

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Linatil comp 20 mg/12,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tabletit sisältävät 85,12 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

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

Aiempi diureettihoito

Diureettihoito on lopetettava 2–3 vrk ennen Linatil comp -hoidon aloittamista.

Munuaisten vajaatoiminta

- Kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min: Munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min, enalapriiliannos tulee titrata ennen siirtymistä kiinteään

yhdistelmävalmisteen käyttöön. Ensisijaisia diureetteja näille potilaille ovat loop-diureetit. Enalapriilimaleaatin ja hydroklooritiatsidin annos on pidettävä mahdollisimman pienenä (ks. kohta 4.4).

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

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

Erityisryhmät

Jos potilaalla on suola-/volyymivajetta, aloitusannoksen tulee olla enintään 5 mg enalapriilia.

Enalapriili- ja hydroklooritiatsidiannosten titraaminen erikseen on suositeltavaa.

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Linatil comp -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi

Hypotensio ja elektrolyytti/nestetasapainon häiriöt

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

aloitettava lääkärin valvonnassa (mieluiten sairaalassa), ja potilaita on tarkkailtava huolellisesti aina, kun enalapriili- ja/tai diureettiannosta muutetaan.

Jos potilaalle kehittyy hypotensio, hänet on asetettava makuulle ja hänelle on tarvittaessa annettava natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infuusio laskimoon. Ohimenevä hypotensio ei ole hoidon jatkamisen este. Seuraavat annokset voidaan tavallisesti antaa vaikeuksitta, kun verenpaine on kohonnut plasmavolyymin lisäyksen jälkeen.

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Linatil comp -valmistetta ei saa antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min ja > 30 ml/min) ennen kuin 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). Linatil comp -hoito tulee tällöin lopettaa. Tällaisissa tapauksissa potilaalla saattaa olla munuaisvaltimon ahtauma (ks. kohta 4.4, Enalapriilimaleaatti, Renovaskulaarinen hypertensio).

Hyperkalemia

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

ACE:n estäjän yhdistäminen muuhun kuin kaliumia säästävään diureettiin ei kuitenkaan estä hypokalemian muodostumista etenkin diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Plasman kaliumtasoa on seurattava säännöllisesti.

Litium

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

Laktoosi

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

Natrium

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

Enalapriilimalaatti

Aorttastenoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta; Hydroklooritiatsidi, Munuaisten vajaatoiminta).

Renovaskulaarinen hypertensio

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

Joillakin ACE:n estäjähoitoa kuten enalapriilia saavilla potilailla on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista. ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilas on yli 70-vuotias tai potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan huononeminen, diabetes mellitus, samanaikaisia kliinisiä tiloja, erityisesti dehydraatio, akuutti sydämen vajaatoiminta tai metabolinen asidoosi, tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja (esim. spironolaktonia, eplerenonia, triamtereenia tai amiloridia) tai muita lääkevalmisteita, joihin liittyy seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista (esim. hepariinia, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia [eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta], tai etenkin aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolavalmisteiden käyttö, varsinkin jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden huomattavaan suurenemiseen. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata. Jos enalapriilin ja jonkin edellä mainitun aineen samanaikainen käyttö katsotaan asianmukaiseksi, käytössä on noudatettava varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tiheästi (ks. kohta 4.4 Enalapriilimaleaatti-

hydroklooritiatsidi, Hyperkalemia; Hydroklooritiatsidi, Vaikutukset aineenvaihduintaan ja umpieritykseen, ja kohta 4.5).

Hypoglykemia

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

Yliherkkyys/angioedeema

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

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

Kuolemaan johtaneita angioedeematapauksia, joihin on liittynyt kurkunpään tai kielen turvotusta, on raportoitu hyvin harvoin. Hengitysteiden ahtautuminen on todennäköistä, jos potilaalla on turvotusta kielessä, ääniraossa tai kurkunpäässä, etenkin, jos hänelle on aiemmin tehty jokin hengitystieleikkaus. Hengitysteiden tukkeutumisen mahdollisesti aiheuttavassa kielen, ääniraon tai kurkunpään angioedeemassa tulee heti aloittaa asianmukainen hoito, esim. adrenaliiniliuoksen (1 mg/ml, 0,3–0,5 ml) antaminen ihon alle ja/tai hengitysteiden pitäminen avoinna.

ACE:n estäjähoidon yhteydessä mustaihosisilla potilailla on todettu yleisemmin angioedeemaa verrattuna valkoihosiin. Yleisesti näyttäisi siltä, että mustaihosisilla angioedeeman riski on suurentunut.

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

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmistelella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen Linatil comp -annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Linatil comp -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteleannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Anafylaktiset reaktiot Hymenoptera-siedätyshoidon aikana

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

Anafylaktiset reaktiot LDL-afereesin aikana

Samanaikaisen ACE:n estäjähoidon ja dekstraanisulfaatilla toteutetun LDL (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 erotusdiagnoosissa.

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).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Raskaus

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

Etniset erot

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

Hydroklooritiatsidi

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Enalapriilimaleaatti, Maksan vajaatoiminta). Tällaisissa tapauksissa diureettihoito on lopetettava välittömästi.

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

Vaikutukset aineenvaihduntaan ja umpieritykseen

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

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

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

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

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

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

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

Natremia

Natriumpitoisuus on määritettävä ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen.

Kaikki diureettihoidot voivat aiheuttaa hyponatremiaa, jolla voi olla vakavia seurauksia.

Natriumpitoisuuden pieneneminen voi olla aluksi oireetonta, joten säännöllinen seuranta on tärkeää. Riskiryhmiin kuuluvien eli iäkkäiden, vajaaravittujen ja kirroosipotilaiden kohdalla seuranta on tiheämpää (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Kalemia

Kaliumvaje ja hypokalemia ovat tiatsidityypisiin diureetteihin liittyvät suurimmat riskit.

Hypokalemia (< 3,5 mmol) on ehkäistävä tietyissä riskiryhmissä kuten iäkkäillä ja/tai vajaaravituilla etenkin, jos potilas saa yhdistelmähoitoa, kirroosipotilailla, joilla on turvotusta ja askitesta, sepelvaltimotautipotilailla ja potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta. Näissä tapauksissa hypokalemia voimistaa digitaalisglykosidien sydäntoksisuutta ja suurentaa rytmihäiriöriskiä.

Potilailla, joilla esiintyy synnynnäistä tai lääkkeiden aiheuttamaa QT-ajan pidentymistä, hypokalemia suurentaa vaikeiden rytmihäiriöiden riskiä, etenkin mahdollisesti kuolemaan johtavan kääntyvien kärkien takykardian riskiä bradykardiapotilailla.

Kaliumpitoisuuksien säännöllinen seuranta on tällöin tarpeen ensimmäisestä hoitoviikosta lähtien.

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

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

Yliherkkyys

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

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, akuuttiin ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Reaktion oireita ovat muun muassa näkökyvyn äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja ne alkavat tyypillisesti muutaman tunnin tai viikkojen kuluessa lääkehoidon aloittamisesta. Akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa hoitamattomana pysyvään näön menetykseen.

