

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPRARAADI NIMETUS

EnaHEXAL 10 mg, tabletid

EnaHEXAL 20 mg, tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 või 20 mg enalapriilmaleaati.

INN. *Enalaprilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

EnaHEXAL 10 mg, tabletid

Ovaalsed, kumerad, punakaspruunid, survetundlikud, poolitusjoonega tabletid, mille ühel küljel on märgistus EN 10.

EnaHEXAL 20 mg, tabletid

Ovaalsed, kumerad, oranžid, survetundlikud, poolitusjoonega tabletid, mille ühel küljel on märgistus EN 20.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon. Südamepuudulikkus.

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse vältimine vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on 35% või vähem).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Toit ei mõjusta EnaHEXAL'i imendumist.

Annus määratakse individuaalselt, lähtudes patsiendi seisundist (vt lõik 4.4) ja vererõhu allumisest ravile.

#### Hüpertensioon

Sõltuvalt hüpertensiooni raskusastmest ja patsiendi seisundist (vt allpool) on algannus 5 mg kuni 20 mg. EnaHEXAL'i võetakse üks kord ööpäevas. Kerge hüpertensiooni puhul on soovitatav algannus 5 mg kuni 10 mg ööpäevas. Tugevalt aktiveeritud reniin-angiotensiin-aldoseteroon-süsteemiga patsientidel (näiteks renovaskulaarne hüpertensioon, soolade ja/või vedelikupuudus, kardiaalne dekompensatsioon või raske hüpertensioon) võib algannuse manustamine kutsuda esile tugeva vererõhu languse. Sellistel juhtudel on soovitatavaks algannuseks 5 mg või vähem ning ravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all.

Kui eelnevalt on saadud ravi kõrgetes annustes diureetikumidega, võib ravi alustamine enalapriiliga põhjustada vedelikupuudust ja suurendada hüpotensiooni riski. Selliste patsientide puhul soovitatakse ravi alustada 5 mg või madalama annusega. Võimaluse korral on soovitatav diureetilise ravi äräjätmine 2...3 päeva enne EnaHEXAL'i manustama hakkamist. Jälgida neerufunktsiooni ja kaaliumi taset.

Tavaline säilitusannus on 20 mg ööpäevas. Maksimaalne säilitusannus on 40 mg ööpäevas.

#### Südamepuudulikkus/vasaku vatsakese asümptomaatiline düsfunktsioon

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse ravis kasutatakse EnaHEXAL'i täiendava ravimina diureetikumidele ja vajaduse korral digitaalsetele või beeta-blokaatoritele. Sümptomaatilise südamepuudulikkuse või vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooni korral on algannus 2,5 mg. Ravi tuleb alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, et määrata kindlaks ravimi algoime vererõhule. Kui ravi algul sümptomaatilist hüpotensiooni ei teki (või pärast selle efektiivset ravimist), tuleb EnaHEXAL'i annust järk-järgult suurendada kuni tavalise säilitusannuseni 20 mg, mida manustatakse kas korraga või kaheks annuseks jaotatuna, olenevalt ravimi taluvusest patsiendi poolt. Annuse tiitrimist soovitatakse läbi viia 2...4 nädala jooksul. Maksimaalne annus on 40 mg ööpäevas, mida manustatakse kaheks annuseks jaotatuna.

Soovitatav EnaHEXAL'i annuste tiitrimine südamepuudulikkuse/vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel:

Nädal	Annus, mg päevas
1. nädal	<b>1. kuni 3. päev:</b> ühekordse annusena 2,5 mg päevas* <b>4. kuni 7. päev:</b> 5 mg päevas kaheks annuseks jaotatuna
2. nädal	10 mg päevas ühekordse annusena või kaheks annuseks jaotatuna
3. ja 4. nädal	20 mg päevas ühekordse annusena või kaheks annuseks jaotatuna

\* neerufunktsiooni langusega või diureetikume võtvate patsientide puhul tuleb järgida ettevaatusabinõusid (vt lõik 4.4).

