

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linatilsan 5 mg tabletti
Linatilsan 10 mg tabletti
Linatilsan 20 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg tabletit: yksi tabletti sisältää 5 mg enalapriilimaleaattia.
10 mg tabletit: yksi tabletti sisältää 10 mg enalapriilimaleaattia.
20 mg tabletit: yksi tabletti sisältää 20 mg enalapriilimaleaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Linatilsan 5 mg tabletti:
yksi tabletti sisältää 123,3 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Linatilsan 10 mg tabletti:
yksi tabletti sisältää 118,4 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Linatilsan 20 mg tabletti:
yksi tabletti sisältää 111,9 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Linatilsan 5 mg tabletti: soikea, kupera, valkoinen tabletti, jonka toisella puolella jakouurre ja merkintä ”EN 5”. Tabletin pituus: 10,9–11,5 mm.

Linatilsan 10 mg tabletti: soikea, kupera, punaruskea tabletti, jonka toisella puolella jakouurre ja merkintä ”EN 10”. Tabletin pinnassa ja sisällä tablettimassassa on valkoisia pilkkuja. Tabletin pituus: 10,9–11,5 mm.

Linatilsan 20 mg tabletti: soikea, kupera, oranssi tabletti, jonka toisella puolella jakouurre ja merkintä ”EN 20”. Tabletin pinnassa ja sisällä tablettimassassa on valkoisia pilkkuja. Tabletin pituus: 10,9–11,5 mm.

Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen puolikkaaseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

(Ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ruoka ei vaikuta enalapriilimaleaattitablettien imeytymiseen.

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

Hypertensio

Aloitusannos on 5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan hypertensio-vaikutusasteen ja potilaan tilan mukaan (ks. alla). Linatilsan otetaan kerran vuorokaudessa. Lievässä hypertensiossa suositeltu aloitusannos on 5-10 mg. Potilailla, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuus on suuri (esim. renovaskulaarinen hypertensio, suola- ja/tai nestevajaus, sydämen dekompensointi tai vaikea hypertensio), saattaa verenpaine laskea liikaa aloitusannoksen jälkeen. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan 5 mg, ja hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa.

Aikaisempi suurten diureettien käyttö saattaa aiheuttaa enalapriilimaleaattihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajasta ja muodostaa hypotensioriskin. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on korkeintaan 5 mg. Mikäli mahdollista, diureettihoito tulee keskeyttää 2-3 päivää ennen Linatilsan-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 enalapriilimaleaattitabletteja käytetään diureettien, ja mikäli aiheellista digitaalisen tai beetasalpaajien lisäksi. Potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion toimintahäiriö, enalapriilimaleaatin aloitusannos on 2,5 mg, ja se tulee antaa lääkärin huolellisen valvonnan alaisena, jotta aloitusannoksen vaikutus verenpaineeseen voidaan todeta. Mikäli enalapriilimaleaattihoito aloitetaan yhteydessä sydämen vajaatoimintapotilaalla ei ole esiintynyt oireista hypotensiota tai kun se on tehokkaasti hoidettu, annos tulee nostaa asteittain tavanomaiseen 20 mg:n ylläpitoannokseen, joka voidaan antaa kerta-annoksena tai kahteen annokseen jaettuna sen mukaan, miten potilas sietää hoitoa. Annoksen säätäminen suositellaan tehtäväksi 2-4 viikon kuluessa. Enimmäisannos on 40 mg vuorokaudessa kahteen annokseen jaettuna.

Taulukko 1: Ehdotus enalapriilimaleaattiannoksen 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 enalapriilimaleaattihoitoa 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 enalapriilimaleaattihoitoa aloittamista. Enalapriilimaleaattihoitoannoksen jälkeinen hypotensio ei tarkoita, että hypotensiota esiintyisi myös

pitkäaikaishoidossa, eikä se edellytä enalapriilimaleaattihoidon lopettamista. Myös potilaan seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Enalapriilimaleaatin annosteluvälejä tulee yleensä pidentää ja/tai annosta pienentää.

Taulukko 2: Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma ml/min	Aloitusannos mg/vrk
30<Krea Cl<80 ml/min	5 - 10 mg
10<Krea Cl≤ 30 ml/min	2,5 mg
Krea Cl≤10 ml/min	2,5 mg dialyysipäivinä*

* Ks. kohta 4.4 - Hemodialyysipotilaat.

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

Käyttö iäkkäillä potilailla

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

Pediatriset potilaat

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. Linatilsan 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 enalapriilimaleaatin käytöstä vastasyntyneille ja lapsipotilaille, joiden glomerulusfiltraatio on alle 30 ml/min/1,73 m², on vain vähän kokemusta, valmistetta ei suositella tällaisille potilaille.

Antotapa

Suun kautta

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Anamneesissa angioedeema aikaisemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Linatilsan-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. Linatilsan-hoitoa 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 hypertensiopotilailla, joilla ei ollut komplikaatioita. Oireinen hypotensio on todennäköisempää sellaisilla enalapriilimaleaattia käyttävillä hypertensiopotilailla, joilla on

diureettihoidon, suolarajoituksen, dialyysin, ripulin tai oksentelun aiheuttama hypovolemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista hypotensiota on todettu potilailla, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa ilman munuaisten vajaatoimintaa tai yhdessä sen kanssa. Sitä esiintyy todennäköisimmin vaikea-asteista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eli potilailla, jotka käyttävät suuriannoksisia loop-diureetteja, tai joilla on hyponatremia tai munuaisten toiminnanvaja. Tällaisia potilaita on tarkkailtava huolellisesti hoitoa aloitettaessa sekä aina, kun enalapriilimaleaatti- ja/tai diureettiannosta muutetaan. Samankaltainen menettely saattaa olla tarpeen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus ja joilla liiallinen verenpaineen lasku saattaisi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

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

Joillakin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden verenpaine on normaali tai alhainen, enalapriilimaleaatti saattaa alentaa systeemistä verenpainetta entisestään. Tämä on odotettu vaikutus eikä yleensä vaadi hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, enalapriilimaleaattiannoksen pienentäminen ja/tai diureetti- ja/tai enalapriilimaleaattihoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Aorta- tai mitraaliläppästennoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Enalapriilimaleaatin 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 enalapriilimaleaattihoidosta johtuva munuaisten vajaatoiminta havaitaan nopeasti ja hoidetaan asianmukaisesti, se on yleensä korjaantuva.