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

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

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, Linatil comp -valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Enalapriilimaleaatti-hydroklooritiatsidi

Muut verenpainelääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa enalapriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Samanaikainen glyseryyliitrinitraatin, muiden nitraattien tai vasodilataattorien käyttö saattaa alentaa verenpainetta edelleen.

Litium

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

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

Tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät)

Tulehduskipulääkkeet (NSAID; mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät) voivat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutuksia. Tästä syystä tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät) voivat heikentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien, ACE:n estäjien tai diureettien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

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

Enalapriilimaleaatti

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

ACE:n estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliumhukkaa. Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin enalapriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. eplerenoni, spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolavalmisteet saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta huomattavasti. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos enalapriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkeaineita, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Enalapriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Mikäli potilaalla on hypokalemia ja näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on siten aiheellista, tulee käytössä noudattaa varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Diureetit (tiatsidit tai loop-diureetit)

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

Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anesteetit

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

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

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

Alkoholi

Alkoholi tehostaa ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Asetyyylisalisyylihappo, trombolyytit ja beetasalpaajat

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

Kultavalmisteet

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

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

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

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Hydroklooritiatsidi

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit

Tiatsidit voivat lisätä herkkyyttä tubokurariinille.

Alkoholi, barbituraatit, antidepressiiviset lääkkeet tai opioidianalgeetit

Ortostaattinen hypotensio saattaa voimistua.

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat valmisteet ja insuliini)

Tiatsidihoito voi vaikuttaa glukoosinsietoon. Diabeteslääkkeen annosta tulee ehkä muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidiin mahdollisesti liittyvä toiminnallinen munuaisvika voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

Resiinit kolestyramiini ja kolestipoli

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

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumarvojen epätasapaino vaikuttaa

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

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

Digitalisglykosidit

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

Kortikosteroidit, adrenokortikotrooppinen hormoni (ACTH)

Voimakas elektrolyyttikato, erityisesti hypokalemia.

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

Hydroklooritiatsidi voi lisätä kalium- ja/tai magnesiumvajetta.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini)

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

Sytostaatit (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

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

Muut verenpainelääkkeet

Additiivinen vaikutus.

Kihtilääkkeet (probenesidi, sulfiinipyratsoni ja allopurinoli)

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

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni)

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

Salisylaattit

Suuria salisylaattiannoksia käytettäessä hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa salisylaattien aiheuttamaa keskushermostotoksisuutta.

Metyylidopa

Hydroklooritiatsidin ja metyylidopan samanaikaisen käytön yhteydessä on yksittäistapauksissa ilmoitettu hemolyyttistä anemiaa.

Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden riskiä.

Kalsiumsuolat ja D-vitamiini

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

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

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

Karbamatsepiini

Oireisen hyponatremian riski. Kliininen ja biologinen seuranta on tarpeen.

Jodia sisältävät varjoaineet

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

Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

Amfoterisiini B (parenteraalinen)

Hydroklooritiatsidi saattaa pahentaa elektrolyytitasapainon häiriöitä, erityisesti hypokaleemiaa.

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 ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkaleemiaa) (ks. kohta 5.3).

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

Hydroklooritiatsidi

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan.

Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää turvotusten tai kohonneen verenpaineen hoitoon raskauden aikana tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan

verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Enalapriili

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

Hydroklooritiatsidi

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Enalapriili-hydroklooritiatsidi on yleensä hyvin siedetty. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä eivätkä useimmiten ole vaatineet hoidon keskeyttämistä.

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut enalapriili-hydroklooritiatsidin haittavaikutukset olivat päänsärky ja yskä.

Enalapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän, pelkän enalapriilin tai pelkän hydroklooritiatsidin käyttöön liittyen on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia joko kliinisten tutkimusten aikana tai lääkevalmisteen myyntiin tulon jälkeen:

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

Taulukko 1: Enalapriilimaleaatin ja hydroklooritiatsidin haittavaikutukset

Elinjärjeste lmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Infektiot</i>			Sylkirauhastu lehdus			
<i>Hyvän- ja pahanlaatui set kasvaimet (mukaan lukien</i>						Ei- melanoomaty yppinen ihosyöpä (tyvisolusyöp ä ja

Elinjärjestelmäloukka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>kystat ja polyypit</i>)						okasolusyöpä)
<i>Veri ja imukudos</i>			Anemia (myös aplastinen ja hemolyyttinen)	Neutropenia, hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, trombosytopenia, agranulosytoosi, luuydinsuppressio, leukopenia, pansytopenia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet		
<i>Immuunijärjestelmä</i>				Anafylaktinen reaktio		
<i>Umpieritys</i>						Antidiureettisen hormonin epätarkoituksellisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Hypokalemia, kolesteroliarvon nousu, triglyseridiarvon nousu, hyperurikemia	Hypoglykemia (ks. kohta 4.4), hypomagnesiumia, kihti*, elektrolyyttitasapainon häiriöt, ml. hyponatremia	Veren glukoosipitoisuuden nousu	Hyperkalsemia (ks. kohta 4.4)	
<i>Hermosto</i>		Päänsärky, masennus, synkopee, makuaistin muutokset	Sekavuus, uneliaisuus, unettomuus, hermostuneisuus, parestesia, kiertohuimaus, libidon heikentyminen*, levottomuus	Epänormaali unet, unihäiriöt, pareesi (hypokalemiasta johtuva)		
<i>Silmät</i>	Näön hämärtäminen		Ohimenevät akkommodaatiohäiriöt, ksantopsia			

Elinjärjestelmäloukka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Kuulo ja tasapainoelimen</i>			Korvien soiminen			
<i>Sydän ja verisuonisto</i>	Heitehuimaus	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio, rytmihäiriöt, angina pectoris, takykardia	Punastuminen, sydämentykytykys, nekrotisoiva vaskuliitti, sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahtuma ^{&} , joka on saattanut johtua verenpaineen liiallisesta laskusta riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)	Raynaud'n oireyhtymä		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä	Hengenahdistus	Rinorrea, kurkkukipu ja käheys, bronkospasmi / astma	Keuhkoinfektatit, hengitysvaikeus (ml. pneumoniitti ja keuhkoedeema), nuha, allerginen alveoliitti / eosinofiilinen keuhkokuume		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi	Ripuli, vatsakipu	Ileus, haimatulehdus, oksentelu, dyspepsia, ummetus, anoreksia, mahaärsytys, suun kuivuus, peptinen haava, ilmavaivat*	Stomatiitti/aftahaavaumat, kielitulehdus	Suolen angioedeema	
<i>Maksa ja sappi</i>				Maksan vajaatoiminta, hepaattinen nekroosi (voi johtaa kuolemaan), hepatiitti – joko		