Enne ja pärast EnaHEXAL-ravi alustamist tuleb jälgida vererõhku ja neerufunktsiooni (vt lõik 4.4), kuna on kirjeldatud hüpotensiooni ja (harvem) kaasuva neerupuudulikkuse teket. Diureetikume saavatel patsientidel tuleb võimaluse korral nende annust vähendada enne EnaHEXAL -ravi alustamist. Pärast EnaHEXAL'i esimese annuse manustamist ilmnev hüpotensioon on tavaliselt möödud ega takista edasist ravi. Samuti tuleb jälgida kaaliumisisaldust seerumis ja neerufunktsiooni.

#### Annustamine neerupuudulikkuse korral

Enalapriili manustamise intervalle tuleb tavaliselt pikendada ja/või annust vähendada.

Kreatiini kliirens (CrCl) ml/min	Algannus, mg päevas
30<CrCl<80	5...10
10<CrCl≤30	2,5
CrCl≤10	2,5 mg dialüüsipäeval*

\* vt lõik 4.4.

Enalapriilaat on dialüüsivab. Dialüüsivabadel päevadel tuleb annust korrigeerida sõltuvalt vererõhu vastusest.

#### Eakad

Annuste määramisel tuleb eakate patsientide puhul lähtuda neerufunktsioonist (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

EnaHEXAL'i kliinilise kasutamise kogemused hüpertensiooniga lastel on piiratud (vt lõik 4.4, 5.1 ja 5.2).

Tablette neelata oskavatele lastele määratakse annus individuaalselt, arvestades patsiendi seisundit ja vererõhu alluvust ravile. Soovitavaks algannuseks on 20...50 kg kehakaaluga patsientidele 2,5 mg ja  $\geq 50$  kg kehakaaluga patsientidele 5 mg. EnaHEXAL'i manustatakse üks kord päevas. Annus tuleb kohandada vastavalt patsiendi vajadustele. Maksimaalne ööpäevane annus on 20...50 kg kehakaaluga patsientidele 20 mg ja  $\geq 50$  kg kehakaaluga patsientidele 40 mg (vt lõik 4.4).

Vastavate andmete puudumise tõttu ei soovitata EnaHEXAL'i kasutada vastündinutel ja lastel, kelle glomerulaarfiltratsioon on  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus enalapriili, ravimi ükskõik millise abiaine või AKE-inhibiitorite suhtes. Varasema AKE inhibiitorite manustamisega seoses tekkinud angioneurootiline ödeem. Pärilik või idiopaatiline angioödeem.

Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

EnaHEXAL'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Sümptomaatiline hüpotensioon

Tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel esineb sümptomaatilist hüpotensiooni harva.

Hüpertensiooniga patsientidel, kes saavad EnaHEXAL'i on sümptomaatilise hüpotensiooni teke tõenäolisem patsientidel, kelle veremaht on vähenenud - nt diureetilise ravi järgselt, pärast keedusoola piiramist toidus, dialüüsi, kõhulahtisust või oksendamist (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümptomaatilist hüpotensiooni on täheldatud südamepuudulikkusega patsientidel, kaasneva neerupuudulikkusega või ilma. Sagedamini võib see esineda südamepuudulikkuse raskemate vormidega haigetel, kelle ravivastus kasutatakse suurtes annustes lingudiureetikume, kellel esinevad hüponatreemia või neerufunktsiooni kahjustus. Neil patsientidel tuleb ravi alustada meditsiinilise järelevalve all ja patsiente tuleb alati hoolikalt jälgida, kui EnaHEXAL'i ja/või diureetikumi annust kohandatakse. Sama kehtib ka stenokardia või ajuveresoonkonna isheemiliste haiguste korral, kui väljendunud hüpotensioon võib põhjustada ägedat müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient asetada lamavasse asendisse ja vajadusel manustada veeni füsioloogilist lahust. Mõõduv hüpotensioon ei ole vastunäidustuseks ravimi edasisele kasutamisele, mida saab tavaliselt teha probleemideta, kui eelnevalt on vererõhku tõstetud veremahu suurendamise teel.

Mõnedel normaalse või madala vererõhuga südamepuudulikkusega patsientidel võib EnaHEXAL tingida süsteemse vererõhu edasist langust. See toime on ootuspärane ega ole tavaliselt ravi katkestamise põhjus. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib olla vaja annust vähendada ja/või katkestada ravi diureetikumi ja/või EnaHEXAL'iga.

