

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Renitec, 5 mg tabletid
Renitec, 10 mg tabletid
Renitec Forte, 20 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Renitec 5 mg
Iga tablett sisaldab 5 mg enalapriilmaleaati.
Teadaolevat toimet omav abiaine: iga tablett sisaldab 198 mg laktoosmonohüdraati.

Renitec 10 mg
Iga tablett sisaldab 10 mg enalapriilmaleaati.
Teadaolevat toimet omav abiaine: iga tablett sisaldab 164 mg laktoosmonohüdraati.

Renitec forte 20 mg
Iga tablett sisaldab 20 mg enalapriilmaleaati.
Teadaolevat toimet omav abiaine: iga tablett sisaldab 154 mg laktoosmonohüdraati.

INN. *Enalaprilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid.

Renitec 5 mg tabletid on valged ümarkolmnurksed tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teisele küljele on märgitud „MSD 712“.

Renitec 10 mg tabletid on roostepunased ümarkolmnurksed tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teisele küljele on märgitud „MSD 713“.

Renitec Forte 20 mg tabletid on virsikuvärvi ümarkolmnurksed tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teisele küljele on märgitud „MSD 714“.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

Südamepuudulikkus.

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse vältimine vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel (väljutusfraktsioon $\leq 35\%$).

(Vt lõik 5.1.)

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Toit ei mõjuta Reniteci imendumist.

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

Lapsed

Reniteci kasutamise kogemus hüpertensiooniga lastel piirdub kliinilise uuringuga (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).

Hüpertensioon

Sõltuvalt hüpertensiooni raskusastmest ja patsiendi seisundist (vt allpool) on algannus 5 mg...20 mg. Reniteci võetakse üks kord ööpäevas. Kerge hüpertensiooniga on soovitatav algannus 5 mg...10 mg ööpäevas. Tugevalt aktiveeritud reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemiga patsientidel (nt 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 suurtes annustes diureetikumidega, võib ravi alustamine enalapriiliga põhjustada vedelikupuudust ja suurendada hüpotensiooni riski. Sellistel patsientidel soovatakse ravi alustada 5 mg või veel väiksema annusega. Võimalusel on soovitatav diureetilise ravi ärajätmine 2...3 päeva enne ravi alustamist Reniteciga. Jälgida neerufunktsiooni ja kaaliumisisaldust seerumis.

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

Südamepuudulikkus/vasaku vatsakese asümptomaatiline düsfunktsioon

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse ravis kasutatakse Reniteci täiendava ravimina lisaks diureetikumidele ja vajadusel lisaks digitaalsetele või beetablokaatoritele. 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 Reniteci annust järk-järgult suurendada kuni tavalise säilitusannuseni 20 mg, mida manustatakse kas korraga või kaheks annuseks jaotatuna, olenevalt patsiendi ravimi taluvusest. Annuse tiitrimist soovatakse läbi viia 2...4 nädala jooksul. Maksimaalne annus on 40 mg ööpäevas, mida manustatakse kaheks annuseks jaotatuna.

Tabel 1. Soovitatav Reniteci annuste tiitrimine südamepuudulikkuse/vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel

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

* Neerufunktsiooni langusega või diureetikume võtvatel patsientidel tuleb järgida ettevaatusabinõusid (vt lõik 4.4).

Enne ja pärast ravi alustamist Reniteciga tuleb jälgida vererõhku ja neerufunktsiooni (vt lõik 4.4), kuna on kirjeldatud hüpotensiooni ja (harvem) kaasuva neerupuudulikkuse teket. Diureetikume saavatel patsientidel tuleb võimalusel nende annust vähendada enne ravi alustamist Reniteciga. Pärast

Reniteci esimese annuse manustamist ilmnev hüpotensioon on tavaliselt mööduv ega takista edasist ravi. Samuti tuleb jälgida kaaliumisisaldust seerumis ja neerufunktsiooni.

Annustamine neerupuudulikkuse korral

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

Tabel 2. Annustamine neerupuudulikkuse korral

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

* Vt lõik 4.4. Enalapriil on dialüüsivabade päevadel tuleb annust kohandada sõltuvalt vererõhu vastusest.

Kasutamine eakatel

Annuse määramisel tuleb eakatel patsientidel lähtuda neerufunktsioonist (vt lõik 4.4).

Kasutamine lastel

Tablette neelata oskavatele lastele määratakse annus individuaalselt, arvestades patsiendi seisundit ja vererõhu allumist ravile. Soovitavaks algannuseks 20...50 kg kehakaaluga patsientidele on 2,5 mg ja ≥ 50 kg kehakaaluga patsientidele 5 mg. Reniteci manustatakse üks kord ööpäevas. Annust tuleb kohandada vastavalt patsiendi vajadustele. Maksimaalne ööpäevane annus 20...50 kg kehakaaluga patsientidele on 20 mg ja ≥ 50 kg kehakaaluga patsientidele 40 mg (vt lõik 4.4).

