användning av Linatil i denna population är begränsad.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon annan ACE-hämmare.
- Angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare i anamnesen
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Andra och tredje trimestern av en graviditet (se avsnitten 4.4 och 4.6)
- Samtidig användning av Linatil och preparat som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.5 och 5.1)
- Samtidig användning av ett kombinationspreparat innehållande sakubitril och valsartan. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän minst 36 timmar förflutit efter den sista dosen av kombinationspreparatet med sakubitril och valsartan (se även avsnitten 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Symtomatisk hypotoni

Symtomatisk hypotoni har sällan konstaterats hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som använder Linatil är det mer troligt att symtomatisk hypotoni uppkommer om patienten har hypovolemi t.ex. till följd av diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitten 4.5 och 4.8). Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig njurfunktionsnedsättning, har symtomatisk hypotoni observerats. Denna förekommer mest sannolikt hos patienter med svårare former av hjärtsvikt, d.v.s. hos patienter som använder höga doser av loopdiuretika eller som har hyponatremi eller nedsatt njurfunktion. För dessa patienter bör behandlingen inledas under medicinsk övervakning, och patienternas ska monitoreras noggrant alltid då dosen av Linatil och/eller

diuretika justeras. Ett liknande tillvägagångssätt kan vara befogat vid behandling av patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller stroke.

Om hypotoni uppkommer ska patienten placeras i liggande ställning och vid behov ges en intravenös infusion med natriumklorid. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för fortsatt behandling, utan de efterföljande doserna kan vanligtvis ges utan problem när blodtrycket stigit efter en plasmavolympökning.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt kan Linatil orsaka en ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket, även om patienterna har normalt eller lågt blodtryck. Denna effekt är väntad och kräver vanligtvis inte att behandlingen avbryts. Om hypotonin blir symtomatisk kan en reduktion av Linatildosen och/eller utsättning av diuretika och/eller Linatil bli nödvändig.

Aorta- eller mitralisstenos/hypertrof kardiomyopati

Liksom andra vasodilatorer ska också ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med obstruktion i klaffarna och utflödestrakten i vänsterkammaren samt undvikas vid kardiogen chock eller hemodynamiskt signifikant obstruktion.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) ska den initiala dosen av enalapril anpassas efter patientens kreatininclearance (se avsnitt 4.2) och de följande doserna anpassas efter patientens svar på behandlingen. Rutinmässig kontroll av serumhalterna av kalium och kreatinin är en del av den normala medicinska behandlingen av dessa patienter.

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

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom har uppvisat förhöjningar av urea och kreatinin i blodet när enalapril givits samtidigt med ett diuretikum. Dosminskning av enalapril och/eller utsättning av diuretikumet kan bli nödvändig. I dessa fall kan patienten eventuellt ha en bakomliggande njurartärstenos (se avsnitt 4.4, Renovaskulär hypertoni).

Renovaskulär hypertoni

Behandling med ACE-hämmare kan öka risken för hypotoni och njurinsufficiens hos patienter som har bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till sin enda fungerande njure. Förlust av njurfunktionen kan ske utan att någon betydande förändring i serumkreatinin observeras. För dessa patienter ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning, med låga doser, försiktig dositering och övervakning av njurfunktionen.

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Linatil till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Behandling med Linatil rekommenderas därför inte.

Nedsatt leverfunktion

I vissa fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med ikterus eller hepatit och utvecklas till akut levernekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som uppvisar ikterus eller märkbart förhöjda leverenzymerna ska avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få lämplig klinisk uppföljning.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får behandling med ACE-hämmare. Däremot förekommer neutropeni sällan hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplicerande faktorer. Enalapril ska ges med särskild försiktighet till patienter som har en kollagen vaskulär sjukdom, får samtidig immunsuppressiv behandling eller behandling med allopurinol eller prokainamid eller som har alla dessa riskfaktorer, särskilt om patienten har en befintlig

njurfunktionsnedsättning. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om enalapril ges till sådana patienter ska antalet vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienterna uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som fått behandling med ACE-hämmare, inklusive Linatil. Angioödem kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska Linatil genast sättas ut och lämplig monitorering inledas för att fullständig tillbakagång av symtomen ska kunna säkerställas innan patienten skrivs ut. Även i de fall där svullnaden begränsas till enbart tungan och inga andningssvårigheter förekommer kan patienten kräva övervakning en längre tid, eftersom behandling med antihistaminer eller kortikosteroider kan vara otillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall på grund av angioödem som involverat svullnad av struphuvudet eller tungan rapporterats. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas av angioödemet är det möjligt att luftvägsobstruktion uppkommer. Detta gäller speciellt patienter som tidigare genomgått en operation i luftvägarna. När tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas finns risk för obstruktion av luftvägarna. Adekvat terapi, t.ex. subkutan adrenalinslösning (1 mg/ml, 0,3–0,5 ml) och/eller åtgärder för att säkerställa öppna luftvägar, ska då sättas in omedelbart.