#### Aordi- või mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega, tuleb vasaku vatsakese väljavoolu takistusega patsientidele manustada AKE inhibiitoreid ettevaatlikult ning vältida nende kasutamist kardiogeense šoki ja hemodünaamiliselt märkimisväärselt väljendunud takistuse puhul.

#### Neerufunktsiooni kahjustus

Neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens  $<80$  ml/min) tuleb enalapriili algannust kohandada vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2) ja seejärel vastavalt patsiendi ravivastusele. Nende patsientide tavakäsitlusse kuulub pidev kaaliumi ja kreatiniinisalduse jälgimine.

Enalapriiliga seoses on kirjeldatud neerupuudulikkuse teket, peamiselt raske südamepuudulikkusega patsientidel või olemasoleva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsientidel. Haiguse

viivitamatul äratundmisel ja ravimisel on enalapriiliga seoses tekkinud neerupuudulikkus üldiselt pöörduv.

Urea- ja kreatiniinisalduse tõusu seerumis on esinenud ka mõnedel hüpertensiivsetel patsientidel, kellel puudub neeruhaigus anamneesis, kuid samaaegselt enalapriiliga kasutatakse diureetikumi. Vajalik võib olla enalapriili annuse vähendamine ja/või diureetilise ravi ärajätmine. Sellises olukorras tuleb arvestada neeruarteri stenoosi võimalusega (vt lõik 4.4 Renovaskulaarne hüpertensioon).

#### Renovaskulaarne hüpertensioon

Risk hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks on suurem, kui AKE inhibiitorit manustatakse kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainukest toimivat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsiendile. Neerufunktsiooni kadumine võib tekkida vaid väikeste kreatiniinisalduse muutuste korral. Sellistel patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise jälgimise tingimustes ja madalate annustega, neid ettevaatlikult tiitrides ja neerufunktsiooni jälgides.

#### Neerusiirdamine

Hiljuti siirdatud neeruga patsientide puhul EnaHEXAL'i kasutamise kogemused puuduvad. Seetõttu ei ole ravi EnaHEXAL'iga soovitatav.

#### Maksapuudulikkus

Harvadel juhtudel on AKE-inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikteruse või hepatiidiga ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ja (mõnikord) lõpeb surmaga. Selle sündroomi tekkemehhanism ei ole teada. Kui AKE-inhibiitoreid manustavatel patsientidel tekib nahakollasus või märkimisväärne maksaensüümide tõus, tuleb AKE-inhibiitorite manustamine lõpetada ja teostada vastavat järelkontrolli.

#### Neutropeenia/Agranulotsütoos

AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel on kirjeldatud neutropeeniat/agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Normaalse neerufunktsiooniga ja ilma muude komplitseerivate asjaoludeta patsientidel tekib neutropeenia harva. Enalapriili tuleb kasutada eriti ettevaatlikult kollageen-vaskulaarse haigusega patsientidel, immuunsupressiivset ravi saavatel patsientidel, allopurinooli või prokaiinamiidi saavatel või nende komplitseerivate faktorite kombinatsiooniga patsientidel, eriti kui neil on varasem neerufunktsiooni langus. Osal neist patsientidest tekkisid tõsised infektsioonid, mis mõnel juhul ei reageerinud intensiivsele antibakteriaalsele ravile. Kui sellisele patsiendile määratakse enalapriili, sooviatakse perioodiliselt jälgida vere valgeliiblede arvu ja patsiente tuleb juhendada teavitama igasugustest infektsioonitunnustest.

#### Ülitundlikkus/angioneurootiline turse

Ravi jooksul AKE inhibiitoritega, sh EnaHEXAL'iga, võib tekkida näo, jäsemete, huulte, keele, häälekõri ja/või kõri angioneurootiline ödeem. See võib ilmnedagi igal ajal ravi kestel. Sellistel juhtudel tuleb ravi EnaHEXAL'iga koheselt lõpetada ja tagada haige pidev järelevalve kuni sümptomite täieliku kadumiseni. Isegi kui turse haarab ainult keele, ilma respiratoorse distressita, võib haige vajada pikemaajalist jälgimist, sest ravi antihistamiinikumide ja kortikosteroididega ei pruugi olla piisav.