Elinjärjestelmäloukka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
				hepatosellulaarinen tai kolestaattinen, keltaisuus, sappirakkotulehdus (erityisesti potilailla, joilla on sappikivitauti)		
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		Ihottuma (eksanteema), yliherkkyys/angioedeema: kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on ilmoitettu (ks. kohta 4.4)	Voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö, valolle herkistyminen	Erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, purppura, ihon lupus erythematosus, erythroderma, pemfigus		On ilmoitettu oireistoa, johon voivat liittyä kaikki tai joitakin seuraavista oireista: kuume, serosiitti, vaskuliitti, lihaskipu/lihas tulehdus, nivelkipu/niveltulehdus, positiiviset tumavastaineet, laskon suureneminen, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita iho-oireita voi ilmetä.
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Lihaskrampit [†]	Nivelkipu*			
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>			Munuaistoiminnan häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, proteinuria	Oliguria, interstitiaalinen nefriitti		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Impotenssi	Gynekomastia		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Astenia	Rintakipu, väsymys	Sairaudentunnus, kuume			

Elinjärjeste lmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvin ainen	Tuntematon
<i>Tutkimukset</i>		Hyperkalemia , seerumin kreatiniinipito isuuden suureneminen	Veren ureapitoisuud en suureneminen , hyponatremia	Maksaentsyy mien nousu, seerumin bilirubiinin nousu		

* Ilmaantuvuudet olivat verrattavissa plaseboryhmän ja aktiivivertailuaineryhmän ilmaantuvuuksiin kliinisissä tutkimuksissa.

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Hydroklooritiatsidiin liittyvää

Haittavaikutukset, joita ei ole mainittu edellä

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleisyys tuntematon: glukosuria

Hermosto

Yleisyys tuntematon: ruokahalun heikkeneminen, pyöräytys

Silmät

Yleisyys tuntematon: suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys, akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Linatil comp -valmisteen yliannostuksen hoidosta ei ole saatavilla spesifistä tietoa. Yliannostuksen oireita ovat vaikea hypotensio, sokki, stupor, bradykardia, elektrolyyttihäiriöt ja munuaisten vajaatoiminta. Hoito on oireenmukaista ja supportiivista. Linatil comp -hoito tulee keskeyttää ja potilaan tilaa tulee seurata huolella. Mahdollisia hoitotoimenpiteitä ovat potilaan oksennuttaminen, lääkehilän 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-angiotensinijärjestelmän 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 enalapriilimaleaattin jälkeen seerumissa on todettu 100-kertainen ja 440 mg:n enalapriilimaleaattin jälkeen 200-kertainen enalapriilipitoisuus hoitoannosten jälkeisiin tavanomaisiin pitoisuuksiin verrattuna.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan 9 mg/ml (0,9 %) fysiologista natriumkloridiliuosta infuusiona laskimoon. Jos kehittyy hypotensio, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensini II -hoitoa infuusiona ja/tai katekoliamiinien antamista laskimoon voidaan harkita, jos niitä on saatavilla. Mikäli lääkkeen ottamisesta on lyhyt aika, pyritään enalapriilimaleaatti poistamaan elimistöstä (esim. oksennuttamalla, mahahuuhtelulla, antamalla absorbentteja ja natriumsulfaattia). Enalapriilimaleaatti voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Vaikeahoitoisessa bradykardiassa tulee käyttää sydämentahdistinta. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

Hydroklooritiatsidi

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: enalapriili ja diureetit. ATC-koodi: C09BA02.

Vaikutusmekanismi

ENALAPRIILIIN LIITTYVÄT TIEDOT

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

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

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

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

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

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

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

HYDROKLOORITIATSIDIIN LIITTYVÄT TIEDOT

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

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

Vaikutukset verenpaineeseen

Enalapriili

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

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

Oireinen posturaalinen hypotensio on melko harvinaista. Joillekin potilaille optimaalisen antihypertensiivisen vaikutuksen saavuttaminen voi vaatia hoidon jatkamista useiden viikkojen ajan.

Enalapriilihoidon nopeaan lopettamiseen ei ole liittynyt verenpaineen nopeaa suurenemista.

ACE:n vaikutuksen tehokas esto ilmenee yleensä 2–4 tunnin kuluttua enalapriilin kerta-annoksen ottamisesta suun kautta. Antihypertensiivinen vaikutus on yleensä havaittavissa yhden tunnin kuluttua, ja verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4–6 tunnin kuluessa annostelusta.

Vaikutuksen kesto on annoksesta riippuvainen. Suositusannoksia käyttäen sekä antihypertensiivisen että hemodynaamisen vaikutuksen on kuitenkin osoitettu kestävänsä vähintään 24 tunnin ajan.

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

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

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

Hydroklooritiatsidi

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

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

Ei-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).

YHDISTELMÄVALMISTE

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

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

ENALAPRIILIIN LIITTYVÄT TIEDOT

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Imetys

5 synnyttäneelle naiselle annettiin 20 mg kerta-annokset enalapriilia ja havaittiin sen keskimääräisen huippupitoisuuden rintamaidossa olevan 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 0,54–5,9 mikrog/l) 4–6 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Keskimääräinen enalapriilaatin huippupitoisuus oli 1,7 mikrog/l (vaihteluväli 1,2–2,3 mikrog/l) ja se ilmeni vaihtelevasti 24 tunnin aikana. Näistä tiedoista johtaen, pelkästään rintaruokintaa saavan lapsen saama maksimiannos olisi n. 0,16 %:a äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Naiselta, joka oli käyttänyt enalapriilia suun kautta 10 mg 11 kuukauden ajan, mitattiin enalapriilin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 2 mikrog/l 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen ja enalapriilaatin huippupitoisuudeksi rintamaidossa 0,75 mikrog/l n. 9 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Enalapriilin ja enalapriilaatin kokonaismäärät mitattuna rintamaidosta 24 tunnin kuluessa olivat 1,44 mikrog/l ja 0,63 mikrog/l. Enalapriilaatin pitoisuudet rintamaidossa olivat mittaamattomissa (< 0,2 mikrog/l) 4 tuntia kerta-annoksen 5 mg jälkeen yhdeltä naiselta ja 10 mg jälkeen kahdelta naiselta; enalapriilaatin pitoisuuksia ei mitattu.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Munuaisten vajaatoiminta

Enalapriili- ja enalapriilaattialtistus suurenee, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 40–60 ml/min) ja jotka käyttivät 5 mg:n enalapriiliannoksia kerran vuorokaudessa, enalapriilaatin vakaan tilan AUC-arvot olivat noin kaksi kertaa suuremmat kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaalia. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma \leq 30 ml/min) AUC-arvot suurenevät noin 8-kertaisiksi. Tämänasteisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä enalapriilaatin efektiivinen puoliintumisaika pitenee ja vakaan tilan saavuttaminen hidastuu toistuvia enalapriililääkännoksia käytettäessä (ks. kohta 4.2, Munuaisten vajaatoiminta).