Veren urea- ja kreatiniiniarvot ovat suurentuneet enalapriilimaleaatin ja diureetin samanaikaisen antamisen seurauksena joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole aikaisempaa munuaissairautta.

Enalapriilimaleaattiannostuksen pienentäminen ja/tai diureetin käytön lopettaminen saattaa olla tarpeen. Tällaisissa tapauksissa potilaalla saattaa olla munuaisvaltimon ahtauma (ks. kohta 4.4, Renovaskulaarinen hypertensio).

Renovaskulaarinen hypertensio

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

Munuaisensiirto

Enalapriilimaleaatin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta. Enalapriilimaleaattihoitoa ei tämän vuoksi suositella.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjähoitoon on joskus liittynyt oireyhtymä, joka alkaa keltaisuudella tai hepatiitilla 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 aloittaa asianmukainen hoito.

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. Enalapriilimaleaattia tulee antaa erityistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on verisuonten kollageenisairaus tai jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa tai allopurinoli- tai prokainiamidihoitoa, 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 enalapriilimaleaattia annetaan tällaisille potilaille, tulee heidän valkosoluarvoja seurata määrärajojen ja kehottaa heitä ilmoittamaan kaikista infektion merkeistä.

Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on todettu ACE:n estäjiä, kuten enalapriilimaleaattia, saavilla potilailla. Angioedeemaa saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa enalapriilimaleattihoito 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, äänihuulten 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 estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteeellä ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen Linatilsan-annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Linatilsan-hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia 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.

ACE:n estäjähoitoon yhteydessä mustaihoisilla potilailla on todettu valkoihoisia potilaita yleisemmin angioedeemaa. Yleisesti ottaen mustaihoisilla potilailla on kohonnut riski angioedeemaan.

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

Anafylaktiset reaktiot Hymenoptera-siedätyshoidon aikana

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

Anafylaktiset reaktiot LDL-afereesin aikana

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

Hemodialyysipotilaat

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

Hypoglykemia

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

Yskä

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

Leikkaukset/anestesia

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

Hyperkalemia

Joillakin ACE:n estäjähoitoa, kuten enalapriilia saavilla potilailla on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista. ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilas on yli 70-vuotias tai potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan huononeminen, diabetes mellitus, samanaikaisia kliinisiä tiloja, erityisesti dehydraatio, akuutti sydämen vajaatoiminta tai metabolinen asidoosi, tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja (esim. spironolaktonia, eplerenonia, triamtereenia tai amiloridia) tai muita lääkevalmisteita, joihin liittyy seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista (esim. hepariinia, trimetopriimia, kotrimoksatsolia [eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta] tai etenkin aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolavalmisteen käyttö, varsinkin jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden huomattavaan suurenemiseen. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Jos enalapriilin ja jonkin edellä mainitun aineen samanaikainen käyttö katsotaan tarkoituksenmukaiseksi, niitä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tiheästi. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Litium

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Laktoosi

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

Natrium

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

Pediatriset potilaat

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

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

Raskaus

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

Etniset erot

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) 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).

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4). ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

ACE:n estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliumhukkaa. Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin enalapriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolavalmisteet saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta huomattavasti. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos enalapriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Enalapriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen

vuoksi suositella. Mikäli näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on aiheellista, tulee käytössä noudattaa varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Diureetit (tiatsidit tai loop-diureetit)

Aikaisempi diureettien käyttö suurina annoksina saattaa enalapriilimaleaattihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajausta tai hypotensiota (ks. kohta 4.4). Verenpainetta alentavaa vaikutusta voidaan lievittää diureettihoidon lopettamisella, lisäämällä nesteen tai suolan saantia tai aloittamalla enalapriilimaleaattihoito pienellä annoksella.

Muut verenpainelääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa enalapriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai vasodilataattorien käyttö saattaa alentaa verenpainetta edelleen.

Litium

Seerumin litiumpitoisuuksien palautuvaa suurenemista ja toksisuutta on havaittu litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä. ACE:n estäjien ja tiatsididiureettien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa litiumpitoisuutta entisestään ja lisätä litiumin toksisuusriskiä. Enalapriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta jos molempia lääkkeitä pidetään välttämättömänä, tulee seerumin litiumpitoisuutta seurata huolella (ks. kohta 4.4).

Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anesteetit/narkoottiset 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 mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) estäjät

Ei-steroidaaliset anti-inflammatoriset lääkeaineet (NSAID-lääkkeet), mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät (COX-2:n estäjät), voivat heikentää diureettien ja muiden antihypertensiivisten lääkevalmisteiden vaikutuksia. Siksi NSAID-lääkkeet, mukaan lukien COX-2:n estäjät, voivat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai ACE:n estäjien antihypertensiivistä vaikutusta.