Vastavate andmete puudumisel ei soovitata Reniteci kasutada vastsündinutel ja lastel, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus on < 30 ml/min/1,73 m².

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigud 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste 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).
- Reniteci ei tohi kasutada koos aliskireeni sisaldavate preparaatidega diabeedi või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sümptomaatiline hüpotensioon

Tüsistumata hüpertensiooniga haigetel esineb sümptomaatilist hüpotensiooni harva. Hüpertensiooniga haigetel, kes saavad raviks Reniteci, võib hüpotensioon tõenäoliselt tekkida tsirkuleeriva plasma hulga vähenemise foonil, nt diureetilise ravi, soolapiirangutega dieedi, dialüüsravi, diarröa või oksendamise korral (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümptomaatilist hüpotensiooni on täheldatud südamepuudulikkusega haigetel, kaasneva neerupuudulikkusega või ilma. Sagedamini võib see esineda südamepuudulikkuse raskemate vormidega haigetel, kelle raviks kasutatakse suurtes annustes lingudiureetikume, kellel esinevad hüponatreemia või neerufunktsiooni häired. Neil patsientidel tuleb ravi alustada arstliku järelevalve all ning neid tuleb alati hoolikalt jälgida ka Reniteci ja/või diureetikumi annuse

kohandamise ajal. Samuti tuleb jälgida südame isheemiatõve ja ajuveresoonkonna haigustega patsiente, kellel võib tugev vererõhu langus lõppeda müokardiinfarkti või ajuinsuldiga.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb haige panna lamama ja vajadusel manustada veeni füsioloogilist lahust. Mõõduv hüpotensioon ei ole vastunäidustuseks ravimi edasisele kasutamisele. Sellega ei kaasne tavaliselt probleeme, kui eelnevalt on vererõhku tõstetud veremahu suurendamisega.

Mõnel südamepuudulikkusega patsiendil, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib Reniteci toimel vererõhk veelgi langeda. Selline vastus ravimile on prognoositav ja ei ole tavaliselt ravi lõpetamise näidustuseks. Hüpotensiooni sümptomite ilmnemisel võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine ja/või diureetikumi ja/või Reniteci manustamise lõpetamine.

Aordi- või mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomüopaatia

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

Neerufunktsiooni häired

Neerukahjustusega (CrCl < 80 ml/min) patsientidel tuleb enalapriili algannust kohandada vastavalt CrCl-ile (vt lõik 4.2) ja edaspidi lähtuda patsiendil saavutatud ravivastusest. Regulaarne kaaliumi- ja kreatiniinisalduse jälgimine kuulub nendel patsientidel tavapärase ravipraktika juurde.

Enalapriiliga seoses on kirjeldatud neerupuudulikkuse teket. Seda enamasti patsientidel, kellel esineb raske südamepuudulikkus või raske neeruhaigus (sh neeruarteri stenoos). Haiguse viivitamatul diagnoosimisel ja ravimisel on enalapriiliga seoses tekkinud neerupuudulikkus üldiselt pöörduv.

Mõnel hüpertensiooniga patsiendil, kellel ei ole varem väljendunud neeruhaigust esinenud, on enalapriili ja diureetikumide koosmanustamisel tekkinud vähene ja mõõduv vere urea- ja seerumi kreatiniinisalduse suurenemine. Vajalikuks võib osutada enalapriili annuse vähendamine ja/või diureetikumi manustamise lõpetamine. Selline situatsioon võib viidata võimalikule neeruarteri stenoosile (vt lõik 4.4, Renovaskulaarne hüpertensioon).

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel AKE inhibiitoritega on täheldatud hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse riski suurenemist. Neerufunktsiooni langusega võivad kaasneda vaid väikesed seerumi kreatiniinisalduse muutused. Nendel patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, kasutades väikeseid annuseid, suurendades ravimiannust ettevaatlikult ja jälgides samaaegselt neerufunktsiooni.

Neerusiirdamine

Hiljuti siirdatud neeruga patsientidel Reniteci kasutamise kogemused puuduvad. Seetõttu ei ole ravi Reniteciga 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 manustavatel patsientidel on kirjeldatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia teket. Normaalse neerufunktsiooni ja teiste komplitseerivate faktoriteta patsientidel esineb neutropeeniat harva. Enalapriili tuleb äärmise ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb veresoonte kollageenhaigus, kes saavad immunosupressiivset ravi, kes kasutavad allopurinooli või prokaiinamiidi või kellel esineb samaaegselt mitu komplitseerivat tegurit. Eelnev

kehtib eelkõige neerufunktsiooni häirete esinemisel. Osadel sellistest patsientidest tekkisid tõsised infektsioonid, mis vähestel juhtudel ei allunud antibakteriaalsele ravile. Kui nendel patsientidel kasutatakse enalapriili, on soovitatav perioodiliselt kontrollida leukotsüütide arvu. Samuti tuleb patsiente juhendada, et nad teavitaksid arsti kõikidest tekkinud infektsiooninähtudest.

