

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Renitec comp tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
yksi tabletti sisältää 141 mg laktoosimonohydraattia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Tabletti on keltainen, pyöreä, aaltoreunainen, toisella puolella merkintä MSD 718 ja toisella puolella jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Renitec comp on tarkoitettu hypertension hoitoon potilailla, joilla yhdistelmähoito on tarkoituksenmukainen.

Valmistetta tulisi käyttää vain tapauksissa, joissa monoterapia jommalla kummalla lääkeaineella ei ole osoittautunut riittäväksi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio. Tavallinen annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annos voidaan nostaa kahteen tablettiin kerran vuorokaudessa.

Aikaisempi diureettihoido. Symptomaattista hypotensiota voi esiintyä ensimmäisen Renitec comp -annoksen jälkeen. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on diureettihoidosta johtuva hypovolemia tai hyponatremia. Diureettihoido tulisi keskeyttää 2-3 päivää ennen Renitec comp -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.5).

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa. Tiatsidit eivät ehkä ole sopivia diureetteja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, ja ne ovat tehottomia, jos kreatiniinipuhdistuma on 0,5 ml/s tai alhaisempi (keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta).

Potilaiden, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 0,5 ml/s, mutta alle 1,33 ml/s, pitäisi käyttää Renitec comp -valmistetta vasta yhdistelmävalmisteen eri lääkeainekomponenttien annostitrausten jälkeen.

Yksin käytetyn enalapriilimaleaatin suositeltu aloitusannos lievässä munuaisten vajaatoiminnassa on 5-10 mg.

Pediatriset potilaat. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole osoitettu.

Iäkkäät potilaat. Kliinisissä tutkimuksissa enalapriilin ja hydroklooritiatsidin teho ja siedettävyys yhdessä annettuina oli iäkkäillä hypertensiopotilailla sama kuin nuoremmillakin potilailla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin muulle ACE:n estäjälle
- Vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min)
- Anuria
- Anamneesissa angioneuroottinen edeema aikaisemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Yliherkkyys sulfonamidijohdannaisille
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vakava maksan vajaatoiminta
- Renitec comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitriliin ja valsartaanin yhdistelmän kanssa. Renitec comp -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin sakubitriliin ja valsartaanin yhdistelmän viimeisen annoksen ottamisesta on kulunut 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi

Hypotensio ja elektrolyytti/nestetasapainon häiriöt

Oireista hypotensiota on todettu harvoin ei-komplisoiduilla hypertensiopotilailla. Oireinen hypotensio on todennäköisempää sellaisilla Renitec comp -valmistetta käyttävillä hypertensiopotilailla, joilla on diureettihoidon, suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama hypovolemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Näillä potilailla seerumin elektrolyyttipitoisuutta tulee seurata säännöllisesti sopivin väliajoin. Erityistä huomiota tulee kiinnittää potilaisiin, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus, koska heillä liiallinen verenpaineen lasku saattaisi aiheuttaa sydäninfarktтин tai aivohalvauksen. Oireista hypotensiota on havaittu hypertensiivisillä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla voi lisäksi olla munuaisten vajaatoiminta.

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Veren urea- ja kreatiniiniarvot ovat suurentuneet enalapriilin ja diureetin samanaikaisen antamisen seurauksena joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole aikaisempaa munuaissairautta (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Munuaisten vajaatoiminta; Hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta).

Renitec comp -hoito pitäisi tällöin lopettaa. Tällaisissa tapauksissa potilaalla saattaa olla munuaisvaltimon ahtauma (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Renovaskulaarinen hypertensio).

Hyperkalemia

Enalapriilin ja matala-annoksen diureetin yhdistelmää käytettäessä ei voida poissulkea hyperkalemian mahdollisuutta (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti, Hyperkalemia).

Litium

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

Laktoosi

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

Natrium

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

Enalapriilimaleaatti

Aorttastenoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Renovaskulaarinen hypertensio

ACE:n estäjät saattavat suurentaa hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan vaaraa potilailla, joilla on kummankin munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma. Munuaisten toiminta saattaa heikentyä ilman että seerumin kreatiinipitoisuudessa havaitaan merkittävää muutosta. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa lääkärin huolellisessa valvonnassa ja munuaisten toimintaa tulee seurata.

Munuaisensiirto

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

Hemodialyysipotilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Neutropenia/agranulosytoosi

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

Hyperkalemia

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, sillä ne estävät aldosteronin vapautumista. Vaikutus ei yleensä ole merkittävä potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja/tai potilailla, jotka käyttävät kaliumlisää (mukaan lukien suolavalmistet), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmää) ja erityisesti aldosteroniantagonisteja tai angiotensiinireseptorin salpaajia, voi kuitenkin ilmetä hyperkalemiaa. Kaliumia säästäviä diureetteja ja angiotensiinireseptorin salpaajia on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät ACE:n estäjiä, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa on seurattava (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaat

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

Yliherkkyys/angioedeema

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

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

ACE:n estäjähoitoon yhteydessä mustaihoisilla potilailla on todettu muita potilaita yleisemmin angioedeemaa verrattuna valkoisoihin. Yleisesti näyttäisi siltä, että mustaihoisilla angioedeeman riski on suurentunut.

Potilailla, joilla on aikaisemmin ollut ACE:n estäjähoitoon liittymätöntä angioedeemaa, saattaa olla

tavanomaista suurempi angioedeeman vaara ACE:n estäjähoidon aikana (ks. kohta 4.3).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeemariskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmällä ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen Renitec comp -annoksen ottamisesta on kulunut 36 tuntia. Renitec comp -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmän viimeisen annoksen ottamisesta on kulunut 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:in estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) tai vildagliptiinin kanssa saattaa suurentaa angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turvotus, johon voi liittyä hengitystoiminnan heikkenemistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Varovaisuutta on noudatettava, kun ACE:n estäjää jo käyttävälle potilaalle aloitetaan hoito rasekadotriililla, mTOR:in estäjällä (esim. sirolimuusilla, everolimuusilla, temsirolimuusilla) tai vildagliptiinilla.