Samanaikaisesti annettavilla tulehduskipulääkkeillä (mukaan lukien COX-2 estäjät) ja angiotensiini II -reseptorin salpaajilla tai ACE:n estäjillä saattaa olla additiivinen vaikutus seerumin kaliumin nousuun, mikä saattaa huonontaa munuaisten toimintaa. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt kuten vanhuksilla tai potilailla, joilla on nestevajausta, mukaan lukien diureettilääkitystä saavat potilaat. Siksi yhdistelmän antamisessa on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava samoin kuin munuaisten toiminnan riittävästä seurannasta samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja aika ajoin myöhemminkin.

Kulta

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

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Samanaikainen ACE:n estäjien ja diabeteslääkevalmisteiden (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).

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.

Alkoholi

Alkoholi tehostaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Asetyylisalisyylihapo, trombolyytit ja beetasalpaajat

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (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 estäjä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen 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 estäjä, 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, Linatilsan-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana, jos lapsi on keskosena syntynyt ja ensimmäisinä viikkoina synnytyksen jälkeen, sillä on olemassa teoreettinen riski kardiovaskulaarisille ja munuaisiin kohdistuville vaikutuksille eikä ole riittävästi kliinistä käyttökokemusta. Vanhempia imeväisiä rintaruokkiville äideille voidaan harkita Linatilsan-valmisteen käyttöä, jos hoito on tarpeen äidille ja jos imeväistä seurataan haittatapahtumien varalta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajoittaisen heitehuimauksen tai väsymyksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon ajoneuvoja kuljetettaessa

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia enalapriilin haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen:

Taulukko 3: Enalapriilin haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos			anemia (myös aplastinen ja hemolyyttinen)	neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet		
Umpieritys						antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			hypoglykemia (ks. kohta 4.4)			
Psyykkiset häiriöt		masennus	sekavuus, unettomuus, hermostuneisuus	epänormaalit unet, unihäiriöt		
Hermosto	heitehuimaus	päänsärky, synkopee, makuaistin muutokset	uneliaisuus, parestesia, kiertoahuimaus			
Silmät	näön hämärtyminen					
Kuulo ja tasapainoelin			korvien soiminen			
Sydän		rintakipu, rytmihäiriöt, angina	sydämen-tykytys, sydäninfarkti tai aivoverisuoni-			

		pectoris, takykardia	tapahtuma*, joka on saattanut johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)			
Verisuonisto		hypotensio (myös ortostaattinen hypotensio)	punastuminen, ortostaattinen hypotensio	Raynaud'n ilmiö		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä	hengenahdistus	rinorrea, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi/astma	keuhkoinfiltraatit, riniitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia		
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi	ripuli, vatsakipu	ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, anoreksia, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava	stomatiitti/aftahaavaumat, kielitulehdus	suolen angioedeema	
Maksa ja sappi				maksan vajaatoiminta, hepatiitti – joko hepatosellulaarinen tai kolestaattinen, hepatiitti, johon liittyy nekroosi, kolestaasi (myös keltaisuus)		
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, yliherkkyys /angioedeema: kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeema on raportoitu (ks. kohta 4.4)	voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö	erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pemfigus, erythroderma		On ilmoitettu oireistoa, johon saattavat kuulua jotkin tai kaikki seuraavista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihaskipu/lihastulehdus, nivelkipu/nivel-tulehdus, positiiviset tumavastaineet,

						suurentunut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita ihoreaktioita saattaa esiintyä.
Luusto, lihakset ja sidekudos			lihaskrampit			
Munuaiset ja virtsatiet			munuais-toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria	oliguria		
Sukupuolielimet ja rinnat			impotenssi	gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	astenia	väsymys	sairaudentunne, kuume			
Tutkimukset		hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureminen	veren ureapitoisuuden suureneminen, hyponatremia	maksaentsyymien nousu, seerumin bilirubiinin nousu		

*Ilmaantuvuudet olivat samat kuin plaseboryhmässä ja aktiivivertailuineriymässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologista natriumkloridiliuosta infuusiona laskimoon. Jos kehittyy hypotensio, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II hoitoa infuusiona ja/tai 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, Hemodialyysipotilaat). Vaikeahoitoisessa bradykardiassa tulee käyttää sydämentahdistinta. Elintoimintoja, seerumin elektolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät, ATC-koodi: C09AA02

Linatilsan (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 enalapriilimaleaatti saattaa myös estää voimakkaan verenpainetta alentavan peptidin, bradykiniinin, hajoamista. Tämän seikan osuutta enalapriilimaleaatin terapeuttisiin vaikutuksiin ei kuitenkaan toistaiseksi tunneta.

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Enalapriilimaleaatti 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 enalapriilimaleaattihoidon 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 hypertensioa sairastavilla potilailla tehdyissä hemodynaamikatutkimuksissa verenpaineen alenemiseen liittyi ääreisvaltimoiden vastuksen väheneminen ja sydämen minuuttitilavuuden lisääntyminen ilman, että syke juurikaan muuttui. Enalapriilimaleaatti 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, enalapriilimaleaatti vähensi albuminuriaa, virtsaan erittyvän IgG:n määrää ja virtsan kokonaisproteiinipitoisuutta.

Kun enalapriilimaleaattitabletteja käytetään yhdessä tiatsididiureettien kanssa, enalapriilimaleaatin verenpainetta alentava vaikutus on vähintään additiivinen. Enalapriilimaleaatti saattaa lieventää tiatsidien aiheuttamaa hypokalemiata tai kokonaan estää sen.

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

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) 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 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.

