

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RENITEC PLUS 20 mg/ 6 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 20 mg enalapriilmaleaati ja 6 mg hüdroklorotiasiidi.  
INN. *Enalaprilum, hydrochlorothiazidum.*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 147,8 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tabletid.

Sinine ümarate nurkadega kolmnurkne tablett, mille ühele küljele on graveeritud “MSD 734” ja teisele küljele on pressitud kolmnurk.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel enalapriili või hüdroklorotiasiidi monoterapia ei anna küllaldast efekti.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### Hüpertensioon

Tavaline annus on üks tablett 1 kord ööpäevas.

##### *Eelnenud diureetikumravi*

RENITEC PLUSi algannuse manustamisele võib järgneda sümptomaatiline hüpotensioon. Tõenäolisemalt tekib see haigetel, kelle organismi vedelikumaht või elektrolüütide sisaldus on eelnenud diureetikumravi tulemusel vähenenud. Diureetikumide manustamine tuleb lõpetada 2...3 päeva enne RENITEC PLUS-ravi algust (vt lõik 4.5).

##### *Annustamine neerupuudulikkuse korral*

Kuna keskmise raskusega neerupuudulikkuse (kreatiniinikliirens  $> 30$  ml/min... $< 80$  ml/min) korral on enalapriili soovitatav algannus 5...10 mg ööpäevas, ei soovitata neile patsientidele esimese valiku ravimina RENITEC PLUSi (vt lõik 4.4). Kreatiniinikliirensiga  $\leq 30$  ml/min patsientidele on RENITEC PLUS vastunäidustatud.

##### *Kasutamine lastel*

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

### *Kasutamine eakatel*

Kliinilistes uuringutes oli koosmanustatava enalapriilmaleaadi ja hüdroklorotiasiidi toime ning talutavus eakatel ja noorematel hüpertensioonihaigetel sarnane.

### Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniinikliirens  $\leq 30$  ml/min).
- Anuuria.
- Anamneesis angioödeem seoses AKE inhibiitori varasema kasutamisega.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Ülitundlikkus sulfoonamiidi derivaatide suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4. ja 4.6).
- Raske maksapuudulikkus.
- Rinnaga toitmine.
- RENITEC PLUSi ei tohi manustada koos aliskireeni sisaldavate preparaatidega patsientidele, kellel on diabeet või neerupuudulikkus (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*glomerular filtration rate*, GFR)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehapinna kohta).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### **Enalapriilmaleaat + hüdroklorotiasiid**

##### Hüpotensioon ning vee ja elektrolüütide tasakaaluhäire

Tüsistumata hüpertensiooniga haigetel esineb sümptomaatilist hüpotensiooni harva. Hüpertensiooniga haigetel, kes saavad raviks RENITEC PLUSi, võib sümptomaatiline hüpotensioon tõenäoliselt tekkida tsirkuleeriva plasma hulga vähenemise foonil, nt diureetilise ravi toimel, soolapiirangutega dieedi toimel, kõhulahtisuse või oksendamise korral (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sellistel haigetel tuleb regulaarselt kontrollida elektrolüütide sisaldust seerumis. Ravi määramisel südame isheemiatõvega või ajuveresoonte haigustega patsientidele tuleb olla ettevaatlik, sest tugev vererõhulangus võib neil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinsulti. Südamepuudulikkusega haigetel, kaasneva neerupuudulikkusega või ilma on täheldatud sümptomaatilist hüpotensiooni.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb haige panna lamama ja vajadusel manustada veeniinfusiooni teel isotoonilist naatriumkloriidilahust. Mööduv vererõhu langus ei ole vastunäidustuseks ravimi edasisele manustamisele, millega ei kaasne tavaliselt probleeme, kui eelnevalt on vererõhku tõstetud veremahu suurendamise teel.