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

HYDROKLOORITIATSIDIN LIITTYVÄT TIEDOT

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Eliminaatio

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Lisääntymistoksisuutta selvittäneiden tutkimusten mukaan enalapriili ei vaikuta rotan hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn, eikä se ole ollut teratogeenista. Kun naarasrotille annettiin enalapriilia ennen parittelua ja koko kantoajan, havaittiin jälkeläiskuolleisuuden lisääntymistä

imetyksen aikana. Yhdisteen on osoitettu läpäisevän istukan ja se erittyy maitoon. ACE:n estäjiin kuuluvien yhdisteiden on osoitettu olevan sikiötoksisia (aiheuttavan sikiövaurioita ja/tai sikiökuolemia), jos niitä käytetään toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan, mutta ei veri-aivoestettä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

kalsiumvetyfosfaatti, dihydraatti
laktoosimonohydraatti
magnesiumstearaatti
maissitärkkelys
natriumvetykarbonaatti
talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18897

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.01.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.01.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Linatil comp 20 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 85,12 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, oval, bikonvex, delbar tablett med skåra på den ena sidan och märkt "E H" på den andra sidan.

Brytskåran är endast till för att dela tablett och därmed underlätta nedsväljning och inte för uppdelning i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Denna bestämda doskombination är indicerad hos patienter vars blodtryck inte kan kontrolleras adekvat med enbart enalapril. Denna bestämda dos kan även ersätta kombination av 20 mg enalaprilmaleat och 12,5 mg hydroklortiazid hos patienter som har stabiliserats på de enskilda aktiva substanserna, givet i samma proportioner som separata läkemedel. Den fasta doskombinationen är inte lämplig som initial behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är en tablett dagligen.

Linatil comp kan ges som en enstaka dos dagligen med eller utan mat. Individuell dositering med de båda aktiva substanserna rekommenderas. Då det är kliniskt lämpligt kan direkt övergång från monoterapi med ACE-hämmare till den fasta kombinationen övervägas.

Tidigare diuretikabehandling

Behandling med diuretika ska avslutas 2–3 dagar innan behandling med Linatil comp inleds.

Nedsatt njurfunktion

- Kreatinin clearance ≥ 30 ml/min: Enalaprildosen bör titreras hos patienter med nedsatt njurfunktion vars kreatinin clearance är ≥ 30 ml/min innan övergång till den fasta kombinationen sker. Loop-diuretika är att föredra framför tiazider i denna patientgrupp. Dosen enalaprilmaleat och hydroklortiazid bör hållas så låg som möjligt (se avsnitt 4.4).

Kalium och kreatinin ska kontrolleras med jämna mellanrum hos dessa patienter, t.ex. varannan månad efter att behandlingen har stabiliserats (se avsnitt 4.4).

- Kreatinin clearance < 30 ml/min: se avsnitt 4.3.

Särskilda patientgrupper

Hos patienter med salt-/vätskebrist är startdosen 5 mg enalapril eller lägre. Individuell dositering med enalapril och hydroklortiazid rekommenderas.

Äldre

Effekt och tolerabilitet av samtidig behandling med enalapril och hydroklortiazid har i kliniska studier visat sig vara samma för äldre hypertensiva patienter som för yngre patienter. Vid fysiologiskt nedsatt njurfunktion rekommenderas enskild dositering med den aktiva substansen enalapril innan användning av den fasta kombinationen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt med Linatil comp hos barn och ungdomar har inte fastställts.

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot någon av de aktiva substanser eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance \leq 30 ml/min).
- Anuri.
- Anamnes på angioödem associerat med tidigare behandling med en angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare).
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Överkänslighet mot sulfonamider.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gravt nedsatt leverfunktion/leveragefalopati.
- Samtidig användning av Linatil 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 sakubitril/valsartan. Behandling med Linatil comp får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitten 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Enalaprilmaleat-hydroklortiazid

Hypotoni och elektrolytobalans

Symtomatisk hypotoni ses sällan hos hypertensiva patienter utan komplikationer. Hos hypertensiva patienter som får Linatil comp är det mer troligt att symptomatisk hypotoni uppkommer om patienten har blivit uttorkad, t.ex. av diuretikabehandling, restriktivt saltintag via födan, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Regelbunden kontroll av serumelektrolyter bör göras hos sådana patienter. Försiktighetsmått kan vara befogade för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna resultera i en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse. Hos patienter med hypertoni och hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion, har symptomatisk hypotoni observerats. Sannolikheten att detta inträffar är störst hos patienter med allvarligare grad av hjärtsvikt, vilket visar sig genom användning av höga doser loopdiuretika, hyponatremi eller nedsatt njurfunktion. Dessa patienter måste påbörja behandlingen under medicinsk övervakning, helst på sjukhus, och patienterna måste följas noggrant när enalaprildosen och/eller diuretikadosen justeras.

Om hypotoni uppkommer, bör patienten placeras i liggande ställning och om nödvändigt få en intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för fortsatt dosering, utan denna kan ges utan problem när väl blodtrycket stigit efter volymökning.

När plasmavolym och blodtryck åter normaliserats kan behandlingen återupptas, antingen med lägre dos eller med enbart den ena av komponenterna.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt, vilka har normalt eller lågt blodtryck, kan en ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket uppstå med enalapril. Denna effekt är förväntad och är oftast inte någon anledning till att avbryta behandlingen. Om hypotoni blir symtomatisk kan det vara nödvändigt med dosminskning och/eller avbrytande av diuretikum och/eller enalapril.

Nedsatt njurfunktion

Linatil comp skall ej ges till patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance < 80 ml/min och > 30 ml/min.) innan en titrering med enalapril har visat behov av att ge den mängd som ingår i tablett (se avsnitt 4.2).

Vissa hypertensiva patienter, utan märkbar tidigare njursjukdom, har utvecklat ökning av blodurea och serumkreatinin när enalapril har getts samtidigt som ett diuretikum (se avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion, samt Hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion). Om detta uppträder bör behandling med Linatil comp utsättas. Eventuell förekomst av underliggande njurartärstenos skall beaktas (se avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Renovaskulär hypertoni).

Hyperkalemi

Kombinationen enalapril och lågdosdiuretikum utesluter inte möjligheten att hyperkalemi uppträder (se avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Hyperkalemi).

Kombinationen ACE-hämmare och icke-kaliumsparande diuretikum utesluter dock inte utveckling av hypokalemi, särskilt hos diabetiker eller patienter med nedsatt njurfunktion. Serumkalium måste kontrolleras med jämna mellanrum.

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

Aortastenos/Hypertrofisk kardiomyopati

Liksom alla kärilvidgande läkemedel, bör ACE-hämmare ges med försiktighet till patienter med obstruktion av vänsterkammerutflödet samt undvikas ved kardiogen chock och hemodynamiskt signifikant obstruktion.

Nedsatt njurfunktion

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

Renovaskulär hypertoni

En ökad risk för hypotoni och njurinsufficiens föreligger när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensam fungerande njure behandlas med ACE-hämmare. Förlust av njurfunktionen kan ske med endast små förändringar av serumkreatinin. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas in under noggrann medicinsk övervakning och kontroll av njurfunktionen.

Njurtransplantation

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

Hemodialyspatienter

Enalapril är inte indicerat för användning till patienter som behöver dialys på grund av njursvikt. Anafylaktoida 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.