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 (=1284) tai enalapriilia (n=1285). Kuolemantapauksia oli plaseboryhmässä 510 (39,7 %) ja enalapriiliryhmässä 452 (35,2 %) (riskin vähenemä 16 %, 95 % luottamusväli, 5–26 %, p<0,0036). Kardiovaskulaarikuolemia oli plaseboryhmässä 461 ja enalapriiliryhmässä 399 (riskin vähenemä 18 %, 95 % luottamusväli, 6–28 %, p<0,002), ja tämä johtui lähinnä siitä, että progressiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvien kuolemien määrä väheni (tapauksia plaseboryhmässä 251 ja enalapriiliryhmässä 209, riskin vähenemä 22 %, 95 % luottamusväli, 6–35 %). Potilaita kuoli tai joutui sairaalaan sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi aikaisempaa vähemmän (tapauksia plaseboryhmässä 736 ja enalapriiliryhmässä 613, riskin vähenemä 26 %, 95 % luottamusväli, 18–34 %, p<0,0001). Kaikenkaikkiaan SOLVD-tutkimuksessa vasemman kammion toimintahäiriötä sairastavilla potilailla enalapriilimaleaatti vähensi sydäninfarktiriskeä 23 %, (95 % luottamusväli, 11–34 %; p<0,001) ja epästabiliasta angina pectoriksesta johtuvaa sairaalahoidon tarvetta 20 % (95 % luottamusväli, 9–29 %; p<0,001).

Pediatriset potilaat

Käytöstä on rajoitetusti kokemusta hypertensiivisillä yli 6-vuotiailla lapsipotilailla. 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 kgpainaville 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 verenpainetta yhtä tehokkaasti kaikilla potilailla. Suurin tutkittu annos oli 0,58 mg/kg/vrk (enintään 40 mg). Lapsi- ja aikuispotilaiden haittavaikutusprofiilit eivät poikenneet toisistaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu enalapriili imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden seerumissa yhden tunnin kuluessa. Virtsasta tehtyjen analyysien perusteella suun kautta annostellun enalapriilitabletin sisältämästä enalapriilista imeytyy noin 60 %. Maha-suolikanavassa oleva ruoka ei vaikuta suun kautta annostellun enalapriilin imeytymiseen.

Suun kautta annostellusta enalapriilista suuri osa hydrolysoituu imeytymisen jälkeen nopeasti enalapriilaatiksi, joka on voimakas ACE: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. Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, seerumin vakaan tilan enalapriilipitoisuudet saavutettiin 4 hoitopäivän jälkeen.

Jakautuminen

Enalapriilaatti ei sitoudu plasman proteiineihin yli 60-prosenttisesti 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 ≤ 30 ml/min) AUC kasvoi noin kahdeksankertaiseksi. Tämän asteisessa munuaisten vajaatoiminnassa toistuvien enalapriilimaleaattien 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.

Pediatriset potilaat

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 lapsilla ei poikennut suuresti aikuisilla aiemmin saaduista tuloksista. Näiden tietojen perusteella AUC näyttää suurenevan iän myötä, kun tulokset suhteutetaan ruumiin painoon nähden. Tätä suurenemista ei kuitenkaan havaittu silloin, kun tuloksia suhteutetaan kehon pinta-alaan nähden. Vakaassa tilassa enalapriilaatin kumuloitumisen keskimääräinen tehollinen puoliintumisaika oli 14 tuntia.

Imetys:

5 synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg kerta-annokset enalapriilia ja havaittiin sen keskimääräisen huippupitoisuuden rintamaidossa olevan 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 0,54 – 5,9 mikrog/l) 4-6 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen enalapriilaatin huippupitoisuus oli 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 1,2 – 2,3 mikrog/l) ja se ilmeni vaihtelevasti 24 tunnin aikana. Näistä tiedoista johtaen, pelkästään rintaruokintaa saavan lapsen saama maksimiannos olisi n. 0.16 %:a äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Naiselta joka oli käyttänyt enalapriilia suun kautta 10 mg 11 kuukauden ajan mitattiin enalapriilin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 2 mikrog/l 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen ja enalapriilaatin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 0,75 mikrog/l n. 9 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Enalapriilin ja enalapriilaatin kokonaismäärät mitattuna rintamaidosta 24 tunnin kuluessa olivat 1,44 mikrog/l ja 0,63 mikrog/l. Enalapriilaatin pitoisuudet rintamaidossa olivat mittaamattomissa (<0,2 mikrog/l) 4 tuntia kerta-annoksen 5 mg jälkeen yhdeltä naiselta ja 10 mg jälkeen kahdelta naiselta; enalapriilaatin pitoisuuksia ei mitattu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Lisäntymistoksisuustutkimusten perusteella enalapriili ei vaikuta hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskäyttäytymiseen rotilla, 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

Linatilsan 5 mg tabletti:

hydroksipropyyliselluloosa, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, natriumvetykarbonaatti ja talkki.

Linatilsan 10 mg tabletti:

laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, natriumvetykarbonaatti, punainen rautaoksidi (E172) ja talkki.

Linatilsan 20 mg tabletti:

laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, natriumvetykarbonaatti, punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172) ja talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Alumiini/OPA/alumiini/PVC- läpipainopakkaus:
3 vuotta

HDPE-purkki:

Avaamaton purkki: 2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Alumiini/OPA/alumiini/PVC- läpipainopakkaus:

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

HDPE-purkki:

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiini/OPA/alumiini/PVC- läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

[5 mg]

10, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 100X1, 300 ja 500 tabl.

[10 mg]

28, 30, 50, 98, 100, 100X1 tabl.

[20 mg]

10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 100X1 ja 500 tabl.

HDPE-purkki, jossa PP-kansi, turvasuljin ja kuivatusaine.

Pakkauskoot: 30, 100, 125 ja 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 15191
10 mg: 15192
20 mg: 15193

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.09.2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08.11.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.04.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linatilsan 5 mg tablett
Linatilsan 10 mg tablett
Linatilsan 20 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg tabletter: varje tablett innehåller 5 mg enalaprilmaleat.
10 mg tabletter: varje tablett innehåller 10 mg enalaprilmaleat.
20 mg tabletter: varje tablett innehåller 20 mg enalaprilmaleat.