Angioödeemiga seotud kõri- või keeletursest tingitud surmajuhtumeid on kirjeldatud väga harva. Kui tursest on haaratud keel, häälepaelad või kõri, tekib suurema tõenäosusega hingamisteede obstruktsioon, eriti kui anamneesis on hingamisteede operatsioon. Kui keel, häälepaelad või kõri on tursest haaratud, mis tõenäoliselt põhjustab hingamisteede obstruktsiooni, tuleb haigele otsekohe manustada naha alla adrenaliini 1:1000 lahust (0,3 ml...0,5 ml) ja/või hoida hingamisteed vabad.

AKE inhibiitoreid saavatel mustanahalistel patsientidel on kirjeldatud suurema sagedusega angioödeemi võrreldes mitte-mustanahalistega.

AKE inhibiitoritega mitteseotud angioödeemi anamneesis patsientidel on teatatud angioödeemi suuremast sagedusest AKE inhibiitorite kasutamisel. (vt ka lõik 4.3)

### Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibilisatsioonil kiletiivaliste mürgi suhtes

Harva on kiletiivaliste mürgi suhtes desensibiliseerivat ravi ajal AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel ilmnenud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone hoiti ära katkestades AKE inhibiitori ajutiselt enne iga desensibilisatsiooni.

### Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL afereesi ajal

Harva on patsientidel, kes saavad ravi AKE inhibiitoritega, madal tihedusega lipoproteiini (LDL) afereesi ajal dekstraansulfaadiga tekkinud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone hoiti ära katkestades AKE inhibiitori ajutiselt enne iga afereesi.

### Hemodialüüsitavad haiged

Anafülaktoidseid reaktsioone on kirjeldatud patsientidel, keda on dialüüsitatud kasutada high-flux membraane (näit AN 69®) ja kes said samaaegselt ravi AKE inhibiitoriga. Nende patsientide puhul tuleb kaaluda dialüüsi teist tüüpi membraanide abil või vererõhu ravi teise klassi preparaadiga.

### Hüpopglükeemia

Suukaudseid diabeediravimeid manustavaid või insuliinravi saavaid diabeediga patsiente, kes alustavad AKE inhibiitori kasutamist, tuleb õpetada ennast hoolikalt jälgima hüpopglükeemia suhtes, eriti kombineeritud ravi esimestel kuudel (vt lõik 4.5).

### Köha

Mõnikord tekib AKE inhibiitorite kasutamise ajal köha. Tüüpiline köha on kuiv, püsiv ja kaob pärast ravi lõppu. AKE inhibiitoritest tingitud köha tuleks arvestada köha diferentsiaaldiagnoosimisel.

### Kirurgia/anesteesia

Suurte operatsioonide või anesteesia ajal, kus kasutatakse hüpotensiooni esilekutsuvaid aineid, blokeerib enalapriil angiotensiin II tekke reniini kompensatoorse vabanemise järgselt. Kui hüpotensiooni tekke põhjuseks on eeltoodud mehhanism, saab seda korrigeerida veremahu suurendamisega.

### Hüperkaleemia

AKE-inhibiitoreid (sh enalapriili) manustanud patsientidel on täheldatud kaaliumi sisalduse tõusu seerumis. Hüperkaleemia riskifaktorid on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70 eluaasta), diabeet, kaasuvad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge kardiaalne dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja kaaliumisäästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumipreparaatide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate samaaegne kasutamine või selliste ravimite manustamine, mis võivad suurendada kaaliumi sisaldust seerumis (näiteks hepariin). Kaaliumipreparaatide, kaaliumisäästvate diureetikumide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine eriti neerufunktsiooni häiretega patsientidel võib viia seerumi kaaliumisisalduse olulise suurenemiseni. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõnikord surmaga lõppevaid südame rütmihäireid. Kui enalapriili või mõne eespool nimetatud ravimi samaaegne manustamine on vajalik, tuleb neid kasutada ettevaatusega ning määrata sageli kaaliumi sisaldust seerumis. (vt lõik 4.5).

### Liitium

Liitiumi ja enalapriili kombinatsioon ei ole üldjuhul soovitatav (vt lõik 4.5).

### Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamise (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

#### Laktoos

EnaHEXAL sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. EnaHEXAL'i üks tablett sisaldab vähem kui 200 mg laktoosi.