Angioödem i samband med behandling med ACE-hämmare har rapporterats oftare hos svarta patienter än hos andra patienter.

Patienter som tidigare haft angioödem som inte varit relaterat till behandling med ACE-hämmare kan löpa en större risk att utveckla angioödem under behandling med en ACE-hämmare. (Se även avsnitt 4.3).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och ett kombinationspreparat innehållande sakubitril och valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med ett kombinationspreparat innehållande sakubitril och valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av enalapril. Behandling med enalapril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av ett kombinationspreparat innehållande sakubitril och valsartan (se avsnitten 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan öka risken för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, eventuellt förenad med försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin inleds hos en patient som redan använder en ACE-hämmare.

Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering med Hymenoptera

I sällsynta fall har patienter som fått ACE-hämmare i samband med hyposensibilisering med geting- eller bigift drabbats av livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner har kunnat undvikas genom ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmaren före varje hyposensibilisering.

Anafylaktiska reaktioner vid LDL-aferes

I sällsynta fall har patienter som fått ACE-hämmare i samband med LDL-aferes med dextransulfat drabbats av livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner har kunnat undvikas genom ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmaren före varje aferes.

Hemodialyspatienter

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som genomgått dialys med högpermeabla dialysmembran (t.ex. AN 69®) och samtidigt fått behandling med en ACE-hämmare. För dessa patienter ska användning av ett annat dialysmembran eller ett antihypertensivt läkemedel från en annan läkemedelsgrupp övervägas.

Hypoglykemi

Diabetiker som får behandling med perorala antidiabetika eller insulin och som inleder behandling med en ACE-hämmare ska uppmanas att följa sitt blodsocker för att upptäcka eventuell hypoglykemi, särskilt under den första månaden med kombinationsbehandling (se avsnitt 4.5).

Hosta

Hosta har rapporterats i samband med användning av ACE-hämmare. Karakteristiskt för hostan är att den är torr och ihållande och upphör efter att behandlingen avslutats. ACE-hämmarinducerad hosta ska beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår stora operationer eller ges blodtryckssänkande anestesimedel blockerar enalapril bildandet av angiotensin II orsakat av kompensatorisk reninfrisättning. Om blodtrycket sjunker och det anses bero på denna mekanism kan blodtrycket korrigeras genom ökning av plasmavolymen.

Serumkalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är vanligen inte betydande hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppkomma om patienten har nedsatt njurfunktion och/eller tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol (d.v.s. ett kombinationspreparat innehållande trimetoprim och sulfametoxazol), särskilt om patienten använder aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare ska användas med försiktighet hos patienter som får behandling med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion ska monitoreras (se avsnitt 4.5).

Andra faktorer som ökar risken för hyperkalemi är hög ålder (> 70 år), diabetes, samtidiga kliniska tillstånd, särskilt dehydrering, akut hjärtsvikt, metabolisk acidosis och samtidig användning av sådana läkemedel som är associerade med ökning av serumkalium (t.ex. heparin). Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, ibland dödliga, arytmier.

Litium

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitten 4.5 och 5.1).

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

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

Pediatrik population

Erfarenheten av effekt och säkerhet av läkemedlet hos hypertensiva barn > 6 år är begränsad, och för övriga indikationer finns ingen erfarenhet. Det finns endast begränsat med farmakokinetiska data för barn över 2 månader (se också avsnitten 4.2, 5.1 och 5.2). Linatil rekommenderas inte för barn för andra indikationer än hypertoni.

Linatil rekommenderas inte för nyfödda eller för barn med en glomerulär filtrationshastighet på < 30 ml/min/1,73 m², eftersom inga studiedata finns tillgängliga (se avsnitt 4.2).

Graviditet och amning

En behandling med ACE-hämmare ska inte påbörjas under pågående graviditet. Om en kvinna som använder ACE-hämmare planerar att bli gravid bör hon erhålla en alternativ antihypertensiv behandling som är säker att använda även under graviditet, såvida inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses

nödvändig. När graviditet konstateras måste eventuell behandling med ACE-hämmare genast avbrytas och alternativ behandling sättas in vid behov (se avsnitten 4.3 och 4.6).