Hjälpämne med känd effekt:

Linatilsan 5 mg tablett:
En tablett innehåller 123,3 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Linatilsan 10 mg tablett:
En tablett innehåller 118,4 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Linatilsan 20 mg tablett:
En tablett innehåller 111,9 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Linatilsan 5 mg tabletter: ovala, konvexa, vita tabletter med skåra på ena sidan och märkta med "EN 5", längd: 10,9–11,5 mm.

Linatilsan 10 mg tabletter: ovala, konvexa, rödbruna tabletter med skåra på ena sidan och märkta med "EN 10", och vita fläckar på ytan och inuti tablett, längd: 10,9–11,5 mm.

Linatilsan 20 mg tabletter: ovala, konvexa, orangefärgade tabletter med skåra på ena sida och märkta med "EN 20", och vita fläckar på ytan och inuti tablett, längd: 10,9–11,5 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora halvor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

(Se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Absorptionen av enalaprilmaleat tabletter påverkas inte av föda.

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

Hypertoni

Den initiala dosen är 5 mg till maximalt 20 mg, beroende på graden av hypertoni och patientens tillstånd (se nedan). Linatilsan ges en gång dagligen. Vid mild hypertoni, är den rekommenderade startdosen 5 mg till 10 mg. Patienter med ett starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (t.ex. renovaskulär hypertoni, saltfattiga och/eller uttorkade, hjärtinkompensation eller allvarlig hypertoni) kan få ett kraftigt blodtrycksfall efter den initiala dosen. En startdos om 5 mg eller lägre rekommenderas till sådana patienter och inledning av behandlingen bör ske under medicinsk övervakning.

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

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

Hjärtsvikt/icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion

Vid behandling av symptomgivande hjärtsvikt används enalaprilmaleat tillsammans med diuretika och då det är lämpligt, digitalis eller betablockerare. Startdosen för enalaprilmaleat hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt eller icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion är 2,5 mg och bör ges under noggrann medicinsk övervakning för att utvärdera den initiala effekten på blodtrycket. Vid avsaknad eller efter effektiv behandling av symptomatisk hypotoni efter inledande behandling med enalaprilmaleat vid hjärtsvikt, bör dosen gradvis ökas till den vanliga underhållsdosen 20 mg, given som en enkel dos eller två uppdelade doser beroende på patientens tolerans. Denna dositering rekommenderas att utföras under en period om 2 till 4 veckor. Den maximala dosen är 40 mg dagligen givet i två uppdelade doser.

Tabell 1: Föreslagen dositering av enalaprilmaleat hos patienter med hjärtsvikt/icke-symptomgivande vänsterkammardysfunktion

Vecka	Dos mg/dag
Vecka 1	Dag 1 till 3: 2,5 mg/dag* i en enkeldos Dag 4 till 7: 5 mg/dag i två uppdelade doser
Vecka 2	10 mg/dag i en enkeldos eller två uppdelade doser
Vecka 3 och 4	20 mg/dag i en enkeldos eller två uppdelade doser

*Särskild försiktighet bör iakttas hos patienter med nedsatt njurfunktion eller som samtidigt behandlas med diuretika (Se avsnitt 4.4).

Blodtryck och njurfunktion bör monitoreras noggrant före och efter behandling med enalaprilmaleat inleds (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 enalaprilmaleat inleds. Uppkomsten av hypotoni efter den initiala dosen av enalaprilmaleat betyder inte att hypotoni återkommer vid kronisk terapi med enalaprilmaleat och utesluter inte fortsatt användning av läkemedlet. Serumkalium och njurfunktion bör också monitoreras.

Dosering vid nedsatt njurfunktion

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

Tabell 2: Dosering vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (KrCL) ml/min	Startdos mg/dag
30<KrCL<80 ml/min	5–10 mg
10<KrCL≤30 ml/min	2,5 mg
KrCL≤10 ml/min	2,5 mg på dialysdagar*

*Se avsnitt 4.4 – Hemodialyspatienter

Enalaprilat är dialyserbart. Dosering på dagar utan dialys bör anpassas beroende på blodtryckssvaret.

Användning hos äldre

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

Pediatrisk population

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

Enalaprilmaleat rekommenderas inte till neonater och barn med glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m², eftersom inga data finns tillgängliga.

Administrationsätt

Intas via munnen

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Anamnes på angioödem vid tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Enalapril Sandoz och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig behandling med sakubitri/valsartan. Behandling med Linatilsan +får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitri/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Symptomatisk hypotoni

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får enalaprilmaleat, är det mer troligt att symptomatisk hypotoni uppkommer om patienten har blivit uttorkad, t ex av diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan koppling till nedsatt njurfunktion, har symptomatisk hypotoni observerats. Detta uppstår troligast hos patienter med mer allvarliga former av hjärtsvikt, som visar sig i användningen av höga doser av loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandling inledas under medicinsk övervakning och patienten bör följas noggrant när dosen av enalaprilmaleat och/eller diuretika ändras. Liknande överväganden kan gälla patienter med ischemisk hjärt- eller cerebrovaskulär sjukdom hos vilka ett stort blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

Om hypotoni uppkommer, bör patienter placeras i liggande läge och om nödvändigt, få en intravenös infusion av vanlig natriumkloridlösning. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för fortsatt dosering, som vanligtvis kan ges utan problem när blodtrycket har höjts efter volymökning. Hos vissa patienter med hjärtsvikt som har normalt eller lågt blodtryck, kan ytterligare sänkning av systemiskt blodtryck ske med enalaprilmaleat. Denna effekt är förutsedd och är vanligtvis inte skäl till att upphöra med behandling. Om hypotonin blir symptomatisk, kan en dosreduktion och/eller utsättning av diuretika och/eller enalaprilmaleat vara nödvändig.