#### Kasutamine lastel

Kogemus tõhususe ja ohutuse osas hüpertensiivsetel alla 6 aasta vanustel lastel on piiratud; teiste näidustuste puhul kogemus puudub. Piiratud farmakokineetilised andmed on saadaval üle 2 kuu vanuste laste kohta (vt ka lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2) EnaHEXAL'i ei soovitata lastele muude näidustuste puhul peale hüpertensiooni.

EnaHEXAL ei ole soovitatav vastsündinutele ja pediaatrilistele patsientidele, kelle glomerulaarfiltratsioon on  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , kuna selle kohta puuduvad andmed (vt lõik 4.2)

#### Rasedus ja imetamine

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi AKE inhibiitoritega. Välja arvatud juhul, kui AKE inhibiitorravi jätkamist peetakse vältimatuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia mõne muu antihüpertensiivse ravimi kasutamisele, millel on tõestatud ohutusprofiil raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ning alustada sobivat alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Enalapriili ei ole soovitatav kasutada imetamise ajal (vt lõigud 4.6 ja 5.2).

#### Etnilised erisused

Nagu teiste angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite puhul, on enalapriil vererõhu langetamisel ilmselt vähem tõhus mustanahalistel võrreldes mittemustanahalistega; tõenäoliselt on see tingitud madala reniinitasemega seisundite suuremast levimusest mustanahaliste hüpertensiooniga patsientide hulgas.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumilisandid

AKE inhibiitorid vähendavad diureetikumidest indutseeritud kaaliumi kadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumi lisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad viia seerumi kaaliumisisalduse olulisele tõusule. Kui samaaegne kasutus on näidustatud tõestatud hüpokaleemia tõttu, tuleb neid preparaate kasutada ettevaatusega ja jälgida sageli seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

#### Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Eelnev ravi suurte diureetikumi annustega võib põhjustada ringleva veremahu vähenemise ja hüpotensiooniriski enalapriili alustamisel (vt lõik 4.4). Hüpotensivset toimet saab vähendada katkestades diureetikumi, suurendades veremahtu või soola tarbimist või alustades ravi madalama enalapriili annusega.

#### Reniiin-angiotensiin-aldosteron-süsteem (RAAS)

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniiin-angiotensiin-aldosteron-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Teised hüpertensioonivastased ained

Nende ainete samaaegne kasutus võib suurendada enalapriili hüpotensioovset toimet. Nitroglütseriini ja teiste nitraatidevõi muude vasodilataatorite samaaegne kasutus võib vererõhku veelgi alandada.

### Liitium

Liitiumi ja AKE inhibiitori samaaegsel kasutusel on kirjeldatud pöörduvat liitiumi seerumitaseme ja toksilisuse tõusu. Tiasiiddiureetikumide samaaegne kasutus võib veelgi tõsta liitiumi taset ja suurendada liitiumi toksilisuse riski koosmanustamisel AKE inhibiitoriga. Enalapriili ei ole soovitatav kasutada koos liitiumiga, kuid kui selline kombinatsioon osutub vajalikuks, tuleb hoolikalt jälgida seerumi liitiumitaset (vt lõik 4.4).

### Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid/narkootikumid

Teatud anesteetikumide, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide samaaegsel kasutusel AKE inhibiitoritega võib ilmuda vererõhu suurem langus (vt lõik 4.4).

### Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd)

NSAIDide krooniline kasutus võib vähendada AKE inhibiitori antihüpertensiivset toimet.

MSPVAd (sh COX-2 inhibiitorid) ja AKE inhibiitorid avaldavad aditiivset toimet seerumi kaaliumile ja võivad põhjustada neerufunktsiooni langust. Need toimed on enamasti pöörduvad. Harva võib tekkida äge neerupuudulikkus, eriti häiritud neerufunktsiooniga patsientidel (nt eakad või dehüdreeritud patsiendid, sh diureetikumraviga patsiendid). Patsiendid peavad olema adekvaatselt hüdreeritud ja tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kaasneva ravi alustamist ja hiljem perioodiliselt.

### Kullapreparaadid

Süstitavat kullapreparaati (naatriumurotiomalaati) ja samaaegselt AKE inhibiitorit (sh enalapriili) saavatel patsientidel on harva kirjeldatud nitritoidseid reaktsioone (mille sümptomiteks on näo õhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

### Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüperensiivset toimet.