Enalapril rekommenderas inte under amning (se avsnitten 4.6 och 5.2).

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare sänker enalapril inte blodtrycket lika effektivt hos svarta patienter som hos icke-svarta, sannolikt beroende på en högre prevalens av låg reninaktivitet inom den svarta hypertensiva populationen.

Laktos

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

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

Samtidig behandling med ACE-hämmare och ett kombinationspreparat innehållande sakubitril och valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitten 4.3 och 4.4).

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

Även om kaliumhalten i serum normalt bibehålls inom gränserna för det normala kan hyperkalemi förekomma hos en del patienter som får behandling med enalapril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör iaktas också när enalapril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (ett kombinationspreparat innehållande trimetoprim och sulfametoxazol), eftersom trimetoprim är känt för att ha en kaliumsparande diuretisk effekt liknande den hos amilorid. Kombinationen av enalapril och ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad ska de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist eller hypotoni när enalaprilbehandling inleds (se avsnitt 4.4). Den blodtryckssänkande effekten kan minskas antingen genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom att öka vätske- eller saltintaget eller genom att enalaprilbehandling inleds med låga doser.

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Samtidig användning av dessa läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av enalapril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater eller vasodilatorer kan sänka blodtrycket ytterligare.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Litium

Reversibla öknings av litiumkoncentrationen i serum samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av ACE-hämmare och tiaziddiuretika kan öka litiumnivåerna ytterligare och öka risken för litiumtoxicitet. Samtidig användning av enalapril och litium rekommenderas inte, men om kombinationen anses vara nödvändig ska litiumnivåerna i serum följas noga (se avsnitt 4.4).

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotiska medel

Samtidig användning av ACE-hämmare och vissa anestetika, tricykliska antidepressiva eller antipsykotika kan förstärka den blodtryckssänkande effekten (se avsnitt 4.4).

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

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare) kan reducera effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Därför kan den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorblockerare eller ACE-hämmare försvagas vid användning NSAID inklusive selektiva COX-2-hämmare.

Samtidig användning av NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och angiotensin II-receptorblockerare eller ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium, vilket kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut njursvikt kan förekomma i sällsynta fall, framförallt hos patienter som kan ha nedsatt njurfunktion (såsom äldre och patienter som är dehydrerade, inklusive patienter som får behandling med diuretika). Därför ska kombinationen ges med försiktighet till patienter som är predisponerade för nedsatt njurfunktion. Adekvat hydrering av patienterna ska upprätthållas och tillräcklig kontroll av njurfunktionen säkerställas efter att samtidig behandling inletts och även regelbundet därefter.

Guld

Nitritoida reaktioner (med symtom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått samtidig behandling med parenteralt administrerat guld (natriumauriotalat) och någon ACE-hämmare, t.ex. enalapril.

Hämmare av komplexet mammalian target of rapamycin (mTOR)

Patienter som får samtidig behandling med mTOR-hämmare (t.ex. temsirolimus, sirolimus, everolimus) kan löpa en förhöjd risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan försvaga den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier antyder att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, perorala hypoglykemiska medel) kan ge en ökad blodsockersänkande effekt och därmed medföra en risk för hypoglykemi. Detta fenomen har observerats särskilt under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Alkohol

Alkohol förstärker den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika och betablockerare

Enalapril kan utan risk ges samtidigt med acetylsalicylsyra (vid kardiologiska doser), trombolytika och betablockerare.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av ACE-hämmare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av ACE-hämmare är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Data från epidemiologiska studier antyder att exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester ökar risken för teratogenicitet. Resultaten har inte varit entydiga, men en liten förhöjd risk kan inte uteslutas. Om en kvinna som använder ACE-hämmare planerar att bli gravid bör hon erhålla en alternativ antihypertensiv behandling som är säker att använda även under graviditet, såvida inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig.

När graviditet konstateras måste behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart och alternativ behandling sättas in vid behov.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under graviditetens andra och tredje trimester medför fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av benbildning i skallen) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3). Oligohydramnios, som antas tyda på nedsatt njurfunktion hos fostret, har förekommit hos mödrar och kan resultera i extremitetskontrakturer, kraniofaciala missbildningar och hypoplastisk lungutveckling.