Anafylaktiset reaktiot Hymenoptera-siedätys-hoidon aikana

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

Anafylaktiset reaktiot LDL-afereesin aikana

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

Yskä

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

Leikkaukset/anestesia

Enalapriili estää angiotensiini II:n muodostumista ja heikentää siten kompensatorista reniini-angiotensiinijärjestelmän aktiivisuutta suurten leikkausten yhteydessä tai käytettäessä verenpainetta alentavia anestesia-aineita. Mikäli verenpaine laskee ja sen katsotaan johtuvan tästä syystä, verenpaine voidaan korjata plasmavolyymin lisäyksellä (ks. kohta 4.5).

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa 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.

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

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

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin

valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

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

Hydroklooritiatsidi

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

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

Tiatsididiureettihoidon yhteydessä voi esiintyä veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousua. 12,5 mg:n hydroklooritiatsidiannoksella on kuitenkin todettu hyvin pieni vaikutus tai ei lainkaan vaikutusta. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa 6 mg:n hydroklooritiatsidiannoksella ei raportoitu kliinisesti merkittävää vaikutusta glukoosi-, kolesteroli-, triglyseridi-, natrium-, magnesium- tai kaliumpitoisuuteen.

Joillekin potilaille tiatsidihoito saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa ja/tai kihdin. Hyperurikeeminen vaikutus näyttää olevan annoksesta riippuva, eikä se ole kliinisesti merkitsevä Renitec plus -valmisteen sisältämällä 6 mg:n annoksella. Lisäksi enalapriili voi lisätä virtsan virtsahappopitoisuutta ja heikentää siten hydroklooritiatsidin hyperurikeemista vaikutusta.

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

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

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

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

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

keskeytettävä ennen lisäkilpirauhastoimintakokeita.

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

Silmät

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma: Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusioon ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu näöntarkkuuden äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, joka tyypillisesti alkaa tuntien tai viikkojen kuluessa lääkkeen käytön aloittamisesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma saattaa johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijainen hoito on lääkkeen käytön keskeyttäminen mahdollisimman nopeasti. Nopeaa lääkkeellistä tai leikkauksellista hoitoa saatetaan joutua harkitsemaan, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Riskitekijöitä akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymiselle saattavat olla sulfonamidi- tai penisilliiniallergiat.

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Renitec compin käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Dopingtesti

Valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

Yliherkkyys

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi

Muut verenpainelääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa enalapriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen 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.

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

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

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

Tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien COX-2-estäjien) ja ACE:n estäjien samanaikaisella käytöllä on additiivinen vaikutus seerumin kaliumpitoisuuden nousuun ja munuaisten toiminnan heikentymiseen. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti palautuvia. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on vaarantunut (kuten iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla on nestevajausta, mukaan lukien diureettilääkitystä saavat potilaat).

Enalapriilimaleaatti

Angioedeeman riskiä suurentavat lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista, sillä se suurentaa angioedeeman riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:in estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) ja vildagliptiinin kanssa saattaa suurentaa angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.4).

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai muut seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavat lääkevalmisteet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy yleensä normaalirajoissa, joillakin Renitec comp -hoitoa saavilla potilailla saattaa ilmetä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolavalmisteet saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta huomattavasti. Varovaisuutta on noudatettava myös, kun Renitec comp -valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden seerumin kaliumpitoisuutta suurentavien lääkeaineiden, kuten trimetopriimin tai kotrimoksatsolin (trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmä) kanssa, sillä trimetopriimin tiedetään toimivan kaliumia säästävänä diureettina amiloridin tapaan. Näin ollen Renitec comp -valmisteen käyttöä samanaikaisesti yllä mainittujen lääkeaineiden kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, käytössä on noudatettava varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tiheästi.

Siklosporiini

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisen käytön aikana saattaa ilmetä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisen käytön aikana saattaa ilmetä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Diureetit (tiatsidit tai loop-diureetit)

Aikaisempi diureettien käyttö suurina annoksina saattaa enalapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajausta tai hypotensiota (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Verenpainetta alentavaa vaikutusta voidaan lievittää diureettihoidon lopettamisella tai lisäämällä nesteen tai suolan saantia.

Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anesteetit

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

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Samanaikainen ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinit, suun kautta otettavat verensokeripitoisuutta alentavat lääkkeet) käyttö näyttäisi epidemiologisten tutkimusten perusteella lisäävän verensokeripitoisuutta alentavaa vaikutusta ja muodostaa siten hypoglykemiariskin. Tätä ilmiötä on havaittu etenkin ensimmäisten tämän yhdistelmän käyttöviikkojen aikana ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Alkoholi

Alkoholi tehostaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

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

Kultavalmisteet

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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).

Hydroklooritiatsidi

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit

Tiatsidit voivat lisätä herkkyyttä tubokurariinille.

Alkoholi, barbituraatit tai euforisoivat analgeetit

Ortostaattinen hypotensio saattaa voimistua (ks. kohta 4.5).

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat valmisteet ja insuliini)

Diabeteslääkkeen annosta voi olla tarvetta muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Resiinit kolestyramiini ja kolestipoli

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

QT-ajan pidentyminen (esim. kinidiini, prokaiiniamidi, amiodaroni, sotaloli)

Kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointes -takykardia) riskin suureneminen.

Digitalisglykosidit

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

Kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH)

Voimakas elektrolyyttikato, erityisesti hypokalemia.

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

Hydroklooritiatsidi voi lisätä kalium- ja/tai magnesiumvajetta.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini)

Pressoriamiinien vaikutus voi heikentyä .

Solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit voivat pienentää sytotoksisten aineiden erittymistä munuaisten kautta ja lisätä niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjät:

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4).