### Diabeediravimid

Epidemioloogilistes uuringutes on selgunud, et AKE inhibiitorite ja diabeedivastaste preparaatide (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ained) samaaegne manustamine võib põhjustada vere glükoosisisaldust vähendavat toimet koos hüpopglükeemia riskiga. See fenomen näis sagedamini ilmnevat kombineeritud ravi esimeste nädalate jooksul ja neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### Alkohol

Alkohol suurendab AKE inhibiitorite hüpotensiivset toimet

### Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütikumid ja beeta-blokaatorid

Enalapriili võib ohutult manustada koos atsetüülsalitsüülhappega (kardioloogilises annuses), trombolüütiliste ainete ja beeta-blokaatoritega.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

AKE inhibiitoreid ei soovitata kasutada raseduse esimese trimestri jooksul (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri jooksul (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
---

Epidemioloogilised andmed ei näita teratogeensuse riski pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril; siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Välja arvatud juhul, kui AKE inhibiitorravi jätkamist peetakse vältimatuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia mõne muu antihüpertensiivse ravimi kasutamisele, millel on tõestatud ohutusprofiil raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

On teada, et kokkupuude AKE inhibiitoritega raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdramnion, aeglustunud kolju luustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Tekkida võib oligohüdramnion, mis on tõenäoliselt tingitud loote neerufunktsiooni langusest ja mis võib põhjustada jäsemete kontraktuure, koljuluude deformatsioone ja hüpoplastiliste kopsude arenemist.

Kui kokkupuude AKE inhibiitoritega on toimunud raseduse teisel trimestril, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

Lapsi, kelle emad on võtnud AKE inhibiitoreid, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Imetamine

Piiratud farmakokineetilised andmed näitavad ravimi väga madalat kontsentratsiooni rinnapiimas (vt lõik 5.2). Kuigi need kontsentratsioonid tunduvad olevat kliiniliselt ebaolulised, ei soovitata EnaHEXAL'i kasutada rinnaga toitmise ajal enneaegsetel imikutel ja esimestel nädalatel pärast sünnitust, sest esineb hüpoteetiline risk kardiovaskulaarsete ja renaalsete toimete tekkeks ning puudub piisav kliiniline kogemus. Suuremate imikute puhul võib EnaHEXAL'i kasutamist rinnaga toitmise ajal kaaluda juhul, kui ravi on emale vajalik ja last jälgitakse võimalike kõrvaltoimete suhtes.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Autot juhtides või masinatega töötades tuleb arvestada, et aegajalt võib ilmneda pearinglus või nõrkus.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Enalapriili kasutamisega on seostatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sage (>1/10); sage (>1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100); harv (>1/10 000 kuni <1/1000); väga harv (<1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

##### Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: aneemia (mh aplastiline ja hemolüütiline)

Harv: neutropeenia, hemoglobiini vähenemine, hematokriti langus, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, luuüdi depressioon, pantsütopeenia, lümfadenopaatia, autoimmuunhaigused.

##### Endokriinsüsteemi häired:

Teadmata: antidiureetilise hormooni puuduliku sekretsiooni sündroom (SIADH).

##### Ainevahetus- ja toitumishäired:

Aeg-ajalt: hüpoplükeemia (vt lõik 4.4).

##### Närvisüsteemi ja psühhiaatrilised häired:

Sage: peavalu, depressioon.

Aeg-ajalt: segasus, somnolentsus, insomniat, närvilisus, paresteesia, vertiigo.

Harv: häiritud unenäod, unehäired.

##### Silma kahjustused:

Väga sage: hägune nägemine.

##### Südame ja vaskulaarsed häired:

Väga sage: pearinglus.

Sage: hüpotensioon (sh ortostaatiline hüpotensioon), sünkoop, valu rinnus, rütmihäired, stenokardia, tahhükardia.

Aeg-ajalt: ortostaatiline hüpotensioon, südamepekslemine, müokardiinfarkt või tserebrovaskulaarne tüsistus\* (kõrge riskiga haigetel on võimalik sekundaarne teke süveneva hüpotensiooni tõttu) (vt lõik 4.4).

Harv: Raynaud' fenomen.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiiniumi häired:

Väga sage: köha.