Leversvikt

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 leverenzymerna bör avsluta behandlingen med ACE-hämmare och få lämplig medicinsk uppföljning (se avsnitt 4.4, Hydroklortiazid, Leversjukdom).

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

Ökningar av serumkaliumvärden har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare, inklusive enalapril. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion, försämring av njurfunktion, ålder över 70 år, diabetes mellitus, interkurrenta tillstånd, speciellt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid) eller patienter som tar andra läkemedel som associeras med ökning av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare). Användning av kaliumsupplement, kaliumsparande diuretika eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan leda till en påtaglig ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga och ibland fatala arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat-hydroklortiazid, Hyperkalemi; Hydroklortiazid, Metaboliska och endokrina effekter, och 4.5).

Hypoglykemi

Diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin och som inleder behandling med en ACE-hämmare, bör uppmanas att noggrant kontrollera glukosvärdena i blodet pga. en ökad risk för hypoglykemi, speciellt under den första månaden med kombinerad behandling (se avsnitt 4.4, Hydroklortiazid, Hyperkalemi; Hydroklortiazid, Metaboliska och endokrina effekter, 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 enalapril. Detta kan uppkomma när som helst under behandlingen. I sådana fall ska Linatil comp genast sättas ut och lämplig övervakning inledas, för att fullständig tillbakagång av symptomen ska kunna säkerställas innan patienten skrivs ut. I de fall då svullnaden begränsats till ansikte och läppar försvinner tillståndet vanligen utan behandling även om antihistaminer har varit användbara för att lindra symtomen.

Även för patienter utan andnöd och där svullnaden är begränsad till tungan utan påverkan på andningen, kan förlängd observationsperiod behövas, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräcklig.

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

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 även avsnitt 4.3).

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

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

Anafylaktoida reaktioner under hyposensibilisering mot Hymenoptera

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid hyposensibilisering med geting eller bigift upplevt livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare före varje hyposensibilisering.

Anafylaktoida reaktioner vid LDL-aferes

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid low density lipoprotein (LDL)-aferes med dextransulfat upplevt livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom 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. Hosta inducerad av ACE-hämmare bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Enalapril blockerar bildningen av angiotensin II sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning 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 volymexpansion (se avsnitt 4.5).

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

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

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

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

Graviditet

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

Etniska skillnader

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

Hydroklortiazid

Nedsatt njurfunktion

Tiazider kan vara olämpliga som diuretika för patienter med nedsatt njurfunktion och är ineffektiva vid kreatininclearance ≤ 30 ml/min (dvs. måttligt till svår njurinsufficiens) (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat-hydroklortiazid, Nedsatt njurfunktion, Enalaprilmaleat, Nedsatt njurfunktion). När det gäller äldre patienter måste värdet för kreatininclearance justeras efter ålder, vikt och kön. Hypovolemi, sekundärt till diuretikaorsakad vätske- och natriumförlust i början av behandlingen, leder till lägre glomerulär filtration. Detta kan medföra ökning av blodurea och kreatinin.

Denna övergående funktionella nedsättning av njurfunktionen får inga konsekvenser för patienter med normal njurfunktion men kan förvärra redan existerande nedsatt njurfunktion.

Tiazider bör användas med försiktighet vid grav njursjukdom. Hos patienter med njursjukdom kan tiazider påskynda azotemi. Kumulativa effekter av läkemedlet kan utvecklas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om progressiv nedsatt njurfunktion blir tydlig, indikerat genom en ökning av icke-proteinkväve, måste behandlingen noga omprövas och ställning tas till huruvida diuretikabehandlingen bör sättas ut eller inte.

Leversjukdom

Tiazider skall användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre ändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma (se avsnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Leversvikt). I detta fall måste diuretikabehandlingen genast avbrytas. Linatil comp rekommenderas i allmänhet inte i kombination med sultoprid (se avsnitt 4.5).

Metaboliska och endokrina effekter

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

Förhöjning av kolesterol- och triglyceridnivåer har kopplats till tiazidbehandling. 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.

Den salt- och vätskebrist som orsakas av tiazider minskar urinelimineringen av urinsyra.

Tiazidbehandling har satts i samband med hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Denna

hyperurikemiska effekt förefaller vara dosrelaterad och är inte kliniskt signifikant vid dosen 6 mg hydroklortiazid. Vidare kan enalapril öka urinutsöndringen av urinsyra och därigenom minska den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

Regelbundna elektrolytbestämningar 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 obalans i vätske- eller elektrolytmängd är xerostomi, 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 så kan samtidig behandling med enalapril minska den diuretikainducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter som får kraftig diures, patienter med för litet peroralt elektrolytintag och hos 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.

Natremi

Natriumnivåerna måste bestämmas före behandlingens insättning och därefter med jämna mellanrum. All diuretikabehandling kan ge hyponatremi med risk för allvarliga följder. Eftersom en minskning av natremi initialt kan vara asymtomatisk är det nödvändigt med regelbundna kontroller och dessa måste ske ännu oftare hos högriskpatienter såsom äldre, undernärda och cirrotiska patienter (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Kalemi

Kaliumbrist och hypokalemi är de största riskerna förknippade med tiazider och relaterade diuretika. Hypokalemi (< 3,5 mmol/l) måste förhindras hos vissa riskpopulationer, såsom äldre och/eller undernärda patienter, särskilt då dessa står på kombinationsbehandling, cirrotiska patienter med ödem och ascites, kranskärlspatienter, patienter med hjärtsvikt. I dessa fall ökar hypokalemi kardiotoxiciteten av digitalisglykosider och risken för arytmier.

Hos patienter med långt QT-intervall, oavsett om det är medfött eller substansframkallat, ökar hypokalemi risken för grav arytmier, särskilt potentiellt dödligt torsade de pointes, särskilt hos patienter med bradykardi.

Kaliumnivåerna måste kontrolleras regelbundet, med början under behandlingens första vecka.

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 avseende paratyroideafunktion utförs.

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

Överkänslighet

Hos patienter som får tiazider kan överkänslighetsreaktioner uppträda oavsett om allergi eller bronkialastma finns i anamnesen. Det finns rapporter om att SLE förvärrats eller aktiverats vid användning av tiazider.

Choroidal effusion, akut närsynthet och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion med synfältsdefekt, akut övergående närsynthet och akut trångvinkelglaukom. Symtom omfattar akut nedsatt syn eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom timmar till veckor efter inledningen av läkemedelsbehandlingen. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust.

Primärbehandlingen består av utsättande av hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Snabb läkemedelsbehandling eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om ögontrycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för akut trångvinkelglaukom kan vara tidigare behandling med sulfonamider eller penicillinallergi.

Icke-melanom hudcancer

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

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer 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 hydroklortiazid kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av icke-melanom hudcancer (se även avsnitt 4.8).

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 Linatil comp sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enalaprilmaleat-hydroklortiazid

Andra blodtryckssänkande medel

Samtidig användning av dessa medel kan förstärka de hypotensiva effekterna av enalapril och hydroklortiazid.