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n 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 aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa)(ks. kohta 5.3). Äideillä on ilmennyt lapsiveden vähäisyyttä, jonka oletetaan kuvaavan sikiön heikentyneitä munuaisten toimintaa, joka saattaa aiheuttaa raajojen jäykistymiä, kallon tai kasvojen epämuodostumia ja keuhkojen vajaakehitystä.

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

4.4).

Hydroklooritiatsidi:

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen, aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan.

Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriötä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Enalapriili:

Vähäisten farmakokineettisten tutkimustulosten mukaan pitoisuudet rintamaidossa ovat olleet hyvin matalat (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävätkin kliinisesti merkityksettömiltä, Renitec comp -valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana, jos lapsi on syntynyt ennenaikaisena, eikä imetyksen aikana ensimmäisinä viikkoina synnytyksen jälkeen, koska on olemassa teoreettinen riski kardiovaskulaarisille ja munuaisiin kohdistuville vaikutuksille ja koska ei ole riittävästi kliinistä käyttökokeesta. Vanhempia imeväisiä rintaruokkiville äideille voidaan harkita Renitec comp -valmisteen käyttöä, jos hoito on tarpeen äidille ja jos imeväistä seurataan haittavaikutusten varalta.

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Renitec comp -valmisteen käyttö imetyksenaikana ei ole suositeltavaa. Jos Renitec comp -valmistetta käytetään imetyksenaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ajoittaisen heitehuimauksen tai väsymyksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon ajoneuvoja kuljettaessa ja koneita käytettäessä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Renitec comp -valmistelle, pelkälle enalapriilille tai pelkälle hydroklooritiatsidille joko kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

Taulukko 1. Renitec comp -valmisteen haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet</i>						Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<i>(myös kystat ja polyypit)</i>						okasolusyöpä)
<i>Veri ja imukudos</i>			Anemia (mukaan lukien aplastinen ja hemolyttinen)	Neutropenia, hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, leukopenia, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet		
<i>Umpieritys</i>						Epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityys (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Hypokalemia, kolesteroliarvojen nousu, triglyseridiarvojen nousu, hyperurikemia	Hypoglykemia (ks. kohta 4.4), hypomagnesiemia, kihti*	Veren glukoosipitoisuuden nousu	Hyperkalsemia (ks. kohta 4.4)	
<i>Hermosto ja psyykkiset häiriöt</i>		Päänsärky, masennus, synkopee, makuaistin muutokset	Sekavuus, uneliaisuus, unettomuus, hermostuneisuus, tuntoharha, kiertoahuimaus, libidon heikkeneminen*	Epänormaalit unet, unihäiriöt, pareesi (hypokalemiasta johtuva)		
<i>Silmät</i>	Näön hämärtyminen					Suonikalvon effuusio
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			Tinnitus			
<i>Sydän ja verisuonisto</i>	Heitehuimaus	Hypotensio, ortostaattinen	Punastuminen, sydämentyky-	Raynaud'n ilmiö		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		nen hypotensio, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia	tys, sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahtuma, joka on saattanut johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)			
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä	Hengenahdistus	Voimakas nuha, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi / astma	Keuhkoinfiltraatit, hengityselinsairaudet (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema), riniitti, allerginen alveoliitti / eosinofiilinen pneumonia	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi	Ripuli, vatsakipu	Ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, anoreksia, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava, ilmavaivat*	Stomatiitti / aftahaavauumat, kielitulehdus	Suolen angioedeema	
<i>Maksa ja sappi</i>				Maksan vajaatoiminta, maksanekroosi (voi johtaa kuolemaan), hepatiitti (joko hepatosellulaarinen tai kolestaattinen), keltaisuus, sappirakko-		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
				tulehdus (erityisesti potilailla, joilla on sappikivitauti)		
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		Ihottuma (eksantema), yliherkkyys/ angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulien, kielen, ääniraon ja/tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa on raportoitu (ks. kohta 4.4)	Voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, purppura, ihon lupus erythematosus, erythroderma, pemfigus		On todettu oireisto, johon saattavat kuulua jotkin tai kaikki seuraavista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihassärky / lihastulehdus, nivelsärky / niveltulehdus, positiiviset tumavastaineet, kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita ihoreaktioita saattaa myös esiintyä.
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Lihakrampit [†]	Nivelkipu*			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			Munuaisten toiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria	Oliguria, interstitiaalinen nefriitti		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Impotenssi	Gynekomastia		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Astenia	Rintakipu, väsymys	Sairaudentunne, kuume			
<i>Tutkimukset</i>		Hyperkalemia, seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemi-	Veren ureapitoisuuden suureneminen, hyponatremia	Maksaentsyymien nousu, seerumin bilirubiinin nousu		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		nen				

*raportoitu vain hydroklooritiatsidiannoksilla 12,5 mg ja 25 mg

† lihaskrampin esiintyminen yleisenä hättävänä vaikutuksena liittyy 12,5 mg:n ja 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksiin, kun taas esiintyminen melko harvinaisena hättävänä vaikutuksena liittyy 6 mg:n hydroklooritiatsidiannokseen.