Ülitundlikkus/angioneurootiline turse

AKE inhibiitorite, sh Reniteci kasutamisel on esinenud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilist turset. Turse võib tekkida kogu ravi vältel. Sellistel juhtudel tuleb Reniteci manustamine otsekohe 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 keeleturset 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 kohe manustada naha alla adrenaliini 1 : 1000 lahust (0,3 ml...0,5 ml) ja/või hoida hingamisteed vabad.

Mustanahalistel patsientidel, kes saavad ravi AKE inhibiitoritega, on kirjeldatud suuremat angioödeemi esinemissagedust kui mittemustanahalistel patsientidel.

Kui haigel on varem esinenud AKE inhibiitorraviga mitteseotud angioödeemi, siis AKE inhibiitorite manustamisel võib oht angioödeemi tekkeks olla suurenenud (vt ka lõik 4.3).

Anafülaktilised reaktsioonid kiletiivaliste mürgiga teostatud desensibiliseeriva ravi ajal

Harva on eluohtlikke anafülaktilisi reaktsioone esinenud patsientidel, kes said kiletiivaliste mürgiga desensibiliseeriva ravi ajal AKE inhibiitoreid. Nende reaktsioonide vältimiseks katkestati enne desensibiliseerivat ravi ajutiselt AKE inhibiitorite manustamine.

Anafülaktilised reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Harva on eluohtlikke anafülaktilisi reaktsioone esinenud patsientidel, kes said dekstraansulfaadiga läbiviidud LDL (madala tihedusega lipoproteiinide) -afereesiga samaaegselt AKE inhibiitoreid. Nende reaktsioonide vältimiseks katkestati enne igat afereesi ajutiselt AKE inhibiitorite manustamine.

Hemodialüüsravi

Hemodialüüsravi saavatel patsientidel, kelle ravis kasutati kõrge voolutusvõimega dialüüsimembraane (nt AN 69®) ja samal ajal ka AKE inhibiitoreid, on kirjeldatud anafülaktiliste reaktsioonide teket. Nendel patsientidel tuleb kasutada teist tüüpi dialüüsimembraani või muusse klassi kuuluvat antihüpertensiivset ravimit.

Hüpoglükeemia

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

Köha

Mõnikord tekib AKE inhibiitorite kasutamisel köha. Tüüpiline köha on kuiv, püsiv ja kaob pärast ravi lõppu. AKE inhibiitoritest tingitud köhaga tuleb 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 kaaliumisisalduse tõusu seerumis. Hüperkaleemia riskifaktorid on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70 eluaasta), diabeet, kaasuvad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge kardialne dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja kaaliumisäästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumipreparaatide ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate samaaegne kasutamine või selliste ravimite manustamine, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust seerumis (nt hepariin). Kaaliumipreparaatide, kaaliumisäästvate diureetikumide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine just 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 sageli määrata kaaliumisisaldust seerumis (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja enalapriili samaaegne manustamine ei ole üldiselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Eelsoodumusega isikutel, eriti seda süsteemi mõjutavate ravimite kombineeritud kasutamisel, on kirjeldatud hüpotensiooni, sünkoobi, insuldi, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuste (sh ägeda neerupuudulikkuse) teket (vt lõik 4.5). Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi kahekordne blokaad AKE inhibiitori kombineerimisel angiotensiin II retseptorite blokaatori või aliskireeniga ei ole soovitatav.

RAAS-i kahekordne blokaad enalapriili ja aliskireeni kombineerimisega ei ole soovitatav.

Kombinatsioon aliskireeniga on vastunäidustatud diabeedi või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõik 4.3).

Laktoos

Renitec sisaldab laktoosi ning seetõttu ei tohi seda ravimit kasutada patsiendid, kellel on harva esinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire. Reniteci üks tablett sisaldab vähem kui 200 mg laktoosi.

Lapsed

Üle 6-aastastel hüpertensiooniga patsientidel on kogemused ravimi ohutuse ja tõhususe osas piiratud, kuid teiste näidustuste osas puuduvad kogemused täielikult. Farmakokineetika andmed üle 2 kuu vanuste laste kohta on piiratud (vt ka lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2). Reniteci kasutamise näidustuseks lastel on ainult hüpertensioon.

Andmete puudumise tõttu ei soovitata Reniteci kasutada vastsündinutel ning lastel, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus on < 30 ml/min/1,73 m² (vt lõik 4.2).

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi AKE inhibiitoritega. Välja arvatud juhul, kui AKE inhibiitorravi jätkamist peetakse vältimatuks, tuleb rasestuda kavatsevad 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).