Sage: düspnoe.

Aeg-ajalt: rinorröa, kurgu valu ja hääle kähedus, bronhospasm/astma.

Harv: kopsuinfiltraadid, riniit, allergiline alveoliit/eosinofiilne pneumoonia.

#### Seedetrakti häired:

Väga sage: iiveldus.

Sage: kõhulahtisus, kõhuvalu, maitsetundlikkuse muutus

Aeg-ajalt: soolesulgus, kõhunäärme põletik, oksendamine, düspepsia, kõhukinnisus, anoreksia, maoärritus, suukuivus, maohaavand.

Harv: stomatiit/aftoosne haavandumine, glossiit.

Väga harv: peensoole angioödeem.

#### Maksa- ja sapiteede häired:

Harv: maksapuudulikkus, hepatiit – hepatotsellulaarne või kolestaatiline, hepatiit mh nekroos, kolestaas (sh ikterus).

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: lööve, ülilitundlikkus/angioneurootiline ödeem: on teatatud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilisest ödeemist (vt lõik 4.4).

Aeg-ajalt: higistamine, kihelus, nõgestõbi, alopeetsia.

Harv: multiformne erüteem, Stevens-Johnson'i sündroom, eksfoliatiivne dermatiit, toksiline epidermaalne nekrolüüs, pemfigus, erütroderma.

On teatatud haigusnähtude kompleksist, mille hulka võivad kuuluda: palavik, serosiit, vaskuliit, lihasvalu/-põletik, liigesvalu/-põletik, positiivsed antinukleaarsed antikehad, erütrotsüütide settereaktsiooni kiirenemine, eosinofiilia ja leukotsütoos. Võib tekkida ka lööve, valgustundlikkus või teised nahanähud.

#### Neerude ja kuseteede häired:

Aeg-ajalt: neeru talitlushäire, neerupuudulikkus, valkkusesus.

Harv: kusevähesus.

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: impotentsus.

Harv: günekomastia.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: astenia.

Sage: väsimus.

Aeg-ajalt: lihaskrambid, õhetushood, tinnitus, halb enesetunne, palavik.

#### Uuringud:

Sage: hüperkaleemia, kreatiniini tõus seerumis.

Aeg-ajalt: urea tõus seerumis, hüponatreemia.

Harv: maksaensüümide tõus, bilirubiini tõus seerumis.

\* Kliinilistes uuringutes olid esinemissagedused võrreldavad platseebogrupis ja aktiivse ravi kontrollgruppides täheldatuga.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Andmeid üleannustamisest inimesel on vähe. Siiani on kõige enam väljendunud sümptomitena kirjeldatud olulist hüpotensiooni, mis tekib umbes kuus tundi pärast tablettide sissevõtmist, kui tekivad reniin-angiotensiin süsteemi blokaad ja stuupor. AKE inhibiitori üleannustamisega seotud sümptomite hulka kuuluvad vereringešokk, elektrolüütide häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha. Teatatud on seerumi enalapriilaadi tasemetest, mis ületasid 100 ja 200 korda tavalise terapeutilise annuse manustamise järgselt saavutatavat taset pärast vastavalt 300 mg ja 440 mg enalapriili manustamist.

Soovitav üleannustamise ravi on füsioloogilise lahuse veenisisene infusioon. Kui tekib hüpotensioon, tuleks patsient panna "šoki" asendisse. Kui võimalik, võib kaaluda ka angiotensiin II infusiooni ja/või katehoolamiinide veenisisest manustamist. Kui sissevõtmisest on möödunud vähe aega, võtta kasutusele abinõud enalapriilmaleaadi eliminatsiooniks (näiteks oksendamise, maoloputus, adsorbentide ja naatriumsulfaadi manustamine). Enalapriilaati saab üldisest vereringest elimineerida hemodialüüsi abil (vt lõik 4.4) Raviresistentse bradükardia puhul on näidustatud südamestimulaatori kasutus. Elulisi näitajaid, seerumi elektrolüüte ja kreatiniini kontsentratsiooni tuleb pidevalt jälgida.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid,  
ATC-kood: C09AA02

Enalapriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor, mis hüdrolüüsib aktiivseks enalapriilaadiks maksas. EnaHEXAL (enalapriil) vähendab hüpertensiivsetel patsientidel perifeerset arteriaalset vastupanu, suurendamata südame väljutusmahtu. EnaHEXAL'i manustamise järgselt suureneb verevool neerudes, kuid glomerulaarfiltratsioon jääb enam-vähem muutumatuks. Vererõhk alaneb samas ulatuses nii püstiasendis kui lamades. Ortostaatiline hüpotensioon ja tahhükardia esinevad siiski harva, kuid võivad tekkida eelkõige hüповoleemilistel patsientidel. Enalapriilravi järsul katkestamisel ei ole vererõhu järsku tõusu täheldatud.