Tiettyjen hättävien vaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävistä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävien vaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Renitec comp -valmisteen yliannostuksen hoidosta ei ole saatavilla spesifistä tietoa. Hoito on oireenmukaista ja supportiivista. Renitec comp -hoito tulee keskeyttää ja potilaan tilaa tulee seurata huolella. Mahdollisia hoitotoimenpiteitä ovat potilaan oksennuttaminen, lääkeliikkeen ja laksatiivien anto heti yliannostuksen jälkeen, nestetasapainon palauttaminen ja elektrolyyttitasapainon ja verenpaineen korjaaminen normaalien hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Enalapriilimaleaatti

Huomattavimmat toistaiseksi todetut yliannostuksen vaikutukset ovat voimakas hypotensio, joka alkaa noin kuusi tuntia tablettien ottamisen jälkeen ja ajoittuu reniini-angiotensiinijärjestelmän salpaukseen, sekä stupor. ACE:n estäjän yliannostuksen oireita saattavat olla verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä. Suun kautta otetun 300 mg:n enalapriilimaleaatin jälkeen seerumissa on todettu 100-kertainen ja 440 mg:n enalapriilimaleaatin jälkeen 200-kertainen enalapriilimaleaatin pitoisuus 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 adsorbentteja ja natriumsulfaattia). Enalapriilimaleaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Vaikeahoitoisissa bradykardiassa tulee käyttää

sydämentahdistinta. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

Hydroklooritiatsidi

Yliannostuksen tavallisimmat oireet ovat elektrolyyttivajauksesta johtuvat oireet (hypokalemia, hypokloremia ja hyponatremia) sekä lisääntyneestä diureesista johtuva nestevajaus. Jos potilas on samanaikaisesti käyttänyt digitalista, hypokalemia voi lisätä sydämen rytmihäiriöitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät ja diureetit, ATC-koodi: C09BA02

Renitec comp on angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjän (enalapriili) ja diureetin (hydroklooritiatsidi) yhdistelmä.

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 alentaa 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 enalapriili saattaa myös estää voimakkaan verenpainetta alentavan peptidin, bradykiniinin, hajoamista. Toistaiseksi ei tiedetä, mikä osuus tällä on enalapriilin terapeuttisiin vaikutuksiin.

Vaikutusmekanismi

Vaikka enalapriili alentaa ilmeisesti verenpainetta lähinnä estämällä verenpaineen säätelyn kannalta tärkeää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää, enalapriili alentaa verenpainetta myös sellaisilla hypertonikoilla, joilla reniiniaktiivisuus on alhainen.

Hydroklooritiatsidi on diureettinen verenpainetta alentava aine, joka lisää plasman reniiniaktiivisuutta. Enalapriilin ja hydroklooritiatsidin verenpainetta alentava vaikutus on additiivinen, ja se kestää tavallisesti 24 tuntia. Renitec comp -valmisteella saavutetaan myönteinen vaikutus suuremmalla osalla hypertensiopotilaista kuin kummallakaan valmisteen sisältämällä lääkeaineella erikseen. Renitec comp -valmisteen enalapriilin on osoitettu vähentävän hydroklooritiatsidihoitoon liittyvää kaliumhukkaa.

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 renaaliin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

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

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

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Enalapriilimaleaatti

Imeytyminen

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

Suun kautta annetusta 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 käytössä enalapriilaatin efektiivinen kumulatiivinen puoliintumisaika on 11 tuntia. Potilaissa, joiden munuaiset toimivat normaalisti, seerumin vakaan tilan enalapriilipitoisuudet saavutettiin 4 hoitopäivän jälkeen.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Enalapriililla ei ole havaittu muuta merkitsevää metaboliareaktiota kuin hydrolysoituminen enalapriilaatiksi.

Eliminaatio

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Lapset ja nuoret

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

Imetys

Kun viidelle synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg kerta-annokset enalapriilia, havaittiin sen keskimääräisen huippupitoisuuden rintamaidossa olevan 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 0,54–5,9 mikrog/l) 4–6 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen enalapriilaatin huippupitoisuus oli 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 1,2–2,3 mikrog/l) ja se ilmeni vaihtelevasti 24 tunnin aikana. Näistä tiedoista johtuen pelkästään rintaruokintaa saavan lapsen sama 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 mitattaamattomissa ($< 0,2$ mikrog/l) 4 tuntia kerta-annoksen 5 mg jälkeen yhdeltä naiselta ja 10 mg jälkeen kahdelta naiselta; enalapriilin pitoisuuksia ei mitattu.

Hydroklooritiatsidi

Tutkimuksissa, joissa hydroklooritiatsidin pitoisuutta plasmassa on seurattu vähintään 24 tuntia, sen puoliintumisaika on ollut 5,6 - 14,8 tuntia. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu elimistössä, ja se erittyy nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61 % suun kautta otetusta hydroklooritiatsidiannoksesta poistuu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, mutta ei veri-aivoestettä.

Enalapriilimaleaatti - hydroklooritiatsidi

Samanaikainen toistuva enalapriilimaleaatin ja hydroklooritiatsidin annostelu ei vaikuta lainkaan tai juuri lainkaan näiden lääkkeiden hyötyosuuteen. Yhdistelmätabletti on bioekvivalentti sen sisältämien lääkeaineiden samanaikaisen annostelun kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei erityistietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumvetykarbonaatti, laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, keltainen rautaoksidi (E172), esigelatinoitu maissitärkkelys, magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/alumiini/polyamidi-läpipainopakkaus, jossa on 28 tai 98 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10146

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. tammikuuta 1990
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. maaliskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Renitec comp tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller: 20 mg enalaprilmaleat och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne(n) med känd effekt

en tablett innehåller 141 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Tabletten är gul, rund, vågkantad, med ingraveringen MSD 718 på ena sidan och en brytskåra på andra sidan. Brytskåran finns endast till för att underlätta sväljningen och inte för att dela tabletten i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Renitec comp är avsett för behandling av hypertoni hos patienter då en kombinationsbehandling är ändamålsenlig.

Läkemedlet ska endast användas då monoterapi med en av de aktiva substanserna inte gett tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni. Den vanliga dosen är en tablett en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till två tabletter en gång dagligen.

Tidigare diuretikabehandling. Symtomatisk hypotoni kan uppträda efter den första dosen av Renitec comp; företrädesvis hos patienter med hypovolemi eller hyponatremi till följd av tidigare diuretikabehandling. Ett uppehåll i diuretikabehandling bör göras 2-3 dagar innan behandling med Renitec comp inleds (se avsnitt 4.5).

Dosering vid nedsatt njurfunktion. Tiazider är kanske inte lämpliga diuretika vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva om kreatininclearance är 0,5 ml/s eller lägre (måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion).