Aorta- eller mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati

Som med alla kärllidgande läkemedel, bör ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med hinder i klaffarna och utflödestrakten från vänsterkammaren, samt undvikas vid kardiogen chock och hemodynamiskt avsevärda hinder.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bör den initiala dosen av enalaprilmaleat anpassas till patientens kreatininclearance (se avsnitt 4.2) och sedan som en funktion av patientens svar på behandling. Rutinmässig kontroll av kalium och kreatinin är en del av den normala medicinska behandlingen av dessa patienter.

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

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar tidigare njursjukdom, har utvecklat ökning av blodurea och serumkreatinin när enalaprilmaleat har getts samtidigt med ett diuretikum. Dosminskning av enalaprilmaleat och/eller utsättning av diuretikumet kan vara nödvändig. Denna situation bör visa en möjlig bakomliggande njurartärstenos (se avsnitt 4.4, Renovaskulär hypertoni).

Renovaskulär hypertoni

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

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av enalaprilmaleat hos nyligen njurtransplanterade patienter. Behandling med enalaprilmaleat rekommenderas därför inte.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot eller hepatit och vidare till fulminant hepatisk nekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller starkt förhöjda leverenzymmer bör avsluta behandling med ACE-hämmare och få lämplig medicinsk uppföljning.

Neutropeni/agranulocytos

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

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansiktet, extremiteter, läppar, tunga, stämbanden och/eller struphuvudet har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive enalaprilmaleat. Detta kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall, bör enalaprilmaleat genast sättas ut och lämplig övervakning bör inledas för att försäkra sig om fullständig tillbakagång av symptom innan patienten skrivs ut. Även för patienter utan andnöd och där svullnaden är begränsad till tungan, kan förlängd observationsperiod behövas, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall på grund av angioödem som involverar struphuvudet eller tungan rapporterats. Det är troligt att patienter hos vilka tungan, stämbanden eller struphuvudet involveras får luftvägsobstruktion, speciellt om de tidigare genomgått luftvägskirurgi. När tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade, finns risk för luftvägshinder. Adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning (1 mg/ml, 0,3 till 0,5 ml) och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten skall genast vidtas.

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

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t ex svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

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

Patienter med angioödem i anamnesen ej relaterat till ACE-hämmarterapi kan ha en högre risk för angioödem vid användning av en ACE-hämmare (se också avsnitt 4.3).

Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering med gift från steklar

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

Anafylaktiska reaktioner vid LDL-aferes

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

Hemodialyspatienter

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

Hypoglykemi

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

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter utsatt terapi. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som del av differentialdiagnosen vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större kirurgi eller vid anestesi med medel som ger hypotoni, blockerar enalapril angiotensin II-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism kan den korrigeras genom volymexpansion.

Hyperkalemi

Ökningar av serumkalium har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med njurinsufficiens, nedsatt njurfunktion, äldre över 70 år, diabetes mellitus, interkurrenta tillstånd, speciellt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), eller de patienter som tar andra läkemedel som associeras med ökning av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Användning av kaliumsupplement, kaliumsparande diuretika eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan leda till en påtaglig ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga och ibland fatala arytmier. Om det har konstaterats att enalapril kan användas samtidigt med något av de ovannämnda ämnena ska dessa användas med försiktighet och serumkaliumhalten ska kontrolleras regelbundet. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptor-blockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

Litium

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

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

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

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

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".

Pediatrik population

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

Enalaprilmaleat rekommenderas inte till nyfödda och till barnpatienter med en glomerulär filtrationshastighet $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, eftersom data inte finns tillgängligt (se avsnitt 4.2).

Graviditet

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

Etniska skillnader

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (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-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 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).

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

ACE-hämmare minskar diuretika-inducerad kaliumförlust. Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med enalapril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iaktas när enalapril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av enalapril med ovannämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad bör de användas med försiktighet och regelbunden kontroll av serumkalium (se avsnitt 4.4).

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

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

Andra blodtryckssänkande medel

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

Litium

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

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Samtidig användning av vissa anestetiska läkemedel, tricykliska antidepressiva och antipsykotika med ACE-hämmare kan ge ytterligare minskning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

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

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare kan minska effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedelsprodukter. Därför kan det hända att den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorblockeraren eller ACE-hämmarna kan försvagas av NSAID inklusive selektiva COX-2 hämmare.

Samtidig administration av NSAID (inklusive COX-2 hämmare) och angiotensin II-receptorblockerare eller ACE-hämmare ger en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut njursvikt kan förekomma i sällsynta fall, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion (såsom äldre och patienter med minskad blodvolym, inklusive patienter med diuretika behandling). Därför ska denna kombination ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Guld

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

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

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

Ciklosporin

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

Heparin

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

Alkohol

Alkohol förbättrar den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika och β -blockerare

Enalapril kan administreras säkert samtidigt med acetylsalicylsyra (vid kardiologiska doser), trombolytika och β -blockerare.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts bland vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas.