Rassilised erinevused

Sarnaselt kõikidele AKE inhibiitoritele vähendab ka enalapriil mustanahalistel vererõhku vähem efektiivselt võrreldes mittemustanahalistega. See on tõenäoliselt seotud madala reniini taseme kõrge levimusega mustanahaliste hüpertensiooniga patsientide populatsioonis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahekordne blokaad (nt AKE inhibiitori kombineerimine angiotensiin II retseptori antagonistiga või aliskireeniga) peab piirduma individuaalselt määratud juhtudega koos neerufunktsiooni, elektrolüütide ja vererõhu hoolika jälgimisega. Mõned uuringud on näidanud, et väljakujunenud ateroskleroosilise haiguse, südamepuudulikkuse või lõpporgani kahjustusega diabeediga patsientidel on kahekordset blokaadi seostatud hüpotensiooni, süngoobi, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni halvenemise (sh ägeda neerupuudulikkuse) suurema esinemissagedusega võrreldes ühe reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi toimiva ravimi kasutamisega. Aliskireeni ei tohi koos Reniteciga kasutada diabeedi või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kaaliumisäästvad diureetikumid või kaaliumipreparaadid

Reniteci manustamine koos kaaliumit väljaviiva diureetikumiga võib vähendada diureetikumist tingitud hüpokaleemiat. Hüperkaleemia tekke ohuteguriteks on samaaegne kaaliumisäästvate diureetikumide kasutamine (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumipreparaatide ja samuti kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine. Kui hüpokaleemia esinemisega seoses on nende ravimite samaaegne kasutamine näidustatud, tuleb seda teha ettevaatusega ja kontrollida sageli kaaliumisisaldust seerumis (vt lõik 4.4).

Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Kui eelnevalt on saadud ravi suurtes annustes diureetikumidega, võib ravi alustamine enalapriiliga põhjustada vedelikupuudust ja suurendada hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4). Hüpotensiivset toimet saab vähendada diureetikumide ärajätmisega, vedeliku või soolade manustamise suurendamisega või alustades ravi enalapriili väikeste annustega.

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Nende ravimite samaaegne kasutamine võib suurendada enalapriili hüpotensiivset toimet. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatorite samaaegne kasutamine võib vererõhku veelgi alandada.

Liitium

AKE inhibiitorite ja liitiumi samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud pöörduvat liitiumisisalduse tõusu seerumis ja toksiliste toimete sagenemist. Tiasiiddiureetikumide samaaegne kasutamine võib liitiumisisaldust veelgi tõsta ja suurendada riski liitiumi toksiliste toimete tekkeks. Enalapriili manustamine koos liitiumiga ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon osutub aga vajalikuks, tuleb hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis (vt lõik 4.4).

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anestetikumid/narkootilised ained

AKE inhibiitoritega samaaegselt teatud anesteetiliste ravimite, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide kasutamisel võib vererõhku langetav toime tugevneda (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) kaasa arvatud selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), kaasa arvatud selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid, võivad vähendada diureetikumide ja antihüpertensiivsete ravimite toimet. Seetõttu võib diureetikumide või angiotensiin II retseptori antagonistide ja AKE inhibiitorite antihüpertensiivne toime MSPVA-de, kaasa arvatud selektiivsete COX-2 inhibiitorite mõjul nõrgeneda.

MSPVA-de (kaasa arvatud COX-2 inhibiitorite) ja angiotensiin II retseptori antagonistide või AKE inhibiitorite koosmanustamisel avaldub kaaliumisisaldust tõstev toime ning see võib põhjustada neerufunktsiooni häire süvenemist. Need toimed on tavaliselt mööduvad. Harvadel juhtudel võib tekkida äge neerupuudulikkus, seda eelkõige neerufunktsiooni häirega patsientidel (nt eakatel või vähenenud vedelikumahuga, sh diureetilist ravi saavatel patsientidel). Seetõttu tuleb seda

kombinatsiooni neerufunktsiooni häirega patsientidele manustada ettevaatusega. Patsiendid peavad olema adekvaatselt hüdreeritud, samaaegse ravi korral tuleb ravi alustamisel ja seejärel perioodiliste ajavahemike tagant kaaluda neerufunktsiooni jälgimise vajadust.

Kullapreparaadid

Süstitavat kullapreparaati (naatriumaurotiomalaati) 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 AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet vähendada.

Diabeediravimid

Epidemioloogiliste uuringute põhjal võib AKE inhibiitorite ja diabeedivastaste ravimite (insuliin, peroraalsed hüpopglükeemilised ravimid) koos manustamine põhjustada veresuhkrut alandava toime tugevnemist ja ohtu hüpopglükeemia tekkeks. Tõenäosus sellise koostoime tekkeks oli suurem kombineeritud ravi kasutamise esimestel nädalatel ja neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Alkohol

Alkohol tugevdab AKE inhibiitorite hüpotensiivset toimet.