Patienter med kreatininclearance högre än 0,5 ml/s men lägre än 1,33 ml/s bör endast använda Renitec comp efter dositeringar av de båda läkemedelskomponenterna i kombinationspreparatet.

Rekommenderad initialdos av enalaprilmaleat som monoterapi vid lätt nedsatt njurfunktion är 5-10 mg.

Pediatrik population. Säkerhet och effekt hos barn har inte fastställts.

Äldre. I kliniska prövningar var effekten och tolerabiliteten av enalapril och hydroklortiazid vid samtidig administrering densamma hos äldre patienter med hypertoni som hos yngre patienter.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon annan ACE-hämmare
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min)
- Anuri
- Anamnes på angioneurotiskt ödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Överkänslighet mot sulfonamidderivat
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Kraftigt nedsatt leverfunktion
- Samtidig användning av Renitec comp 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 kombinationen sakubitril/valsartan. Renitec comp får inte sättas in tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av kombinationen sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Enalaprilmaleat och hydroklortiazid

Hypotoni och rubbningar i elektrolyt/vätskebalansen

Symtomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får Renitec comp är det mer troligt att symtomatisk hypotoni uppkommer om patienten har hypovolemi, t.ex. orsakad av diuretikabehandling, restriktivt saltintag, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Regelbunden kontroll av serumelektrolyter bör göras hos sådana patienter. Särskild uppmärksamhet bör fästas vid patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller stroke. Hos hypertensiva patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion, har symtomatisk hypotoni observerats.

Om hypotoni uppkommer, bör patienten placeras i liggande ställning och om nödvändigt ges en intravenös infusion av natriumklorid. Övergående hypotoni är inte en kontraindikation för fortsatt behandling, utan följande doser kan vanligtvis ges utan problem när blodtrycket stigit efter plasmavolympökning.

Nedsatt njurfunktion

Renitec comp ska inte ges till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min och > 30 ml/min) innan en titrering med enalapril har visat att den mängd som ingår i tabletten är lämplig (se avsnitt 4.2).

Vissa hypertensiva patienter utan tidigare njursjukdom, har utvecklat ökning av blodurea och blodkreatinin när enalapril getts samtidigt med ett diuretikum (se Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.4). Om detta uppträder bör behandling med Renitec comp utsättas. Eventuell förekomst av underliggande njurartärstenos ska beaktas (se Enalaprilmaleat,

Renovaskulär hypertoni i avsnitt 4.4).

Hyperkalemi

Användning av kombinationen enalapril och lågdosdiuretikum utesluter inte möjligheten att hyperkalemi uppträder (se Enalaprilmaleat, Hyperkalemi i avsnitt 4.4).

Litium

Kombination av litium med enalapril och diuretika rekommenderas generellt inte (se avsnitt 4.5).

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”.

Enalaprilmaleat

Aortstenos/hypertrof kardiomyopati

Liksom andra kärlvidgande läkemedel bör ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med obstruktion av vänsterkammerutflödet samt undvikas vid kardiogen chock eller hemodynamiskt signifikant obstruktion.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion har rapporterats i samband med enalapril och har huvudsakligen förekommit hos patienter med svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Om den upptäcks snabbt och behandlas korrekt är nedsatt njurfunktion i samband med enalaprilbehandling vanligtvis reversibel (se avsnitt 4.2 och Enalaprilmaleat och hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.4).

Renovaskulär hypertoni

En ökad risk för hypotoni och nedsatt njurfunktion föreligger när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensam fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Nedsatt njurfunktion kan förekomma utan signifikanta förändringar i serumkreatinin. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning och kontroll av njurfunktion.

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet från administrering av enalapril till nyligen njurtransplanterade patienter. Behandling med enalapril rekommenderas därför inte.

Hemodialyspatienter

Enalaprilbehandling är inte indicerad hos patienter som behöver dialys för nedsatt njurfunktion. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla membran (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 läkemedelsklass.

Nedsatt leverfunktion

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot eller hepatit och utvecklas till fulminant hepatisk nekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller kraftigt förhöjda leverenzymen bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få lämplig klinisk uppföljning (se Hydroklortiazid, Nedsatt leverfunktion i avsnitt 4.4).

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Hos patienter som har normal njurfunktion och som saknar andra komplicerande faktorer uppkommer sällan neutropeni. Enalapril bör användas med mycket stor försiktighet hos patienter med kollagen kärlsjukdom, 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 enalapril används till sådana patienter, bör halten av vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

Hyperkalemi

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är vanligtvis inte betydande hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller co-trimoxazol, även känd som trimetoprim/sulfametoxazol och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare kan orsaka hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som får ACE-hämmare och serumkalium och njurfunktion bör kontrolleras (se avsnitt 4.5).

Diabetespatienter

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som inleder behandling med en ACE-hämmare, bör uppmanas att noggrant kontrollera glukosvärdena i blodet p.g.a. en ökad risk för hypoglykemi, speciellt under den första månaden med kombinerad behandling (se Hydroklortiazid, Metaboliska och endokrina effekter i avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive enalaprilmaleat. Angioödem kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska Renitec comp genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att fullständig tillbakagång av symtomen ska kunna säkerställas 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 möjligt att patienter hos vilka tungan, stämbanden eller struphuvudet involveras får luftvägsobstruktion, speciellt om de tidigare genomgått luftvägsskurgi. Vid angioödem där tungan, stämbanden eller struphuvudet är påverkade och som eventuellt orsakar luftvägsobstruktion ska adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinlösning (1 mg/ml, 0,3–0,5 ml) och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten, genast vidtas.

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke svarta. Emellertid verkar det som om svarta individer i allmänhet har en ökad risk för angioödem.