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 nivåerna av litium och öka risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare.

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

Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare)

Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare) kan minska effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedel. Därför kan den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister, ACE-hämmare eller diuretika försvagas av NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare.

Samtidig administrering av NSAID (inklusive COX-2-hämmare) och angiotensin II-receptorantagonister eller 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 eller patienter med minskad blodvolym, inklusive patienter med diuretika behandling).

Enalaprilmaleat

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

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

Ciklosporin

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

Heparin

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

Diuretika (tiazider eller loop-diuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist och leda till en ökad risk för hypotoni vid behandlingsstart med enalapril (se avsnitt 4.2 och 4.4). De hypotensiva effekterna kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller ökat saltintag eller genom att behandlingen påbörjas med en låg dos enalapril.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Användning av vissa anestetiska läkemedel, tricykliska antidepressiva och 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 4.8).

Alkohol

Alkohol förstärker den hypotensiva effekten av ACE-hämmare.

Acetylsalicylsyra, trombolytika och β -blockerare

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

Guld

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-aldosteron-systemet (RAAS) med ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren

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

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

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

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

Hydroklortiazid

Icke-depolariserande muskelrelaxantia

Effekten av tubocurarin kan potentieras av tiazider.

Alkohol, barbiturater, antidepressiva eller opioidanalgetika

Förstärkning av ortostatisk hypotoni kan uppträda.

Antidiabetika (perorala medel och insulin)

Behandling med tiazid kan påverka glukostoleransen. Dosanpassning av antidiabetiska medlet kan behövas (se avsnitten 4.4 och 4.8). Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktosacidosis framkallad av en eventuell funktionell njursvikt relaterad till hydroklortiazid.

Kolestyramin och kolestipolresiner

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av hartser för anjonbyte. Enkeldoser av antingen kolestyramin eller kolestipolresiner binder hydroklortiazid och minskar absorptionen i gastrointestinaltrakten med upp till 85 resp. 43 %.

Läkemedel som påverkas av serumkaliumrubbningar

Periodisk kontroll av serumkalium och EKG rekommenderas när enalapril/hydroklortiazid ges tillsammans med läkemedel som påverkas av serumkaliumrubbningar (t.ex. digitalisglykosider och antiarytmika) och tillsammans med följande torsade de pointes (kammartakykardi)-framkallande läkemedel (däribland vissa antiarytmika) då hypokalemi är en predisponerande faktor för torsade de pointes (kammartakykardi):

- Klass Ia-antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid, prokainamid)
- Klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, defetilid, ibutilid).
- Vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Övriga (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin IV).

Digitalisglykosider

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

Kortikosteroider, ACTH

Intensifierad elektrolytbrist särskilt hypokalemi.

Loop-diuretika (t.ex. furosemid), karbenoxolon, eller laxermedelsmissbruk

Hydroklortiazid kan öka förlust av kalium och/eller magnesium.

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin)

Effekten av pressoraminer kan minska men inte tillräckligt för att utesluta deras användning.

Cytostatika (t.ex. cyklofosamid, metotrexat)

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

Andra antihypertensiva läkemedel

Additiv effekt.

Läkemedel som används vid behandling av gikt (probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosanpassning av urikosuriska läkemedel kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan öka nivån av serumurinsyra. Dosökning av probenecid eller sulfinpyrazon kan krävas. Samtidig tillförsel av en tiazid kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinerga medel (t.ex. atropin, biperiden)

Ökning av biotillgängligheten av tiaziddiuretika genom minskning av gastrointestinal motilitet och magsäckstömningshastighet.

Salicylater

Vid intag av höga doser salicylater kan hydroklortiazid förstärka den toxiska effekten av salicylater på det centrala nervsystemet.

Metyldopa

Det har förekommit enstaka rapporter om att hemolytisk anemi inträffat vid samtidig användning av hydroklortiazid och metyldopa.

Ciklosporin

Samtidig behandling med ciklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

Kalciumsalter och vitamin D

Tiaziddiuretika kan öka serumkalciumnivåerna på grund av minskad utsöndring. Om kalciumtillägg måste förskrivas ska serumkalciumnivåerna kontrolleras och kalciumdosen anpassas efter detta.

Interaktioner i laboratorievärden

På grund av deras effekter på kalciummetabolismen kan tiazider interferera med värden på paratyroideafunktionen (se avsnitt 4.4).

Karbamazepin

Risk för symtomatisk hyponatremi. Klinisk och biologisk kontroll krävs.

Jodkontrastmedel

Vid diuretikaframkallad dehydrering finns det ökad risk för akut njursvikt, särskilt med höga doser av jodkontrastmedel.

Patienterna ska återfå vätskebalansen före tillförsel.

Amfotericin B (parenteralt)

Hydroklortiazid kan intensifiera elektrolytbalans, särskilt hypokalemi.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts med vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses helt nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt, och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimester kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör man beakta att yrsel eller trötthet kan uppträda ibland (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Enalapril/hydroklortiazid tolereras vanligen väl. I kliniska studier har biverkningarna vanligen varit lindriga och övergående och i de flesta fallen har de inte krävt avbrytande av behandlingen.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska studier med enalapril/hydroklortiazid var huvudvärk och hosta.

Följande biverkningar har rapporterats för enalapril/hydroklortiazid, enbart enalapril eller enbart hydroklortiazid under kliniska studier eller efter försäljningsstarten:

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)

Tabell 1: Biverkningar med enalaprilmaleat/hydroklortiazid

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>			Sialadenit			
<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 i hemoglobin, sänkningar av hematokrit, trombocytopeni, agranulocytos, benmärgssuppression, leukopeni, pancytopeni, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar		
<i>Immunsystemet</i>				Anafylaktisk reaktion		

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Endokrina systemet						Tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
Metabolism och nutrition		Hypokalemi, kolesterolkning, triglyceridökning, hyperurikemi	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4), hypomagnesiemi, gikt*, störningar i elektrolytbalansen, inklusive hyponatremi	Blodglukosökning	Hyperkalemi (se avsnitt 4.4)	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, depression, synkope, smakpåverkan	Förvirring, somnolens, sömnlöshet, nervositet, parestesi, vertigo, minskad libido*, rastlöshet	Avvikande drömmar, sömnsvårigheter, pares (till följd av hypokalemi)		
Ögon	Dimsyn		Övergående ackommodationsstörningar, xantopsi			
Öron och balansorgan			Tinnitus			
Hjärtat och blodkärl	Yrsel	Hypotoni, ortostatisk hypotoni, rytmstörningar, angina pectoris, takykardi	Värmevallningar, palpitationer, nekrotiserande vaskulit, hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse ^{&} , möjligtvis sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Raynauds fenomen		