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütilised ravimid ja beetablokaatorid

Enalapriili manustamine koos atsetüülsalitsüülhappe (kardioloogilistes annustes), trombolüütiliste ravimite ja beetablokaatoritega on ohutu.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE inhibiitorid

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

Ravi AKE inhibiitoritega raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdrarnion, aeglustunud kolju luustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Tekkinud on oligohüdrarnion, mis eeldatavasti näitab loote neerufunktsiooni langust ning mille tagajärjel võivad tekkida jäsemete kontraktuurid, näokolju arenguhäired ja kopsude hüpoplaasia.

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 Reniteci 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. Vanematel imikutel võib Reniteci kasutamist rinnaga toitmise ajal kaaluda juhul, kui ravi on emale vajalik ja last jälgitakse võimalike kõrvaltoimete suhtes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimisel ja masinatega töötamisel tuleb arvestada, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida peeringlus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid on kirjeldatud enalapriili kasutamisel kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt.

Tabel 3. Reniteci kõrvaltoimed

Organ-süsteemi klass	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 sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			aneemia (sh aplastiline ja hemolüütiline)	neutropeenia, hemoglobiini vähenemine, hematokriti langus, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, luuüdi depressioon, pantsütopeenia, lümfadenopaatia, autoimmuunhaigused		
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>						anti-diureetilise hormooni puuduliku sekretsiooni sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			hüpo-glükeemia (vt lõik 4.4)			
<i>Närvsüsteemi ja psühhiaatrilised häired</i>		peavalu, depressioon	segasus, somnolentsus, unetus, närvilisus, paresteesia, vertiigo	ebanormaalsed unenäod, unehäired		
<i>Silma kahjustused</i>	ähmane nägemine					

Organ-süsteemi klass	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 sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<i>Südamete ja vaskulaarsed häired</i>	pearinglus	hüpertensioon (sh ortostaatiline hüpertensioon), süngoop, valu rindkeres, rütmihäired, stenokardia, tahhükardia	ortostaatiline hüpertensioon, südamepekslemine, müokardiinfarkt või tserebrovaskulaarne tüsistus* (kõrge riskiga haigetel on võimalik sekundaarne teke ülemäärase hüpertensiooni tagajärjel (vt lõik 4.4))	Raynaud' fenomen		
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumide häired</i>	köha	düspnoe	rinorröa, kurguvalu ja häälekähedus, bronhospasm/astma	kopsuinfiltraadid, riniit, allergiline alveoliit/eosinofiilne pneumoonia		
<i>Seedetrakti häired</i>	iiveldus	kõhulahtisus, kõhuvalu, maitsetundlikkuse muutused	soolesulgus, kõhunäärme põletik, oksendamine, düspepsia, kõhukinnisus, isutus, maoärritus, suukuivus, peptiline haavand	stomatiit/aftoosne haavandumine, glossiit	soole angioödeem	

Organ-süsteemi klass	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 sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				maksa-puudulikkus, hepatiit – hepatotsellulaarne või kolestaatiline, hepatiit, sh nekroos, kolestaas (sh ikterus)		
<i>Naha ja nahaluskoe kahjustused</i>		lööve, ülilitundlikkus/ angio-neurootiline ödeem: on teatatud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angio-neurootilisest ödeemist (vt lõik 4.4)	higistamine, nahasügelus, nõgestõbi, alopeetsia	multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliativne dermatiit, toksiline epidermaalne nekrolüüs, pemfigus, erütroderma		On teatatud haigusnähtude kompleksist, mille hulka võivad kuuluda: palavik, serosiit, vaskuliit, lihasvalu/ -põletik, liigesvalu/ -põletik, positiivsed anti-nukleaarsed antikehad, settereaktsiooni kiirenemine, eosinofiilia ja leukotsütoos. Võib esineda ka löövet, valgustundlikkust või teisi nahanähte.

Organ-süsteemi klass	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 sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			neerufunktsiooni häire, neerupuudulikkus, proteiinuuria	oliguuria		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			impotentsus	günekomastia		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	asteenia	väsimus	lihaskrambid, õhetus, tinnitus, halb enesetunne, palavik			
<i>Uuringud</i>		hüperkaleemia, kreatiniinisalduse tõus seerumis	vere ureasisalduse suuremine, hüponatreemia	maksaensüümide aktiivsuse suuremine, bilirubiinisisalduse suuremine seerumis		

* Kliinilistes uuringutes olid esinemissagedused platseeborühmas ja aktiivse ravi kontrollrühmades sarnased.

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. Olulisemad kirjeldatud üleannustamise nähud on umbes 6 tundi pärast ravimi manustamist ilmnev hüpotensioon koos reniin-angiotensiinsüsteemi blokeerimisega ja stuupor. AKE inhibiitorite üleannustamisest tingitud nähtudena võivad muuhulgas tekkida vereringešokk, elektrolüütide tasakaaluhäired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha. Pärast 300 mg ja 440 mg

enalapriili sissevõtmist on suurenenud enalapriilaadi tase seerumis vastavalt 100- ja 200-kordseks, võrreldes tavaliste terapeutiliste annuste manustamisega.