##### Neerufunktsiooni häired

Neerupuudulikkuse korral (kreatiniinikliirens  $< 80$  ml/min ja  $> 30$  ml/min) ei tohi RENITEC PLUSi manustada enne, kui enalapriili tiitrimine on näidanud, et haige vajab just vastavas tablettis sisalduvat ravimiannust (vt lõik 4.2).

Mõnel hüpertensiooniga haigel, kellel varem ei ole ilmset neeruhaigust esinenud, on enalapriili ja diureetikumi koosmanustamisel tekkinud tavaliselt vähene ja mööduv urea- ja kreatiniinisalduse suurenemine seerumis (vt lõik 4.4, Enalapriilmaleaat, Neerufunktsiooni häired; Hüdroklorotiasiid, Neerufunktsiooni häired). Sel juhul tuleb RENITEC PLUSi manustamine lõpetada. Selline situatsioon

võiks viidata võimalikule neeruarteri stenoosi olemasolule (vt lõik 4.4, Enalapriilmaleaat, Renovaskulaarne stenoos).

#### Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAASi) kahekordne blokeerimine

Eelsoodumusega isikutel on teatatud hüpotensiooni, süvaminestust, ajuinsulti, hüperkaleemiat ja muutusi neerufunktsioonis (sh ägedat neerupuudulikkust), eriti seda süsteemi mõjutavate ravimite kombineerimisel (vt lõik 4.5). RAASi kahekordne blokeerimine AKE inhibiitori kombineerimisega angiotensiin II retseptori blokaatori antagonistiga või aliskireeniga ei ole soovitatav.

RAASi kahekordne blokeerimine RENITEC PLUSi ja aliskireeni kombineerimisega ei ole soovitatav. Kombinatsioon aliskireeniga on vastunäidustatud melliitdiabeedi või neerupuudulikkusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehapinna kohta) patsientidel (vt lõik 4.3).

#### Hüperkaleemia

Enalapriili ja madalas annuses diureetikumide kombinatsiooni kasutamisel ei saa välistada hüperkaleemia teket (vt lõik 4.4, Enalapriilmaleaat, Hüperkaleemia).

#### Liitium

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

#### Laktoos

RENITEC PLUSi üks tablett sisaldab vähem kui 200 mg laktoosi ning seetõttu ei tohi seda ravimit kasutada patsiendid, kellel on harva esinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi vaegus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

### **Enalapriilmaleaat**

#### Aordistenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Vasaku vatsakese väljavoolu takistusega patsientidele tuleb AKE inhibiitoreid, nagu ka teisi vasodilataatoreid, manustada ettevaatusega ning vältida nende kasutamist kardiogeense šoki ja hemodünaamiliselt märkimisväärselt väljendunud takistuse puhul.

#### Neerufunktsiooni häired

Enalapriiliga seoses on kirjeldatud neerupuudulikkuse teket. Seda enamasti patsientidel, kellel esineb raske südamepuudulikkus või raske neeruhaigus (sh neeruarteri stenoos). Haiguse viivitamatul äratundmisel ja ravimisel on enalapriiliga seoses tekkinud neerupuudulikkus üldiselt pöörduv (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4, Enalapriilmaleaat + hüdroklorotiasiid, Neerufunktsiooni häired; Hüdroklorotiasiid, Neerufunktsiooni häired).

#### Renovaskulaarne stenoos

Kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel AKE inhibiitoritega on täheldatud hüpotensiooni riski tõusu ja neerufunktsiooni häireid. Neerufunktsiooni langusega võivad kaasneda vaid väikesed seerumi kreatiniini muutused. Nende patsientide puhul tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ja jälgides neerufunktsiooni.

#### Neerusiirdamine

Hiljuti siirdatud neeruga patsientide puhul enalapriili kasutamise kogemused puuduvad. Seetõttu ei ole ravi enalapriiliga soovitatav.