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Hosta	Dyspné	Rinorré, halsont och heshet, bronkospasm/astma	Lunginfiltrat, andningssvårigheter (inklusive pneumoni och lungödem), rinit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni		
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Diarré, magsmärtor	Ileus, pankreatit, kräkningar, dyspepsi, förstoppning, aptitlöshet, magirritation, muntorrhet, magsår, flatulens*	Stomatit/aftösa sår, glossit	Intestinalt angioödem	
<i>Lever och gallvägar</i>				Leversvikt, levernekros (kan vara dödlig), hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, gulsot, kolecystit (främst patienter med tidigare kolelitiatis)		

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag (exantem), överkänslighet/angioödem: angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, stämband och/eller struphuvud har rapporterats (se avsnitt 4.4)	Diafores, pruritus, urtikaria, alopeci, ljuskänslighet	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys, purpura, kutan lupus erythematosus, erythrodermi, pemfigus		Ett symptomkomplex har rapporterats vilket kan inkludera några eller alla av följande symptom: feber, serosit, vaskulit, myalgi/myosit, artralgi/artrit, positivt test på ANA, förhöjda ESR-värden, eosinofili och leukocytos. Utslag, ljuskänslighet eller andra dermatologiska yttringar kan förekomma.
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelkramp [†]	Artralgi*			
Njurar och urinvägar			Renal dysfunktion, njursvikt, proteinuri	Oliguri, interstitiell nefrit		
Reproduktion sorgan och bröstkörtel			Impotens	Gynekomasti		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni	Bröstsmärtor, trötthet	Sjukdomskänsla, feber			

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar		Hyperkalemi, ökning av serumkreatinin	Ökning av blodurea, hyponatremi	Förhöjda leverenzymmer, förhöjt serumbilirubin		

& Förekomstfrekvenserna var jämförbara med dem i placebo- och aktivkontrollgrupperna i kliniska studier.

* Har endast setts med doser på 12,5 mg och 25 mg hydroklortiazid.

† Kategoriseringen av muskelkramper som en vanlig biverkning gäller för doser på 12,5 mg and 25 mg hydroklortiazid, medan kategoriseringen mindre vanlig gäller för doser på 6 mg hydroklortiazid.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer:

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Relaterat till hydroklortiazid

Biverkningar som inte nämns ovan

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: Glukosuri

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: Försämrad aptit, berusningskänsla

Ögon:

Ingen känd frekvens: Choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mycket sällsynta: Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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

Det finns ingen specifik information tillgänglig som gäller behandling av överdosering med Linatil comp. Symtom på överdosering är svår hypotoni, chock, stupor, bradykardi, elektrolytrubbningar och njursvikt. Behandlingen är symtomatisk och stödjande. Behandlingen med Linatil Comp ska avbrytas och patienten ska observeras noggrant. Föreslagna åtgärder är framkallande av kräkning, administrering av aktivt kol och administrering av ett laxermedel om läkemedelsintaget skett nyligen samt korrigerande av vätskebalans, elektrolytrubbning 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 samtidig blockering av renin-angiotensinsystemet och stupor. Symptom som associeras med överdosering av ACE-hämmare inkluderar cirkulatorisk chock,

elektrolytrubbningar, 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 respektive 440 mg enalaprilmaleat.

Rekommenderad behandling vid överdosering är intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Om hypotoni uppträder bör patienten placeras i framstupa sidoläge. Om tillgänglig 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, magpumpning, 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 kraftig diures.

Förutom den förväntade diuresen kan överdosering av tiazider ge olika grader av letargi vilket kan utvecklas till koma inom några timmar, med minimal andningsdepression och kardiovaskulär funktion och utan tecken på serumelektrolytförändringar eller dehydrering. Mekanismen bakom tiazidframkallad CNS-depression är okänd.

Gastrointestinal irritation såväl som ökad halt av blodurea rapporterades och särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion kan vissa förändringar i serumelektrolyter förekomma.

Kliniska symptom som illamående, kräkningar, hypotoni, kramper, yrsel, somnolens, förvirring i olika stadier, polyuri eller oliguri ned till anuri (genom hypovolemi) kan förekomma.

Om digitalis också har administrerats kan hypokalemi accentuera hjärtarytmier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: enalapril och diuretika. ATC-kod: C09BA02.

Verkningsmekanism

BETRÄFFANDE ENALAPRIL

Enalaprilmaleat är maleatsaltet av enalapril, ett derivat av två aminosyror, L-alanin och L-prolin. Angiotensinkonverterande enzym (ACE) är ett peptidyl-dipeptidas som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till pressorsubstansen angiotensin II. Efter absorption hydrolyseras enalapril till enalaprilat, som hämmar ACE. Hämmning av ACE ger minskat plasma-angiotensin II, vilket leder till ökad plasma-renin-aktivitet genom borttagning av negativ återkoppling av reninfrisättning och minskad aldosteronutsöndring. ACE är identiskt med kininas II. Alltså kan enalapril också blockera nedbrytningen av bradykinin, en potent vasodepressorpeptid. Betydelsen för den terapeutiska effekten av detta återstår emellertid att klarlägga.

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

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades

jämfört med monoterapi.

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

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

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

BETRÄFFANDE HYDROKLORTIAZID

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum som verkar genom att hämma vätskeutdrivningen och ett blodtryckssänkande medel som ökar den tubulära återabsorptionen av natrium i det kortikala vätskeutspädande segmentet.

Det ökar urinutsöndringen av natrium och klorid och, i mindre utsträckning, utsöndringen av kalium och magnesium, och ökar på så sett diuresen och utövar en antihypertensiv effekt.

Egenskaper i antihypertensiv behandling

Enalapril

Även om det är troligt att den mekanism genom vilken enalapril sänker blodtrycket främst är en primär suppression av renin-angiotensinsystemet, är enalapril antihypertensivt även hos patienter med låg-renin hypertoni.

Tillförsel av enalapril till patienter med hypertoni ger en sänkning av både liggande och stående blodtryck utan någon signifikant ökning i hjärtfrekvensen.

Symtomatisk postural hypotoni är ovanlig. Hos vissa patienter kan utveckling av optimal blodtryckssänkning kräva flera veckors behandling. Abrupt utsättande av enalapril har inte associerats med snabb blodtrycksökning.

Effektiv hämning av ACE-aktivitet inträffar oftast 2 till 4 timmar efter peroral tillförsel av en enstaka dos enalapril. Påslag av antihypertensiv aktivitet sågs vanligen efter en timme och maximal blodtryckssänkning uppnåddes 4 till 6 timmar efter tillförsel. Durationen av effekten är dosrelaterad. Vid rekommenderade doser har antihypertensiva och hemodynamiska effekter emellertid visat sig kvarstå under minst 24 timmar.

I hemodynamiska studier på patienter med essentiell hypertoni åtföljdes blodtryckssänkningen av en minskning i perifert arteriellt motstånd med en ökning i hjärtoutput och liten eller ingen förändring i hjärtfrekvensen. Efter tillförsel av enalapril inträffade en ökning i njurbloodflöde; glomerulär filtrationshastighet var oförändrad. Det fanns inget bevis för natrium- eller vätskeretention, men hos patienter med låg glomerulär filtrationshastighet före behandlingen ökade vanligen denna hastighet. I kliniska korttidsstudier på diabetes- och icke-diabetespacienter med njursjukdom sågs minskningar i albuminuri och urinutsöndring av IgG och total urinprotein efter tillförsel av enalapril.