Üleannustamise raviks tuleb manustada veeni füsioloogilist lahust. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient asetada šokiasendisse. Võimaluse korral manustada veenisisesest angiotensiin II ja/või katehoolamiine. Kui ravimit võeti hiljuti, võtta kasutusele enalapriilmaleaadi elimineerimiseks sobivad meetmed (nt oksendamise esilekutsumine, maoloputus, absorbentide ja naatriumsulfaadi manustamine). Enalapriilaat on üldvereringest hemodialüüsi teel eemaldatav (vt lõik 4.4). Ravile allumatu bradükardia korral tuleb paigaldada südamestimulaator. Pidevalt tuleb jälgida seerumi elektrolüütide tasakaalu, elulisi näitajaid ja seerumi kreatiniinisaldust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Enalapriili maleaatsool Renitec (enalapriilmaleaat) on kahe aminohappe – L-alaniini ja L-proliini derivaat. Angiotensiini konverteeriv ensüüm (AKE) on peptidüldipeptidaas, mis katalüüsib angiotensiin I konversiooni vererõhku tõstva toimega aineks angiotensiin II-ks. Pärast imendumist hüdrolüüsitakse enalapriil enalapriilaadiks, mis on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor. AKE inhibeerimise tagajärjel väheneb angiotensiin II sisaldus seerumis, mis viib plasma reniini aktiivsuse suurenemiseni (reniini vabanemise negatiivse tagasiside blokeerimise tõttu) ja aldosterooni sekretsiooni vähenemiseni.

AKE on identne kininaas II-ga. Seega võib Renitec blokeerida ka bradükiniini, tugevatoimelise vasodilataatorpeptiidi degradatsiooni. Kuid selle roll Reniteci terapeutilise toime juures vajab selgitamist.

Toimemehhanism

Samal ajal kui Reniteci vererõhku langetava toime mehhanism arvatakse peamiselt seisnevat reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (millel on põhiroll vererõhu regulatsioonis) pärssimises, avaldab Renitec antihüpertensiivset toimet isegi seerumi madala reniinisaldusega patsientidel.

Farmakodünaamilised toimed

Hüpertensiooniga patsientidele Reniteci manustamise tagajärjel langeb vererõhk (nii lamavas kui seisvas asendis) ilma pulsisageduse olulise suurenemiseta.

Sümptomaatilist ortostaatilist hüpotensiooni esineb harva. Mõnedel patsientidel võtab optimaalsete vererõhuväärtuste saavutamine aega mitu nädalat. Reniteci manustamise järsku katkestamist ei ole seostatud vererõhu kiire tõusuga.

AKE efektiivne inhibeerimine saabub tavaliselt 2...4 tundi pärast enalapriili annuse suukaudset manustamist. Vererõhku langetav toime ilmneb tavaliselt ühe tunni möödudes, maksimaalne toime avaldub 4...6 tundi pärast manustamist. Toime kestus sõltub annusest. Soovitavate annuste kasutamisel kestab antihüpertensiivne ja hemodünaamiline toime vähemalt 24 tundi.

Essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel läbi viidud hemodünaamika uuringutes kaasnes vererõhu langusega veresoonte perifeerse vastupanu vähenemine koos südame väljutusmahu suurenemisega; pulsisagedus ei muutunud või muutus minimaalselt. Reniteci manustamise järgselt tekkis neerude perfusiooni suurenemine; glomerulaarfiltratsiooni kiirus ei muutunud. Ei tekkinud naatriumi ega vee retentsiooni. Kuid patsientidel, kellel oli enne ravi madal glomerulaarfiltratsiooni kiirus, see tavaliselt suurenes.

Lühiajalistes kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi neeruhaigusega diabeetikutel ja mittediabeetikutel, täheldati pärast enalapriili manustamist albuminuuria ning IgG ja üldvalgu uriiniga eritumise vähenemist.

Tiasiiddiureetikumide manustamine koos Reniteciga potentseerib viimase vererõhku langetavat toimet. Renitec võib vähendada või ära hoida tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemiat.

Südamepuudulikkusega patsientidel, keda ravitakse südameglükosiidide ja diureetikumidega, on suukaudset või süstitavat Renitec-ravi seostatud perifeerse resistentsuse ja vererõhu langusega. Südame väljutusmaht suurenes, samal ajal kui pulsisagedus (mis on südamepuudulikkusega patsientidel tavaliselt suurenenud) vähenes. Vähenes ka kopsukapillaaride kiilrõhk. Paranes koormustaluvus ja südamepuudulikkuse raskusaste (määratud New Yorgi Südameassotsiatsiooni – NYHA – klassifikatsiooni järgi). Need toimed jäid püsima ka pikaajalise ravi vältel.