Südamepuudulikkusega patsientidel on täheldatud perifeerse vaskulaarse vastupanu ja vererõhu (järelkoormuse) vähenemist, kopsukapillaaride kinnikiilumisrõhu (eelkoormuse) ja pulmonaalse vaskulaarse vastupanu vähenemist, südame väljutusmahu ja koormustaluvuse suurenemist. Need hemodünaamilised ja kliinilised toimed ilmnevad juba pärast esimese annuse manustamist ja säilivad ravi jätkudes. Kliinilist paranemist on täheldatud ka mõnede patsientide juures, kellel hemodünaamilised efektid olid minimaalsed.

#### Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteem (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Enalapriil imendub kiiresti seedetraktist, maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub umbes 3...4 tundi pärast ravimi manustamist. Toit ei mõjuta ravimi absorptsiooni. Vererõhu alanemine ilmneb juba 60...90 minuti möödudes enalapriili suukaudsest manustamisest. Toime kestab kuni 24 tundi. Plasmavalkudega seondub umbes 50% ravimist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 35 tundi. Enalapriilaat ei metaboliseeru ning eritub uriiniga. Halvenenud neerufunktsioon võib põhjustada ravimi kumuleerumist.

### Imetamine

Peale 20 mg enalapriili ühekordset manustamist 5 sünnitanud naisele leiti, et keskmine kõrgeim enalapriili kontsentratsioon piimas oli 1,7 mikrogrammi/l (vahemik 0,54 kuni 5,9 mikrogrammi/l) 4 kuni 6 tundi peale manustamist. Keskmine kõrgeim enalapriilaadi kontsentratsioonide tase oli 1,7 mikrogrammi/l (vahemik 1,2 kuni 2,3 mikrogrammi/l); tippkontsentratsioonid ilmnesis erinevatel aegadel 24 tunni jooksul. Kasutades tippkontsentratsioonide andmeid piimas, on eeldatav maksimaalne kogus, mille rinnapiimatoidul olev imik võib rinnapiima kaudu saada, 0,16% ema kaalule kohaldatud annusest. Naisel, kes oli võtnud suukaudset enalapriili 10 mg ööpäevas 11 kuu jooksul, oli enalapriili tippkontsentratsioon rinnapiimas 2 mikrogrammi/l 4 tundi peale manustamist ja enalapriilaadi tippkontsentratsiooni tase 0,75 mikrogrammi/l ligikaudu 9 tundi peale manustamist. Enalapriili ning enalapriilaadi koguhulk, mõõdetuna rinnapiimas 24 tunni jooksul, oli vastavalt 1,44 mikrogrammi/l ja 0,63 mikrogrammi/l. Enalapriilaadi tase rinnapiimas polnud tuvastatav (<0,2 mikrogrammi/l) 4 tunni möödudes ühekordsest 5 mg enalapriili manustamisest ühel emal ning ühekordsest 10 mg enalapriili manustamisest kahel emal; enalapriili taset ei määratud.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliiniliste ohutuse uuringute andmetel ei ole enalapriilile omistatud kantserogeenseid ja mutageenseid omadusi (vastavates *in vivo* ja *in vitro* testides ja uuringute põhjal).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Magneesiumstearaat

Laktoos

Maisitärklis

Talk

Naatriumvesinikkarbonaat

Hüdroksüpropüültselluloos

Punane raudoksiid

Kollane raudoksiid

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Al/Al blistrid, 30 tk, 60 tk või 100 tk pakendis

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

HEXAL AG  
Industriestrasse 25  
83607 Holzkirchen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EnaHEXAL 10 mg: 344501

EnaHEXAL 20 mg: 344601

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015