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

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

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i modersmjölk (se avsnitt 5.2). Trots att dessa koncentrationer förefaller vara kliniskt irrelevanta, rekommenderas inte användning av Linatilsan vid amning av prematura barn eller under de närmsta veckorna efter förlossningen, på grund av möjlig risk för kardiovaskulära och renala effekter samt bristande klinisk erfarenhet. I fall med äldre spädbarn kan användning av Linatilsan hos en ammande moder övervägas om behandlingen är nödvändig för modern och barnet följs upp med avseende på biverkningar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Följande oönskade biverkningar har rapporterats för enalapril i kliniska studier och utifrån erfarenheter efter att produkten har godkänts:

Tabell 3: Önskade effekter av enalapril

Organ-system	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymf-systemet			anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni,		

Organ-system	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				agranulocytos, benmärgsdepression, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
Endokrina systemet						tillstånd med inadekvat insöndring av anti-diuretiskt hormon (SIADH)
Metabolism och nutrition			hypoglykemi (se avsnitt 4.4).			
Psykiska störningar		depression	förvirring, insomni, nervositet	drömstörningar, sömnstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel	huvudvärk, svimning, smakförändring	somnolens, parestesi, vertigo			
Ögon	dimsyn					
Öron och balansorgan			tinnitus			
Hjärtat		bröstmärta, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi	palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse*, eventuellt sekundärt till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)			

Organ-system	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodkärl		hypotoni (inklusive ortostatisk hypotoni)	rodnad, ortostatisk hypotoni	Raynauds fenomen		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	hosta	dyspné	rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma	lunginfiltrat, rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni		
Magtarmkanalen	illamående	diarré, magsmärta	ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår	stomatit/aftösa sår, glossit	intestinalt angioödem	
Lever och gallvägar				leversvikt, hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, hepatit inklusive nekros, kolestas (inklusive gulsot)		
Hud och subkutan vävnad		utslag, överkänslighet/angioödem : angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband 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 har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symptom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/

Organ-system	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
						artrit, förhöjda ANA-titrar, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet och andra dermatologiska yttringar kan förekomma.
Muskuloskeletala systemet och bindväv			muskelkramp er			
Njurar och urinvägar			renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	oliguri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			impotens	gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	asteni	trötthet	sjukdomskänsla, feber			
Undersökningar		hyperkalemi, ökningar av serumkreatinin	ökningar av blodurea, hyponatremi	förhöjda lever- enzymer, förhöjt serum- bilirubin		

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensinreceptorhämmare. ATC-kod: C09AA02.

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

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

Verkningsmekanism

Trots att mekanismen genom vilken enalaprilmaleat sänker blodtrycket antas primärt vara hämmning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet är enalaprilmaleat antihypertensivt även hos patienter med lågreninhypertoni.

Farmakodynamisk effekt

Administrering av enalaprilmaleat till patienter med hypertoni resulterar i en sänkning av både liggande och stående blodtryck utan en signifikant ökning av hjärtfrekvensen.

Symptomatisk postural hypotoni är ovanlig. Hos vissa patienter kan optimal blodtryckssänkning kräva flera veckors terapi. Abrupt utsättning av enalaprilmaleat har inte förknippats med en snabb ökning av blodtrycket.

Effektiv hämning av ACE-aktivitet uppkommer vanligtvis 2 till 4 timmar efter oral administrering av enalapril. Antihypertensiv aktivitet sågs vanligtvis vid en timme och den största minskningen av blodtrycket uppnåddes 4 till 6 timmar efter administrering. Effektens varaktighet är dosberoende, men vid rekommenderade doser har antihypertensiva och hemodynamiska effekter visats bestå under minst 24 timmar.

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni, följdes blodtryckssänkningen av minskat perifert arteriellt motstånd med en ökning i hjärtminutvolym och en liten eller ingen förändring av hjärtfrekvensen. Efter administrering av enalaprilmaleat ökade blodflödet i njurarna, men glomerulär filtrationshastighet var oförändrad. Det fanns inga tecken på natrium- eller vattenretention. Hos patienter med låga glomerulära filtrationshastigheter före behandlingen ökade dock vanligtvis hastigheterna.

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

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

Hos patienter med hjärtsvikt som behandlades med digitalis och diuretika förknippades behandling med oral eller parenteralt enalaprilmaleat med minskningar av perifert motstånd och blodtryck. Hjärtminutvolymen ökade medan hjärtfrekvensen (vanligtvis förhöjd hos patienter med hjärtsvikt) minskade. Kapillärtryck i lungorna minskade också. Ansträngningstoleransen och graden av hjärtsvikt, såsom uppmätt enligt New York Heart Association-kriterier, förbättrades. Dessa effekter kvarstod vid kronisk behandling.

Hos patienter med mild till måttlig hjärtsvikt försenade enalapril progressen av hjärtförstoring och hjärtsvikt, visat genom minskade slutdiastoliska och systoliska volymer i vänsterkammaren och förbättrad ejektionsfraktion.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

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

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

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-

gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Klinisk effekt och säkerhet

En multicenter, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie (SOLVD Prevention Trial) undersökte en population med icke-symptomatisk vänsterkammardysfunktion (VKEF<35 %). 4228 patienter randomiserades till antingen placebo (n=2117) eller enalapril (n=2111). I placebogruppen hade 818 patienter hjärtsvikt eller dog (38,6 %) jämfört med 630 i enalaprilgruppen (29,8 %) (riskreduktion: 29 %; 95 % konfidensintervall; 21–36 %; p<0,001). 518 patienter i placebogruppen (24,5 %) och 434 i enalaprilgruppen (20,6 %) dog eller blev inlagda på sjukhus för nytillkommen eller förvärrad hjärtsvikt (riskreduktion 20 %; 95 % konfidensintervall; 9–30 %; p<0,001).

En multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (SOLVD Treatment Trial) undersökte en population med symptomatisk kronisk hjärtsvikt pga. systolisk dysfunktion (VKEF<35 %). 2569 patienter som fick standardbehandling för hjärtsvikt randomiserades till antingen placebo (n=1284) eller enalapril (n=1285). I placebogruppen dog 510 patienter (39,7 %) jämfört med 452 i enalaprilgruppen (35,2 %) (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 pga. en minskning av dödsfall pga. avancerad hjärtsvikt (251 i placebogruppen mot 209 i enalaprilgruppen, riskreduktion 22 %, 95 % konfidensintervall 6–35 %). Färre patienter dog eller blev inlagda på sjukhus för förvärrad hjärtsvikt (736 i placebogruppen och 613 i enalaprilgruppen; riskreduktion 26 %; 95 % konfidensintervall 18–34 %; p<0,0001). Överlag i SOLVD-studien minskade enalaprilmaleat risken för hjärtinfarkt med 23 % (95 % konfidensintervall 11–34 %; p<0,001) och minskade risken för sjukhusinläggning pga. instabil angina pectoris med 20 % (95 % konfidensintervall 9–29 %; p<0,001) hos patienter med vänsterkammardysfunktion.

Pediatrisk population

Erfarenheten av användning hos hypertensiva barn >6 år är begränsad. I en klinisk studie med 110 hypertensiva barn 6 till 16 år gamla med en kroppsvikt ≥ 20 kg och en glomerulär filtrationshastighet >30 ml/min/1,73 m², fick patienter som vägde <50 kg antingen 0,625, 2,5 eller 20 mg enalapril dagligen och patienter som vägde ≥ 50 kg fick antingen 1,25, 5 eller 40 mg enalapril dagligen. Behandling med enalapril en gång dagligen sänkte dalvärdesblodtrycket på ett dosberoende sätt. Den dosberoende antihypertensiva effekten av enalapril var genomgående i alla subgrupper (ålder, Tannerstadium, kön, etnisk härkomst). De lägsta doserna som studerades, 0,625 mg och 1,25 mg, vilket motsvarar i genomsnitt 0,02 mg/kg en gång dagligen, verkade dock inte ge stabil antihypertensiv effekt. Den maximala dosen som studerades var 0,58 mg/kg (upp till 40 mg) en gång dagligen. Biverkningsprofilen för barnpatienter var inte annorlunda från den som setts hos vuxna patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt enalapril absorberas snabbt, med högsta serumkoncentration av enalapril inom en timme. Baserat på återvunnen mängd i urin är absorptionsgraden av enalapril från orala enalapril tablett cirka 60 %. Absorptionen av peroralt enalaprilmaleat påverkas inte av förekomsten av mat i mag-tarmkanalen.

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

Distribution

Över koncentrationsområdet som är terapeutiskt relevant överstiger inte bindningsgraden av enalaprilat till humana plasmaproteiner 60 %.

Metabolism

Förutom omvandlingen till enalaprilat finns inga belägg för en signifikant metabolism av enalapril.

Eliminering

Enalaprilat utsöndras primärt renalt. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat, som svarar cirka 40 % av dosen och intakt enalapril (cirka 20 %).

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med njurinsufficiens. Hos patienter med mild till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 40–60 ml/min) var AUC för enalaprilat vid steady state cirka två gånger högre än hos patienter med normal njurfunktion efter administrering av 5 mg en gång dagligen. Vid allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) ökade AUC cirka åtta gånger. Den effektiva halveringstiden efter multipla doser av enalaprilmaleat förlängs vid denna nivå av njurinsufficiens och tiden till steady state försenas (se avsnitt 4.2). Enalaprilat kan avlägsnas från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

Pediatrisk population

En farmakokinetisk studie med multipla doser utfördes på 40 hypertensiva manliga och kvinnliga barn i åldrarna 2 månader till ≤ 16 år efter daglig peroral administrering av 0,07 till 0,14 mg/kg enalaprilmaleat. Det fanns inga större skillnader i farmakokinetiken för enalaprilat hos barn jämfört med historiska data för vuxna. Data antyder en ökning av AUC (normaliserad till dos per kroppsvikt) med ökande ålder, men en ökning av AUC ses dock inte när data normaliseras enligt kroppsyta. Vid steady state var den genomsnittliga effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat 14 timmar.

Amning

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar ingen speciell risk för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade doser, genotoxicitet och karcinogenicitet. Reproduktiva toxicitetsstudier antyder att enalapril inte har någon effekt på fertilitet och reproduktiv kapacitet hos råttor och är inte teratogent. I en studie där honråttor doserades innan parning och under havandeskapet förekom en ökad incidens av dödsfall hos råttvalpar under amning. Substansen har visats passera placenta och utsöndras i mjölk. ACE-hämmare, som en klass, har visats vara fosterskadande (orsakar skada och/eller död hos fostret) när de ges under den andra eller tredje trimestern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Linatilsan 5 mg tablett:

Hydroxipropylcellulosa, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, natriumvätekarbonat och talk.

Linatilsan 10 mg tablett:

Laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, natriumvätekarbonat, röd järnoxid (E172) och talk.

Linatilsan 20 mg tablett:

Laktosmonohydrat, magnesiumstearat, majsstärkelse, natriumvätekarbonat, röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172) och talk.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Aluminium//OPA/Aluminium/PVC-bliester:

3 år

HDPE-burk:

Oöppnad burk: 2 år.

Hållbarhet vid användning efter öppnandet: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Aluminium//OPA/Aluminium/PVC-bliester:

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

HDPE-burk:

Förvaras vid högst 30 °C.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium//OPA/aluminium/PVC-bliesterförpackningar.

Förpackningsstorlekar:

[5 mg]

10, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 100X1, 300 och 500 tabl.

[10 mg]

28, 30, 50, 98, 100, 100X1 tabl.

[20 mg]

10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 100X1 och 500 tabl.

HDPE-burk, PP-lock med försegling och torkmedel:

Förpackningsstorlekar: 30, 100, 125 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl

Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 15191

10 mg: 15192

20 mg: 15193

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.09.2000

Datum för den senaste förnyelsen: 08.11.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.04.2023