Kerge ja keskmise raskusega südamepuudulikkuse korral pidurdas enalapriil südame laienemist/suurenemist ja südamepuudulikkust, mis väljendus vasaku vatsakese diastoolse ja süstoolse lõppmahu vähenemises ja paranenud väljutusfraktsioonis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitmekeskeselises platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus (SOLDV preventsiouuring) hinnati Reniteci toimet vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga (LVEF < 35%) patsiendil. 4228 patsienti randomiseeriti kas platseebo- (n = 2117) või enalapriilirühma (n = 2111). Platseeborühmas tekkis südamepuudulikkus või surm 818 patsiendil (38,6%) võrreldes 630-ga enalapriilirühmas (29,8%) (riski vähenemine: 29%; 95% CI; 21...36%; p < 0,001). 518 patsienti platseeborühmast (24,5%) ja 434 enalapriilirühmast (20,6%) surid või hospitaliseeriti seoses esmakordse südamepuudulikkuse tekkega või senise seisundi halvenemisega (riski vähenemine 20%; 95% CI; 9...30%; p < 0,001).

Mitmekeskeselises randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus (SOLVD raviuuring) hinnati süstoolsest düsfunktsioonist (väljutusfraktsioon < 35%) tingitud sümptomaatilise südamepaispuudulikkusega populatsiooni. 2569 südamepuudulikkuse tavapäraselt ravi saavat patsienti randomiseeriti kas platseebo- (n = 1284) või enalapriilirühma (n = 1285). Platseeborühmas tekkis 510 surmajuhtu (39,7%) võrreldes 452-ga enalapriilirühmas (35,2%) (riski vähenemine, 16%; 95% CI, 5...26%; p = 0,0036). Platseeborühmas tekkis 461 kardiovaskulaarsetest haigustest tingitud surmajuhtu võrreldes 399-ga enalapriilirühmas (riski vähenemine 18%, 95% CI, 6...28%, p < 0,002), peamiselt seoses progressiivsest südamepuudulikkusest tingitud surmajuhtude arvu langusega (251 platseebogrupid vs. 209 enalapriilirühmas, riski vähenemine 22%, 95% CI, 6...35%). Südamepuudulikkuse süvenemise tõttu suri või hospitaliseeriti vähem patsiente (736 platseeborühmas ja 613 enalapriilirühmas; riski vähenemine 26%; 95% CI, 18...34%; p < 0,0001). Kogu SOLVD uuringus vähendas Renitec vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel müokardiinfarkti riski 23% (95% CI, 11...34%; p < 0,001) ja ebastabiilsest stenokardiast tingitud hospitaliseerimise riski 20% (95% CI, 9...29%; p < 0,001).

Lapsed

Üle 6-aastastel hüpertensiooniga lastel on ravimi kasutamise kogemused piiratud. Kliinilises uuringus osales 110 hüpertensiooniga 6...16-aastast patsienti, kelle kehakaal oli ≥ 20 kg ja glomerulaarfiltratsioon > 30 ml/min/1,73 m². Kehakaaluga < 50 kg patsiendid said kas 0,625; 2,5 või 20 mg enalapriili ööpäevas ja patsiendid kehakaaluga ≥ 50 kg said kas 1,25; 5 või 40 mg enalapriili ööpäevas. Üks kord päevas manustatud enalapriil alandas vererõhu madalaimat näitajat annusest sõltuvalt. Enalapriili annusest sõltuv antihüpertensiivne efektiivsus oli ühtlane kõikides alarühmades (vanus, Tanneri skaala, sugu, rass). Kõige väiksemad uuritud annused 0,625 mg ja 1,25 mg (vastasid keskmiselt annusele 0,02 mg/kg üks kord ööpäevas) ei näidanud aga püsivat antihüpertensiivset efektiivsust. Uuringus kasutatud maksimaalne annus oli 0,58 mg/kg (kuni 40 mg) üks kord ööpäevas. Laste kõrvaltoimete profiil ei erinenud täiskasvanute omast.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suu kaudu manustatud enalapriil imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub ühe tunni jooksul. Põhinedes uriinist leitud kogusele imendub suu kaudu manustatud enalapriilist ligikaudu 60%. Suu kaudu manustatud Reniteci imendumist ei mõjuta toidu olemasolu seedetraktis.

Suu kaudu manustatud enalapriil hüdrolüüsitakse pärast imendumist kiiresti ja ulatuslikult enalapriilaadiks, mis on tugevatoimeline ACE inhibiitor. Enalapriilaadi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub umbes 4 tundi pärast enalapriili suukaudse annuse manustamist. Enalapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg kumulatsiooniks pärast enalapriili annuste korduvat manustamist on 11 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga isikutel saavutati enalapriilaadi tasakaalukontsentratsioon 4-päevase ravi järel.

Jaotumine

Terapeutiliselt olulises kontsentratsioonivahemikus seondub enalapriilaat inimese plasmavalkudega kuni 60% ulatuses.