Patienter med anamnes på angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare, kan löpa en högre risk för att utveckla angioödem vid användning av en ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av ACE-hämmare och kombinationen sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med kombinationen sakubitril/valsartan får inte påbörjas tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av Renitec comp. Renitec comp får inte sättas in tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av kombinationen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av ACE-hämmare med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägar eller tunga, med eller utan andningsbesvär) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas vid insättning av racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) eller vildagliptin till en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering med gift av Hymenoptera

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid hyposensibilisering med gift av Hymenoptera 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 före varje aferes.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter det att terapin avbrutits. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar bildningen av angiotensin II och minskar således den kompensatoriska aktiveringen av renin-angiotensinsystemet hos patienter som genomgår större operationer eller ges anestesi med medel som framkallar hypotoni. Om hypotoni uppkommer och anses bero på denna mekanism, kan den korrigeras genom plasmavolymexpansion (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet få alternativ antihypertensiv behandling med väl dokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare omedelbart avbrytas och vid behov alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Etniska skillnader

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

Om dubbel blockadbehandling anses absolut nödvändig bör detta endast utföras under specialistövervakning och med frekvent och noggrann övervakning av njurfunktionen, elektrolyter och blodtryck.

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

Hydroklortiazid

Nedsatt njurfunktion

Tiazider kan vara olämpliga som diuretika för patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva vid kreatininclearance 30 ml/min eller lägre (dvs. måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion) (se avsnitt 4.2 samt Enalaprilmaleat och hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion; Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre ändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma (se Enalaprilmaleat, Nedsatt leverfunktion i avsnitt 4.4).

Metaboliska och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan leda till försämrad glukostolerans. Dosjustering av antidiabetika, inkluderande insulin, kan behövas (se Enalaprilmaleat, Diabetespatienter i avsnitt 4.4).

Förhöjning av kolesterol- och triglyceridnivåer har kopplats till tiaziddiuretikabehandling. Vid dosen 12,5 mg hydroklortiazid har emellertid minimala eller inga effekter rapporterats. Vidare rapporterades inga kliniskt signifikanta effekter på glukos, kolesterol, triglycerider, natrium, magnesium eller kalium i kliniska studier med 6 mg hydroklortiazid.

Tiazidbehandling har satts i samband med hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Denna hyperurikemiska effekt förefaller vara dosrelaterad, och inte kliniskt signifikant vid dosen 6 mg som preparatet Renitec plus innehåller. Enalapril kan därtill öka koncentrationen av urinsyra i urinen och därigenom minska den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

Regelbundna serumelektrolytbestämningar bör göras med lämpliga mellanrum, på samma sätt som görs för alla patienter som behandlas med diuretika.

Tiazider (även hydroklortiazid) kan orsaka obalans i vätske- eller elektrolytmängd (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken som tyder på rubbningar i vätske- och elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, svaghet, letargi, trötthet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala besvär som illamående och kräkningar.

Även om hypokalemi kan utvecklas under tiaziddiuretikabehandling kan samtidig behandling med enalapril minska den diuretika-inducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirrhos, patienter som får kraftig diures, patienter med för litet peroralt elektrolyttintag och patienter som samtidigt får behandling med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 4.5).

Hyponatremi kan uppträda vid varmt väder hos patienter med ödem. Kloridbrist är vanligtvis lätt och kräver i de flesta fall ingen behandling.

Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka en intermitterent och lätt ökning av s-kalcium i fall då känd störning i kalciummetabolismen saknas. Tydlig hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyroidism. Tiazidbehandling bör sättas ut innan test av bisköldkörtelfunktion utförs.

Tiazider har visats öka urinutsöndringen av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Ögon

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamider eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtom innefattar akut försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom timmar till veckor efter påbörjad behandling. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedläggning. Primär behandling är att sätta ut läkemedlet så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Allergier mot sulfonamid eller penicillin i anamnesen kan utgöra riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Renitec comp sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Dopningstest

Hydroklortiazid i läkemedlet kan orsaka ett positivt resultat i dopningstest.

Överkänslighet

Hos patienter som får tiazider kan överkänslighetsreaktioner uppträda oavsett om allergi eller bronkialastma finns i anamnesen. Det finns rapporter om förvärrad eller aktiverad systemisk lupus erythematosus (SLE) vid användning av tiazider.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enalaprilmaleat och hydroklortiazid

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 och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan ytterligare öka nivåerna av litium och öka risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare.

Användning av Renitec comp tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

Långtidsanvändning av NSAID kan reducera den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare och kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av diuretika.

NSAID (inklusive COX-2 hämmare) och ACE-hämmare har 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 patienter med vätskebrist, inklusive patienter med diuretikabehandling).

Enalaprilmaleat

Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare med kombinationen sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller andra läkemedel som kan öka serumkalium

Även om serumkalium vanligtvis ligger inom normala gränsvärden kan hyperkalemi förekomma hos vissa patienter som behandlas med Renitec comp. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningar kan leda till betydande ökning av serumkalium. Försiktighet bör också iakttas när Renitec comp administreras tillsammans med andra medel som förhöjer serumkalium, såsom trimetoprim och co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att ha samma effekt som ett kaliumsparande diuretikum såsom amilorid. Därför rekommenderas inte kombinationen av Renitec comp med ovan nämnda läkemedel. Om samtidig användning är indicerad ska de användas med försiktighet och med frekventa kontroller av serumkalium.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare med ciklosporin. Kontroller av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare med heparin. Kontroller av serumkalium rekommenderas.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist eller hypotoni vid behandlingsstart med enalapril (se avsnitt 4.2 och 4.4). De hypotensiva effekterna kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts eller genom volymökning eller ökat saltintag.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Användning av vissa anestetiska läkemedel, tricykliska antidepressiva eller antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan ge ytterligare minskning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier antyder att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, perorala hypoglykemiska medel) kan ge en ökad blodglukossänkande effekt och därmed risk för

hypoglykemi. Detta fenomen tycktes vara mer sannolikt förekommande under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolitika och betablockerare

Enalapril kan administreras säkert samtidigt med acetylsalicylsyra (vid kardiologiska doser), trombolitika och betablockerare.