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

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

Amning

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer av detta läkemedel i bröstmjolk (se avsnitt 5.2). Även om dessa koncentrationer förefaller sakna klinisk relevans rekommenderas inte användning av Linatil under amning av prematurer eller under amning de första veckorna efter förlossning, då det finns en teoretisk risk för kardiovaskulära och renala effekter och den kliniska erfarenheten är otillräcklig.

När det är fråga om äldre spädbarn kan användning av Linatil övervägas för den ammande modern om behandlingen är nödvändig för modern och barnet observeras med avseende på eventuella biverkningar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Risken för tillfällig yrsel eller trötthet ska beaktas vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i samband med användning av enalapril i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning:

Biverkningar av Linatil

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi (även aplastisk och hemolytisk)	Neutropeni, sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsuppression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
<i>Endokrina systemet</i>						Tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
<i>Metabolism och nutrition</i>			Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)			
<i>Psykiska störningar</i>		Depression	Konfusion, nervositet, insomni	Avvikande drömmar, sömnstörningar		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Svindel	Huvudvärk, synkope, förändringar i smaksinnet	Somnolens, parestesi, rotatorisk yrsel			
<i>Ögon</i>	Dimsyn					
<i>Öron och balansorgan</i>			Tinnitus			
<i>Hjärtat</i>		Bröstmärta, rytmrubbningar, angina pectoris, takykardi	Palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse*, möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos patienter i			

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			riskgrupp (se avsnitt 4.4)			
Blodkärl		Hypotoni (även ortostatisk hypotension)	Rodnad, ortostatisk hypotension	Raynauds syndrom		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Dyspné	Rinorré, halsont och heshet, bronkospasm /astma	Lunginfiltrat, rinit, allergisk alveolit/ eosinofil pneumoni		
Magtarmkanalen	Illamående	Diarré, buksmärta	Ileus, pankreatit, kräkningar, dyspepsi, förstoppning, aptitlöshet, magirritation, muntorrhet, magsår	Stomatit, aftösa sår, glossit	Intestinalt angioödem	
Lever och gallvägar				Nedsatt leverfunktion, hepatit (antigen hepatocellulär eller kolestatisk), hepatit (inklusive nekros), kolestas (inklusive ikterus)		
Hud och subkutan vävnad		Utslag, överkänslighet/angioödem: angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)	Diafores, pruritus, urtikaria, alopeci	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, pemfigus, erythrodermi		Ett symptomkomplex som kan inkludera några eller alla av följande symptom har rapporterats: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, positivt ANA-test (antinukleära

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
						antikroppar), förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet eller andra hudreaktioner kan förekomma.
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Muskelkramper			
<i>Njurar och urinvägar</i>			Renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	Oliguri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Impotens	Gynekomasti		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället:</i>	Asteni	Trötthet	Sjukdomskänsla, feber			
<i>Undersökningar</i>		Hyperkalemi, förhöjt serumkreatinin	Förhöjt blodurea, hyponatremi	Förhöjda leverenzym, förhöjt serumbilirubin		

*Frekvenserna var desamma som i placebogrupperna och jämförelsegrupperna som fick aktiv substans i kliniska studier.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Endast begränsade data är tillgängliga avseende överdosering av Linatil hos människa. De mest framträdande effekterna som hittills rapporterats vid överdosering är uttalad hypotoni, som uppkommer cirka sex timmar efter intag av tabletter, samtidigt med blockad av renin-angiotensin-systemet och stupor. Symtom på överdosering av ACE-hämmare kan inkludera cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Enalaprilatnivåer i serum på 100 och 200 gånger högre än efter normala terapeutiska doser har rapporterats efter oralt intag av 300 mg respektive 440 mg enalapril.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Linatil (enalaprilmaleat) är maleatsaltet av enalapril. Enalapril är ett derivat av två aminosyror, L-alanin och L-prolin. Angiotensinkonverterande enzym (ACE) är ett peptidyldipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till den blodtryckshöjande föreningen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Hämning av ACE leder till minskad mängd angiotensin II i plasma, vilket i sin tur leder till ökad reninaktivitet i plasma (på grund av avlägsnad negativ återkoppling på reninfrisättningen) och minskad aldosteronutsöndring.

ACE är identiskt med kininas II-enzymet. Därför kan Linatil också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent blodtryckssänkande peptid. Betydelsen av detta för de terapeutiska effekterna av Linatil är dock tills vidare okända.

Verkningsmekanism

Trots att mekanismen genom vilken Linatil sänker blodtrycket primärt antas vara hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet är Linatil antihypertensivt även hos patienter med låg reninaktivitet.