Biotransformatsioon

Lisaks muutumisele enalapriilaadiks ei ole enalapriilil tõestatud teisi olulisi ainevahetusreaktsioone.

Eritumine

Enalapriilaat eritub peamiselt neerude kaudu. Põhikomponendid uriinis on enalapriilaat (40%) ja muutumatul kujul enalapriil (ligikaudu 20%).

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidel suureneb enalapriili ja enalapriilaadi sisaldus seerumis. Kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega patsientidel (CrCl 40...60 ml/min) oli pärast 5 mg enalapriili üks kord ööpäevas manustamist enalapriilaadi tasakaaluseisundi AUC ligikaudu kaks korda kõrgem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Raske neerupuudulikkuse korral (CrCl ≤ 30 ml/min) suurenes AUC ligikaudu 8 korda. Enalapriilmaleaadi korduvannuste manustamise järgselt saavutatud enalapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg on sellise raskusastmega neerupuudulikkuse korral pikenenud ja aeg tasakaaluseisundi saavutamiseni edasilükkunud (vt lõik 4.2). Enalapriilaati saab üldvereringest eemaldada hemodialüüsiga. Dialüüsikliirens on 62 ml/min.

Lapsed ja noorukid

Korduvannuste farmakokineetika uuring viidi läbi 40-l hüpertensiooniga poisil ja tüdrukul vanuses 2 kuud kuni ≤ 16 aasta. Eelnevalt manustati neile suu kaudu 0,07...0,14 mg/kg enalapriilmaleaati ööpäevas. Lastel ei erinenud enalapriilaadi farmakokineetika täiskasvanute omast (varem uuritud). Andmed viitavad AUC tõusule (kehakaalu järgi kohandatud annus) vanuse kasvades. Kui aga annust kohandatakse kehapiina järgi, siis ei ilmne AUC suurenemist. Tasakaaluseisundi juures oli enalapriilaadi kuhjumise keskmine efektiivne poolväärtusaeg 14 tundi.

Imetamine

Pärast ühekordse 20 mg suukaudse annuse manustamist viiele sünnitusjärgses perioodis naisele oli enalapriili keskmine maksimaalne sisaldus rinnapiimas 1,7 µg/l (vahemik: 0,54...5,9 µg/l) 4...6 tundi pärast manustamist. Enalapriilaadi keskmine maksimaalne sisaldus oli 1,7 µg/l (vahemik: 1,2...2,3 µg/l), mis ilmnes erinevatel aegadel 24-tunnise perioodi jooksul. Kasutades rinnapiimas mõõdetud maksimaalse sisalduse andmeid, saab ainult rinnapiimatoidul laps hinnanguliselt maksimaalselt umbes 0,16% ema kehakaalu järgi kohandatud annusest. Naisel, kes oli võtnud suukaudset enalapriili ööpäevases annuses 10 mg 11 kuu jooksul, oli enalapriili maksimaalne sisaldus rinnapiimas 2 µg/l 4 tundi pärast ravimi manustamist ja enalapriilaadi maksimaalne sisaldus 0,75 µg/l umbes 9 tundi pärast ravimi manustamist. Enalapriili ja enalapriilaadi kogusisaldus piimas 24 tunni jooksul oli vastavalt 1,44 µg/l ja 0,63 µg/l.

Enalapriilaadisisaldus piimas ei olnud määratav (< 0,2 µg/l) ühel emal neli tundi pärast enalapriili ühekordse 5 mg annuse manustamist ja kahel emal pärast 10 mg manustamist; enalapriilisisaldust ei määratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsoonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud enalapriili kahjulikku toimet rottide viljakusele ja reproduktiivsusele, samuti ei ole täheldatud loote vääringuid põhjustavat toimet. Uuringus, kus emastele rottidele manustati ravimit enne viljastumist ja kogu tiinuse vältel, tõusis laktatsiooniperioodis järglaste suremus. Ravim läbib platsentaarbarjääri ja imendub rinnapiima. AKE inhibiitoritega on kirjeldatud kahjulikku toimet loote tervisele (põhjustab loote kahjustust ja/või surma), kui ravimit manustada raseduse teisel ja kolmandal trimestril.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumvesinikkarbonaat

Maisitärklis

Modifitseeritud maisitärklis

Magneesiumstearaat

Laktoosmonohüdraat

Punane raudoksiid (E172) – ainult 10 mg ja 20 mg tablettides

Kollane raudoksiid (E172) – ainult 20 mg tablettides

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Renitec 5 mg tabletid: 28 tk blisterpakendis.

Renitec 10 mg tabletid: 28 tk blisterpakendis.

Renitec Forte 20 mg tabletid: 28 või 98 tk blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merck Sharp & Dohme OÜ
A.H. Tammsaare tee 47
11316 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

5 mg tabletid: 089394
10 mg tabletid: 089494
20 mg tabletid: 089594

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.12.1994
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21.04.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014