#### Hemodialüüsi saavad haiged

Enalapriil ei ole näidustatud neerupuudulikkuse tõttu dialüüsravi saavate haigete raviks. Patsientidel, kelle raviks kasutati kõrge voolutusvõimega dialüüsimembraane (nt AN 69<sup>®</sup>) ja samal ajal manustati ka

AKE inhibiitoreid, on esinenud anafülaktoidseid reaktsioone. Nende haigete korral tuleb mõelda teist tüüpi dialüüsimembraani või antihüpertensiivse preparaadi kasutamisele.

#### Maksapuudulikkus

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ja (mõnikord) lõpeb surmaga. Selle sündroomi tekkemehhanism ei ole teada. Kui AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tekib nahakollasus või märkimisväärne maksaensüümide aktiivsuse tõus, tuleb AKE inhibiitorite manustamine lõpetada ja teostada vastavat järelkontrolli (vt lõik 4.4, Hüdroklorotiasiid, Maksahaigus).

#### Neutropeenia/ agranulotsütoos

AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel on kirjeldatud neutropeenia/ agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia teket. Normaalse neerufunktsiooni ja teiste komplitseerivate faktoriteta patsientidel tekib neutropeeniat harva. Enalapriili tuleb äärmise ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb veresoonte kollageenhaigus, kes saavad immunosupresseerivat ravi, kes manustavad allopurinooli või prokaiinamiidi või kellel on mitu komplitseerivat faktorit samaaegselt. Eelnev kehtib eriti neerufunktsiooni häire esinemise korral. Osadel sellistest patsientidest tekkisid tõsised infektsioonid, mis vähestel juhtudel ei allunud antibakteriaalsele ravile. Kui nende patsientide puhul kasutatakse enalapriili, on soovitatav perioodiliselt jälgida leukotsüütide arvu. Samuti tuleb patsiente juhendada, et nad teavitaksid arsti kõikidest tekkinud infektsiooninähtudest.

#### 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 kardiaalne 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 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 kaaliumisisaldust seerumis (vt lõik 4.4, Enalapriilmaleaat + hüdroklorotiasiid, Hüperkaleemia; Hüdroklorotiasiid, Toimed ainevahetusele ja sisenõristusele ja lõik 4.5).

#### 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 4.4, Hüdroklorotiasiid, Toimed ainevahetusele ja sisenõristusele ja lõik 4.5).

#### Ülitundlikkus/ angioneurootiline turse

AKE inhibiitorite, sh enalapriili kasutamisel on esinenud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilist turset. Turse võib tekkida kogu ravi vältel. Sellistel juhtudel tuleb enalapriili 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 surmajuhumeid 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).

#### Anafülaktoidsed reaktsioonid mesilasmürgiga hüposensibilisatsiooni ajal

Harva on eluohtlikke anafülaktoideid reaktsioone tekkinud haigetel, kes said AKE inhibiitoreid desensibilisatsioonravi ajal mesilasmürgiga. Neid reaktsioone välditi AKE inhibiitorravi ajutise katkestamisega enne iga desensibilisatsiooni korda.

#### Anafülaktilised reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Harva on eluohtlikke anafülaktilisi reaktsioone esinenud patsientidel, kes said dekstraansulfaadiga läbiviidud LDL (madala tihedusega lipoproteiinide) -afereesiga samaaegselt AKE inhibiitoreid. Neid reaktsioone välditi enne iga afereesi AKE inhibiitorite manustamise ajutise katkestamisega.

#### Köha

Mõnikord tekib AKE inhibiitorite kasutamisel köha. Tüüpiline köha on kuiv, püsiv ja laheneb pärast ravi lõppu. AKE inhibiitoritest tingitud köhaga tuleb arvestada köha diferentsiaaldiagnoosimisel.

#### Kirurgia/ anesteesia

Suurte operatsioonide või anesteesia ajal, kus kasutatakse hüpotensiivseid aineid, blokeerib enalapriil angiotensiin II tekke reniini kompensatoorse vabanemise järgselt. Kui hüpotensiooni tekke põhjuseks on eeltoodud mehhanism, saab seda korrigeerida veremahu suurendamisega (vt lõik 4.5).