Farmakodynamisk effekt

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

Symtomatisk postural hypotoni är ovanlig. Hos vissa patienter kan flera veckors behandling krävas för att optimal blodtryckssänkning skall erhållas. Abrupt utsättning av Linatil har inte förknippats med en snabb ökning av blodtrycket.

En effektiv hämning av ACE-aktiviteten erhålls vanligtvis 2–4 timmar efter oral administrering av en dos enalapril. En begynnande blodtryckssänkande effekt ses vanligtvis efter en timme och maximal blodtryckssänkning 4–6 timmar efter intag av läkemedlet. Effektens varaktighet är dosberoende, men vid rekommenderade doser har antihypertensiva och hemodynamiska effekter visats bestå i minst 24 timmar.

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni åtföljdes blodtryckssänkningen av minskad perifert arteriellt motstånd och ökad hjärtminutvolym utan någon märkbar förändring av hjärtfrekvensen. Efter administrering av Linatil ökade blodflödet i njurarna, men den glomerulära filtrationen var oförändrad.

Inga tecken på natrium- eller vätskeretention sågs. Hos patienter med låg glomerulär filtrationshastighet före behandlingen ökade dock vanligtvis filtrationshastigheten.

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

När Linatil ges tillsammans med tiaziddiuretika är den blodtryckssänkande effekten av Linatil åtminstone additiv. Enalapril Orion kan minska eller förhindra uppkomsten av tiazidinducerad hypokalemi.

Hos patienter med hjärtsvikt som behandlades med digitalis och diuretika resulterade behandling med oralt eller injicerat Linatil i en minskning av perifert motstånd och blodtryck. Hjärtminutvolymen ökade medan hjärtfrekvensen (vanligtvis förhöjd hos patienter med hjärtsvikt) minskade. Kapillärkiltrycket i lungorna minskade också. Ansträngningstoleransen och graden av hjärtsvikt, enligt de kriterier som fastställts av NYHA (New York Heart Association), förbättrades. Dessa effekter kvarstod vid långtidsbehandling.

Hos patienter med lindrig till medelsvår hjärtsvikt fördröjde enalapril framskridandet av hjärtdilatationen och hjärthypertrofin såväl som hjärtsvikten. Detta mättes som minskade slutdiastoliska och -systoliska volymer i vänsterkammaren samt förbättrad ejektionsfraktion.

Klinisk effekt och säkerhet

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (SOLVD Prevention Trial) studerades en population med asymtomatisk vänsterkammardysfunktion (VKEF < 35 %). 4 228 patienter randomiserades till antingen placebo (n = 2 117) eller enalapril (n = 2 111). I placebogruppen konstaterades 818 fall (38,6 %) av hjärtsvikt eller död jämfört med 630 (29,8 %) i enalaprilgruppen (riskreduktion: 29 %; 95 % konfidensintervall; 21–36 %; p < 0,001). 518 patienter (24,5 %) i placebogruppen och 434 (20,6 %) i enalaprilgruppen avled eller blev inlagda på sjukhus på grund av nytillkommen eller förvärrad hjärtsvikt (riskreduktion 20 %; 95 % konfidensintervall; 9–30 %; p < 0,001).

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

Pediatrik population

Erfarenheten av användning hos hypertensiva barn > 6 år är begränsad.

I en klinisk studie med 110 hypertensiva barn i åldern 6–16 år med en kroppsvikt på ≥ 20 kg och en glomerulär filtrationshastighet på > 30 ml/min/1,73 m² fick patienter som vägde < 50 kg antingen 0,625 mg, 2,5 mg eller 20 mg enalapril per dag, och patienter som vägde > 50 kg fick antingen 1,25 mg, 5 mg eller 40 mg enalapril per dag. Behandling med enalapril en gång dagligen sänkte blodtrycket på ett dosberoende sätt. Den dosberoende blodtryckssänkande effekten var genomgående i alla subgrupper (ålder, Tannerstadium, kön, etnisk härkomst). De lägsta doserna som studerades, d.v.s. 0,625 mg och 1,25 mg, vilket motsvarar i genomsnitt 0,02 mg/kg/dygn, verkade dock inte ge en lika god blodtryckssänkande effekt hos alla patienter. Den maximala dosen som studerades var 0,58 mg/kg (upp till 40 mg) en gång om dagen. Biverkningsprofilen för barn skilde sig inte från den som setts hos vuxna patienter.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter som hade kardiovaskulär eller cerebrovaskulär eller typ 2-diabetes i anamnesen samt uppvisade tecken på målorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes och diabetesnefropati.