Guldpreparat

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

Hydroklortiazid

Icke-depolariserande muskelrelaxantia

Effekten av tubocurarin kan potentieras av tiazider.

Alkohol, barbiturater eller euforiserande analgetika

Förstärkning av ortostatisk hypertoni kan uppträda (se avsnitt 4.5).

Antidiabetika (perorala medel och insulin)

Dosanpassning av det antidiabetiska medlet kan krävas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Kolestyramin- och kolestipolhartser

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av hartser för anjonbyte. Engångsdoser av antingen kolestyramin eller kolestipol binder hydroklortiazid och minskar dess absorption i magtarmkanalen med upp till 85 % respektive 43 %.

Läkemedel som kan orsaka förlängning av QT-intervallet (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol)

En ökad risk för ventrikulärrytm (torsades de pointes-takykardi).

Digitalisglykosider

Hypokalemi kan göra hjärtat mer känsligt och förstärka dess svar på digitalis toxiska effekter (t.ex. ökad kammarirritabilitet).

Kortikosteroider, adrenokortikotropt hormon (ACTH)

Förstärkt elektrolytbrist, särskilt hypokalemi.

Kaliuretiska diuretika (som furosemid), karbenoxolon eller laxermedelsmissbruk

Hydroklortiazid kan öka förlust av kalium och/eller magnesium.

Pressoraminer (som noradrenalin)

Effekten av pressoraminer kan minska.

Cytostatika (som cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel och förstärka deras myelosuppressiva effekter.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare:

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4).

ACE-hämmare är kontraindicerade 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, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet få alternativ antihypertensiv behandling med väl dokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet.

Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart och vid behov 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 skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni och hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Oligohydramnios hos modern, som troligtvis tyder på nedsatt njurfunktion hos fostret, har förekommit och kan resultera i kontrakturer av extremiteter, kranofaciala deformationer och hypoplastisk utveckling av lungorna.

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

Hydroklortiazid:

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentära perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolyttrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Enalapril:

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i bröstmjolk (se avsnitt 5.2). Även om dessa koncentrationer förefaller sakna klinisk betydelse rekommenderas inte Renitec comp vid amning av för tidigt födda barn under de första veckorna efter förlossningen. Detta på grund av den hypotetiska risken för kardiovaskulära- och renala effekter och eftersom den kliniska erfarenheten är otillräcklig. Då det gäller ett något äldre spädbarn kan användning av Renitec comp övervägas till

en ammande kvinna om behandlingen är nödvändig för henne och om barnet följs upp med avseende på eventuella biverkningar.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Tiazider som ges i höga doser och som orsakar kraftig diures kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Renitec comp under amning rekommenderas inte. Om Renitec comp används under amningsperioden ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid bilkörning eller handhavande av maskiner bör man beakta att yrsel eller trötthet kan förekomma (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Biverkningar som rapporterats för Renitec comp, enalapril enbart eller hydroklortiazid enbart antingen i klinisk prövning eller efter marknadsföring inkluderar:

Tabell 1. Biverkningar av Renitec comp

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)</i>						Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi (inklusive aplastisk och hemolytisk)	Neutropeni, sänkningar av hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgsdepression, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
<i>Endokrina systemet</i>						Tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
<i>Metabolism och nutrition</i>		Hypokalemi, kolesterol-	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4),	Blodglukosökning	Hyperkalcemi (se	

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		ökning, triglycerid-ökning, hyperurikemi	hypo-magnesemi, gikt*		avsnitt 4.4)	
Centrala och perifera nervsystemet samt psykiska störningar		Huvudvärk, depression, synkope, smakförändring	Förvirring, somnolens, insomnia, nervositet, parestesi, rotatorisk yrsel, minskad libido*	Drömstörningar, sömnstörningar, pares (till följd av hypokalemi)		
Ögon	Dimsyn					Choroidal effusion
Öron och balansorgan			Tinnitus			
Hjärtat och blodkärl	Svindel	Hypotoni, ortostatisk hypotoni, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi	Rodnande, palpitationer, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse möjligtvis orsakad av uttalad hypotoni hos patienter i riskgruppen (se avsnitt 4.4)	Raynauds fenomen		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Andnöd	Rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma	Lunginfiltrat, respiratoriska rubbningar (inkluderande pneumoni och lungödem), rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni	Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)	
Magtarmkanalen	Illamående	Diarré, magsmärtor	Ileus, pankreatit, kräkning, dyspepsi, förstoppning, anorexi, magirritation, muntorrhet, magsår,	Stomatit/aftösa sår, glossit	Intestinalt angioödem	

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			flatulens*			
Lever och gallvägar				Leversvikt, levernekros (kan vara fatal), hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, gulsot, kolecystit (främst patienter med tidigare kolelitiasis)		
Hud och subkutan vävnad		Utslag (exantem), överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)	Hyperhidros, pruritus, urtikaria, alopeci	Erythema multiforme, Stevens–Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erytematosus, erythrodermi, pemfigus		Ett symptomkomplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symptom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, förhöjda ANA-titrar, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensitivitet och andra dermatologiska yttringar kan förekomma.
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Muskelkramper [†]	Ledsmärta*			
Njurar och urinvägar			Renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	Oliguri, interstitiell nefrit		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Impotens	Gynekomasti		
Allmänna symptom och/eller symptom vid	Asteni	Bröstsmärta, trötthet	Sjukdomskänsla, feber			

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>administrerings stället</i>						
<i>Under-sökningar</i>		Hyperkalemi, ökning av serumkreatinin	Ökningar av blodurea, hyponatremi	Förhöjda leverenzym, förhöjt serumbilirubin		

*har endast rapporterats med hydroklortiazid 12,5 mg och 25 mg

†frekvensen vanlig för muskelkramper hänför sig till hydroklortiaziddoserna 12,5 mg och 25 mg medan frekvensen för denna biverkning är mindre vanlig för dosen 6 mg hydroklortiazid.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se avsnitt 4.4 och 5.1).

