

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linatil 2,5 mg tabletit
Linatil 5 mg tabletit
Linatil 10 mg tabletit
Linatil 20 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg enalapriilimaleaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 47,6 mg laktoosia (monohydraattina).

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

2,5 mg: Valkoinen, soikea, kupera tabletti, jossa on jakouurre. Tabletin koko: n. 4,2 mm x 8,8 mm.

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

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 sovitaan 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 kliinistä 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 yhdistelmävalmisteanneksen 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 toiminnanvajaus. 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/hypertrofinen 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 mekanisme 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 infektion merkeistä.

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 seurantaa myös tapauksissa, joissa on esiintynyt vain kielen turvotusta, mutta ei hengitysvaikeuksia, koska antihistamiini- tai kortikosteroidihoito ei ehkä ole riittävä.

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

Samanaikaisen ACE:n estäjähoidon ja pistiäismyrkkyjä vastaan annettavan siedätys-hoidon yhteydessä on harvinaisina todettu henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita. Reaktiot on voitu välttää pitämällä tauko ACE:n estäjähoidossa ennen kutakin siedätys-hoitokertaa.

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 reniinin erityksen aiheuttaman angiotensiini II:n muodostumisen. Mikäli verenpaine laskee ja sen katsotaan johtuvan tästä syystä, verenpaine voidaan korjata plasmavolyymien 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).

Renii-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 sakubtriilia 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 nisäkäskohteen (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.

Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

Enalapriilia voidaan käyttää turvallisesti asetyylisalisyylihapon (kardiologina 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 heikentynyttä munuaisten toimintaa, joka saattaa aiheuttaa raajojen jäykistymiä, kallon tai kasvojen epämuodostumia ja keuhkojen vajaakehitystä.

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Vähäisten farmakokineettisten tutkimustulosten mukaan pitoisuudet rintamaidossa ovat olleet hyvin matalat (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävätkin kliinisesti merkityksettömiltä, 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)
<i>Veri ja imukudos</i>			Anemia (myös aplastinen ja hemolyyttinen)	Neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet		
<i>Umpieritys</i>						Epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin eritys (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)			
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Masennus	Sekavuus, hermostuneisuus, unettomuus	Epänormaali 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			

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)
			verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)			
<i>Verisuonisto</i>		Hypotensio (myös ortostaattinen hypotensio)	Punastuminen, ortostaattinen hypotensio	Raynaud'n ilmiö		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä	Hengenahdistus	Rinorea, 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, yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulien, kielen,	Voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö	Erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen		On todettu oireisto, johon saattavat kuulua jotkin tai kaikki seuraavista: kuume,

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)
		äänielimen ja/tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa on raportoitu (ks. kohta 4.4)		epidermaalinen nekrolyysi, pemfigus, erythroderma		serosiitti, vaskuliitti, lihassärky/lihastulehdus, nivelsärky/niveltulehdus, positiiviset tumavastaineet, suurentunut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita ihoreaktioita saattaa esiintyä.
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskrampit			
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria	Oliguria		
Sukupuolielimet ja rinnat			Impotenssi	Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	Astenia	Väsymys	Sairaudentunne, kuume			
Tutkimukset		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.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle

taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

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 enalapriilaattipitoisuus hoitoannosten jälkeisiin tavanomaisiin pitoisuuksiin verrattuna.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologista natriumkloridiliuosta infuusiona laskimoon. Jos kehittyy hypotensio, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -hoitoa infuusiona ja/tai katekoliamiinien antamista laskimoon voidaan harkita, jos niitä on saatavilla. Mikäli lääkkeen ottamisesta on lyhyt aika, pyritään enalapriilimaleaatti poistamaan elimistöstä (esim. oksennuttamalla, mahahuuhtelulla, antamalla absorbenteja 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 enalapriilannoksesta. 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 keuhkokapillaarinen kiilapaine aleni, ja NYHA (New York Heart Association) -kriteerien mukainen rasituksen sieto parani ja sydämen vajaatoiminta lieveni. Nämä vaikutukset jatkuivat pitkäaikaishoidossa.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (SOLVD Treatment trial) tutkittiin potilaita, joilla oli oireinen systolisesta toimintahäiriöstä johtuva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio < 35 %). 2569 potilasta, jotka saivat sydämen vajaatoimintaan tavanomaista hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (n = 1284) tai enalapriilia (n = 1285). Kuolemantapauksia oli plaseboryhmässä 510 (39,7 %) ja enalapriiliryhmässä 452 (35,2 %) (riskin vähenemä 16 %, 95 % luottamusväli, 5–26 %, p < 0,0036). Kardiovaskulaarikuolemia oli plaseboryhmässä 461 ja enalapriiliryhmässä 399 (riskin vähenemä 18 %, 95 % luottamusväli, 6–28 %, p < 0,002), ja tämä johtui lähinnä siitä, että progressiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvien kuolemien määrä väheni (tapauksia plaseboryhmässä 251 ja enalapriiliryhmässä 209, riskin vähenemä 22 %, 95 % luottamusväli, 6–35 %). Potilaita kuoli tai joutui sairaalaan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi aikaisempaa vähemmän (tapauksia plaseboryhmässä 736 ja enalapriiliryhmässä 613, riskin vähenemä 26 %, 95 % luottamusväli, 18–34 %, p < 0,0001). 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-vuotiaista, 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 kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

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

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

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

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 enalapriilimaleaattiannosten jälkeen todettu enalapriilaatin tehollinen puoliintumisaika on pidentynyt ja vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika pitkittynyt (ks. kohta 4.2). Enalapriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta dialyysin avulla. Puhdistuma dialyysin avulla on 62 ml/min.

Lapset ja nuoret

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

Imetys

Kun 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 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

2,5 mg: Säilytä alle 30 °C.

5 mg, 10 mg ja 20 mg: Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2,5 mg:

Polyetyleenipakkaukset ja polypropyleenisinettisulkimet, sisällä kuivausainetta.

Pakkauskoot: 30 ja 100 tablettia.

5 mg, 10 mg ja 20 mg:

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. MYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYNTILUVAN NUMEROT

2,5 mg: 13879

5 mg: 11062

10 mg: 11063

20 mg: 11064

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2,5 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.02.2000

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.10.2011

5 mg, 10 mg ja 20 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.08.1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.03.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.06.2020