Vid tillförsel tillsammans med tiaziddiuretikum är de blodtryckssänkande effekterna av enalapril åtminstone additiva. Enalapril kan minska eller förhindra utveckling av tiazidinducerad hypokalemi.

Hydroklortiazid

Tiden till påslag av diuretisk aktivitet är cirka 2 timmar. Diuretisk aktivitet når sitt maximum efter 4 timmar och bibehålls under 6 till 12 timmar.

Över en viss dos når tiaziddiuretika en plåtå vad gäller behandlingseffekt men biverkningarna fortsätter att mångfaldigas. När behandlingen blir ineffektiv tjänar det inget till att öka dosen över den rekommenderade doseringen och detta leder ofta till biverkningar.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcancer och 8 629 fall av skivepitelcancer matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av hydroklortiazid ($\geq 50\ 000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för basalcancer och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för skivepitelcancer. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både basalcancer och skivepitelcancer. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (skivepitelcancer) och exponering för hydroklortiazid: 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 ($\sim 25\ 000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\ 000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

BETRÄFFANDE KOMBINATIONEN

I kliniska studier minskade samtidig tillförsel av enalapril och hydroklortiazid blodtrycket mer signifikant än med endera substansen ensamt.

Tillförsel av enalapril hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet och har en tendens att minska hydroklortiazidinducerat kalium.

Kombinationen av en ACE-hämmare och tiaziddiuretika ger en synergistisk effekt och minskar även risken för hypokalemi som framkallas genom användning av enbart diuretikum.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Samtidig tillförsel av enalapril och hydroklortiazid i olika doser har liten eller ingen effekt på biotillgängligheten av dessa två substanser.

BETRÄFFANDE ENALAPRIL

Absorption

Peroralt enalapril absorberas snabbt och maximala plasmanivåer inträffar inom 1 timme. Baserat på fynd i urin är omfattningen av absorptionen av enalapril från peroralt enalaprilmaleat 60%.

Absorptionen av peroralt enalapril påverkas inte av föda i magtarmkanalen.

Distribution

Efter absorption hydrolyseras peroralt enalapril snabbt och i omfattande grad till enalaprilat, en potent ACE-hämmare. Maximal serumkoncentration av enalaprilat uppnås inom 3 till 4 timmar efter en oral dos enalaprilmaleat. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av enalapril efter koncentrationer av enalaprilat nåddes efter fyra dagars behandling.

Inom det koncentrationsområde som är terapeutiskt relevant överstiger enalaprilbindningen till humana plasmaproteiner inte 60 %.

Amning

Efter en enkeldos på 20 mg peroralt hos 5 kvinnor postpartum, var den genomsnittliga maximala enalaprilatnivån $1,7\ \mu\text{g/L}$ (mellan $0,54$ och $5,9\ \mu\text{g/L}$) 4 till 6 timmar efter dosen. Den maximala enalaprilatnivån var $1,7\ \mu\text{g/L}$ (mellan $1,2$ och $2,3\ \mu\text{g/L}$): de maximala värdena inträffade vid olika tidpunkter under 24-timmarsperioden. Med användning av data för maximala mjölknivåer skulle det estimerade maximala intaget hos ett spädbarn som endast dricker bröstmjolk bli cirka 0,16% av moderns viktnpassade dos. En kvinna som hade tagit peroralt enalapril 10 mg dagligen under 11 månader hade maximala enalaprilmjölknivåer på $2\ \mu\text{g/L}$ 4 timmar efter en dos och maximala enalaprilatnivåer på $0,75\ \mu\text{g/L}$ ungefär 9 timmar efter dosen. Den totala mängden av enalapril och enalaprilat mätt i mjölk under 24 timmarsperioden var $1,44\ \mu\text{g/L}$ respektive $0,63\ \mu\text{g/L}$. Enalaprilatmjölknivåer var inte detekterbara ($< 0,2\ \mu\text{g/L}$) 4 timmar efter en enkeldos av enalapril 5 mg hos 1 mor och 10 mg hos 2 mödrar; enalaprilnivåer bestämdes inte.

Metabolism

Förutom omvandling till enalaprilat finns inga bevis för signifikant metabolism av enalapril.

Elimination

Utsöndringen av enalaprilat sker primärt via njurarna. De viktigaste komponenterna i urin är enalaprilat, vilket svarar för cirka 40 % av dosen, och intakt enalapril (ungefär 20 %).

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för enalapril och enalaprilat ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med lindrig till måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 40–60 ml/min) var steady state AUC av enalaprilat ungefär dubbelt så stor som hos patienter med normal njurfunktion, efter administrering av 5 mg en gång dagligen. Vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance \leq 30 ml/min), ökade AUC åttafaldigt och den effektiva halveringstiden av enalaprilat efter upprepad dosering var förlängd vid denna grad av njurinsufficiens och tiden till steady state fördröjs (se avsnitt 4.2, Nedsatt njurfunktion). Enalaprilat kan eliminera från cirkulationen via hemodialys. Dialysclearance är 62 ml/min.

BETRÄFFANDE HYDROKLORTIAZID

Absorption

Peroral absorption av hydroklortiazid är relativt snabb.

Biotillgängligheten av hydroklortiazid varierar mellan 60 och 80 %. Tiden till maximala plasmakoncentrationer (T_{max}) varierar mellan 1,5 och 5 timmar, med en mediantid på cirka 4 timmar.

Distribution

Proteinbindningen är cirka 40 %. Den genomsnittliga plasmahalveringstiden hos fastande individer har rapporterats till mellan 5 och 15 timmar.

Eliminering

Hydroklortiazid elimineras snabbt av njurarna och utsöndras i oförändrad form (> 95 %) i urinen. Minst 61 % av den peroral dos elimineras i oförändrad form inom 24 timmar. Vid nedsatt njur- och hjärtfunktion, som hos äldre, är njurclearance av hydroklortiazid reducerad, och elimineringshalveringstiden ökad. Äldre individer visar även ökade maximala plasmakoncentrationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dostoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionsstudier indikerar att enalapril inte har någon effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga hos råttor, samt inte är teratogent. I en studie där honråttor fick doser före parning och under dräktighetsperioden, dog ett ökat antal rättungar under diperioden. Enalapril har visats passera placenta och utsöndras i bröstmjölk.

Angiotensinkonverterande enzymhämmare, som läkemedelsklass, har visat sig vara fetotoxiska (orsaka skada och/eller död hos foster vid tillförsel under andra och tredje trimestern av graviditet). Hydroklortiazid passerar placentan men inte blod-hjärnbarriären.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

kalciumpvåtefosfatdihydrat
laktosmonohydrat
magnesiumstearat
majsstärkelse
natriumpvåtekarbonat
talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i blister (Al/PA/AL/PVC), vilka i sin tur är förpackade i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 50x1, 56, 60, 98, 100 eller 120 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18897

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.01.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 14.01.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.5.2022