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

Ingen specifik information finns tillgänglig om behandling av överdosering med Renitec comp. Behandlingen är symtomatisk och understödande. Behandling med Renitec comp ska avbrytas och patienten ska observeras noggrant. Föreslagna åtgärder är framkallande av kräkning, administrering av aktivt kol och administrering av laxermedel om läkemedelsintaget skett nyligen samt korrigerande av vätskebalans, elektrolyttrubbning och hypotoni enligt vedertagna rutiner.

Enalaprilmaleat

De mest framträdande effekterna som hittills rapporterats vid överdosering är uttalad hypotoni, som uppträder cirka sex timmar efter tablettintag med samtidig blockering av renin-angiotensinsystemet samt stupor. Symtom som associeras med överdosering av ACE-hämmare inkluderar cirkulatorisk chock, elektrolyttrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Serumnivåer för enalaprilat som är 100 och 200 gånger högre än de som vanligtvis ses efter terapeutiska doser har rapporterats efter intag av 300 mg respektive 440 mg enalaprilmaleat.

Rekommenderad behandling vid överdosering är intravenös infusion av fysiologisk natriumkloridlösning. Om hypotoni uppträder bör patienten placeras i framstupa sidoläge. Om tillgängligt kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Om intaget skett nyligen vidtas åtgärder för att avlägsna enalaprilmaleat (t.ex. kräkning, ventrikelsköljning, administrering av absorberande medel och natriumsulfat). Enalaprilat kan

avlägsnas från blodet via hemodialys (se avsnitt 4.4). Behandling med pacemaker är indicerat vid terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

Hydroklortiazid

De vanligaste tecknen och symtomen som ses är sådana som har orsakats av elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering till följd av alltför kraftig diures. Om digitalis också har administrerats kan hypokalemi accentuera hjärtarytmier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare och diuretika, ATC-kod: C09BA02

Renitec comp är en kombination av en ACE-hämmare (enalapril) och ett diuretikum (hydroklortiazid).

Angiotensin converting enzyme (ACE) är ett peptidyldipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat som hämmar ACE. Hämning av ACE leder till minskad mängd angiotensin II i plasma, vilket i sin tur leder till ökad reninaktivitet i plasma (på grund av avlägsnad negativ återkoppling på reninfrisättningen) och minskad aldosteronutsöndring.

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

Verkningsmekanism

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

Hydroklortiazid är ett diuretikum och blodtryckssänkande medel som ökar reninaktiviteten i plasma. Den blodtryckssänkande effekten av enalapril och hydroklortiazid är additiv och bibehålls i 24 timmar. Renitec comp ger positiv effekt på blodtrycket hos en större andel av hypertensiva patienter än de båda substanserna var för sig som monoterapi. Enalaprilkomponenten i Renitec comp har visat minska den kaliumförlust, som är förenad med hydroklortiazid.

Dubbel blockad

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 på kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes samt evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes och diabetesnephropati.

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

Resultaten är också relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare p.g.a. att dessa har liknande farmakodynamiska egenskaper.

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 och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogruppen och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och nedsatt njurfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Enalaprilmaleat

Absorption

Oralt enalapril absorberas snabbt, med maximal serumkoncentration av enalapril inom en timme. Baserat på återfunnen mängd i urin är absorptionsgraden av enalapril från orala enalapriltabletter cirka 60 %. Absorptionen av en peroral dos av Renitec påverkas inte av förekomst av mat i magtarmkanalen.

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

Distribution

Bindningen av enalapril till plasmaproteiner överstiger inte 60 % inom det koncentrationsområde som är terapeutiskt relevant.

Metabolism

Förutom hydrolyseringen till enalaprilat sker ingen signifikant metabolism av enalapril.

Eliminering

Enalaprilat utsöndras huvudsakligen via njurarna. De huvudsakliga komponenterna i urin är enalaprilat (cirka 40 % av dosen) och intakt enalapril (cirka 20 %).

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (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 kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance \leq 30 ml/min) var AUC cirka åtta gånger högre. 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.

Barn och ungdomar

En farmakokinetisk studie med upprepad administrering utfördes på 40 pojkar och flickor med hypertoni i åldrarna 2 månader till \leq 16 år efter daglig administrering av 0,07 till 0,14 mg enalaprilmaleat per kg. Det fanns inga större skillnader i farmakokinetiken för enalaprilat hos barn jämfört med historiska data för vuxna. Resultaten antyder en ökning av AUC (normaliserad till dos per kroppsvikt) med ökande ålder, men en ökning av AUC ses dock inte när data normaliseras med avseende på kroppsyta. Vid steady state var den genomsnittliga effektiva halveringstiden för ackumulering av enalaprilat 14 timmar.

Amning

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

Hydroklortiazid

I studier där plasmakoncentrationen av hydroklortiazid har övervakats i minst 24 timmar har halveringstiden varit 5,6 till 14,8 timmar. Hydroklortiazid metaboliseras inte i kroppen och utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61 % av den orala dosen hydroklortiazid utsöndras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placentan, men inte blod-hjärnbarriären.

Enalaprilmaleat - hydroklortiazid

Samtidig upprepad administrering av enalaprilmaleat och hydroklortiazid har ingen eller försumbar effekt på biotillgängligheten av dessa läkemedelssubstanser. Kombinationstabletten är bioekvivalent med samtidig administrering av de aktiva substanserna som ingår i den.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga särskilda uppgifter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat, laktosmonohydrat, majsstärkelse, gul järnoxid (E172), pregelatiniserad stärkelse, magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminium/polyamidblistenförpackning innehållande 28 eller 98 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10146

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 januari 1990

Datum för den senaste förnyelsen: 4 mars 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.4.2022