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

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

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska därför inte användas samtidigt av patienter med diabetesnefropati.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt enalapril absorberas snabbt, och maximal serumkoncentration uppnås inom en timme. Baserat på de mängder som uppmäts i urin är absorptionsgraden av enalapril från oralt administrerade enalapriltabletter cirka 60 %. Absorptionen av oralt administrerat Linatil påverkas inte av förekomst av mat i magtarmkanalen.

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

Distribution

Bindningsgraden till plasmaproteiner för enalaprilat överstiger inte 60 % vid terapeutiskt betydande koncentrationer.

Metabolism

Förutom hydrolyseringen till enalaprilat har inga andra signifikanta metabolismreaktioner observerats med enalapril.

Eliminering

Enalaprilat utsöndras huvudsakligen via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat, som utgör cirka 40 % av totaldosen, och oförändrat enalapril (cirka 20 %).

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med lindrig till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 40–60 ml/min) var AUC för enalaprilat vid steady state efter administrering av 5 mg/dygn cirka två gånger högre än hos patienter med normal njurfunktion. Vid svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance \leq 30 ml/min) ökade AUC cirka åtta gånger. Den effektiva halveringstiden av enalaprilat efter upprepade doser av enalaprilmaleat förlängs vid denna grad av njurfunktionsnedsättning, och tiden till steady state försenas (se avsnitt 4.2). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen genom dialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

Barn och ungdomar

I en farmakokinetisk studie med upprepade administrering deltog 40 pojkar och flickor med hypertoni i åldrarna 2 månader till \leq 16 år. Deltagarna fick enalaprilmaleat i doser om 0,07–0,14 mg/kg per dag. Det fanns inga större skillnader i farmakokinetiken för enalaprilat hos barn jämfört med tidigare insamlade data för vuxna. Dessa data tyder på att AUC ökar med stigande ålder, när resultaten ställs i relation till kroppsvikten. Men en ökning av AUC sågs dock inte när data ställdes i relation till kroppsytan. Vid steady state var den genomsnittliga effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat 14 timmar.

Amning

När 5 kvinnor gavs enalapril i enkeldoser om 20 mg postpartum var den genomsnittliga maximala koncentrationen av enalapril i bröstmjölkl 1,7 mikrog/l (intervall 0,54–5,9 mikrog/l) 4–6 timmar efter intaget av dosen. Den genomsnittliga maximala koncentrationen av enalaprilat var 1,7 mikrog/l (intervall 1,2–2,3 mikrog/l); de högsta halterna påträffades vid olika tidpunkter under en 24-timmarsperiod. Baserat på dessa data är den maximala dosen som ett spädbarn som endast ammas får cirka 0,16 % av moderns viktanpassade dos. En kvinna som hade tagit peroralt enalapril i en dos om 10 mg per dag i 11 månader uppvisade en maximal koncentration av enalapril i bröstmjölkl på 2 mikrog/l 4 timmar efter intaget av en dos och en maximal koncentration av enalaprilat på 0,75 mikrog/l cirka 9 timmar efter dosen. Den totala mängden enalapril och enalaprilat som uppmättes i bröstmjölkl under en 24-timmarsperiod var 1,44 mikrog/l respektive 0,63 mikrog/l. Fyra timmar efter en enkeldos om 5 mg till en kvinna och 10 mg till två kvinnor var koncentrationerna av enalaprilat i bröstmjölkl inte detekterbara ($<$ 0,2 mikrog/l); koncentrationerna av enalaprilat fastställdes inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxicitetsstudier tyder inte på att enalapril har några effekter på fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor, och det är inte teratogent. I en studie där honråttor gavs doser före parning och under hela dräktighetsperioden observerades en ökad incidens av dödsfall hos avkomman under amning. Denna substans passerar placenta och utsöndras i bröstmjölkl. Läkemedelsklassen ACE-hämmare är fetotoxiska (orsakar fosterskador och/eller fosterdöd) om de ges under den andra eller tredje trimestern av graviditeten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid
Povidon K30
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister. Bottenfolie (OPA/Al/PVC) och täckfolie (Al).

Förpackningsstorlek: 30 tabletter.

Polyetenförpackning och polypropenlock försedda med försegling, innehåller torkmedel.

Förpackningsstorlek: 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 11062

10 mg: 11063

20 mg: 11064

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.08.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 16.03.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.10.2021