#### Rasedus

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

#### Etnilised erinevused

Sarnaselt kõikidele AKE inhibiitoritele vähendab ka enalapriil mustanahalistel vererõhku vähem efektiivselt kui mittemustanahalistel. Seda tõenäoliselt seoses madala reniini taseme kõrge levimusega mustanahaliste hüpertensiooniga patsientide populatsioonis.

### **Hüdroklorotiasiid**

#### Neerufunktsiooni häired

Neerukahjustuse korral võib tiasiiddiureetikum osutada sobimatuks, sest tiasiidid ei toimi, kui kreatiniinikliirens on 30 ml/min või väiksem (mõõdukas või raske neerupuudulikkus) (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4, Enalapriilmaleaat + hüdroklorotiasiid, Neerufunktsiooni häired; Enalapriilmaleaat, Neerufunktsiooni häired).

#### Maksahaigus

Tiasiide tuleb kasutada ettevaatlikult maksafunktsiooni häirega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, sest väikesed muutused vedeliku ja elektrolütide tasakaalus võivad põhjustada maksakooma (vt lõik 4.4, Enalapriilmaleaat, Maksapuudulikkus).

#### Toimed ainevahetusele ja sisenõristusele

Ravi tiasiidiga võib kahjustada glükoosi taluvust. Vajalikuks võib osutada antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini, annuse muutmise (vt lõik 4.4, Enalapriilmaleaat, Hüpo-glükeemia).

Tiasiidi diureetilise raviga võib seostada kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemist, kuid 12,5 mg hüdroklorotiasiidiga teatati minimaalsest mõjust või selle puudumisest. Ja veel, kliinilistes uuringutes 6 mg hüdroklorotiasiidiga ei teatatud olulisest mõjust glükoosi-, kolesterooli-, triglütseriidide, naatriumi-, magneesiumi- ega kaaliumisisaldusele.

Teatud patsientidel on tiasiidravi seostatud hüperurikeemia ja/või podagra tekkega. Hüperurikeemiline toime tundub olevat annusest sõltuv ning see ei ole RENITEC PLUSis sisalduva 6 mg annuse hüdroklorotiasiidi kasutamisel kliiniliselt oluline. Lisaks võib enalapriil tõsta kusihappe hulka uriinis ning sel viisil hüdroklorotiasiidi hüperurikeemilist toimet vähendada.

Igal patsiendil, kes saab ravi diureetikumidega, on vajalik perioodiliselt määrata elektrolüütide sisaldus seerumis.

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad põhjustada vee või elektrolüütide tasakaaluhäiret (hüpokaleemiat, hüponatreemiat ja hüpokloreemilist alkaloosi). Vee või elektrolüütide tasakaaluhäire hoiatustunnusteks on suu kuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasvalu või -krampid, lihaste väsimus, madal vererõhk, oliguuria, tahhükardia ja seedetrakti häired nagu iiveldus ja oksendamine.

Kuigi hüpokaleemia võib tekkida tiasiidide kasutamisel, siis samaaegne ravi enalapriiliga võib vähendada diureetikumist tingitud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia oht on suurim patsientidel, kel on maksatsirroos, sage diurees, kes suukaudu ei saa piisavalt elektrolüüte ja kes samaaegselt saavad ravi kortikosteroididega või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõik 4.5).

Kuuma ilmaga võib tursetega patsientidel tekkida hüponatreemia. Kloriidide puudus on üldiselt kerge ja tavaliselt ei vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada uriiniga kaltsiumi eritumist ja põhjustada sellega vahelduva ja väikese kaltsiumisisalduse tõusu seerumis juhul, kui ei ole teadaolevaid kaltsiumi ainevahetuse häireid. Tähelepanud hüperkaltseemia võib olla viide varjatud hüperparatüreoidismile. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni määramist tuleb tiasiidravi lõpetada.

Tiasiidid on suurendanud magneesiumi eritumist uriiniga. Selle tulemuseks võib olla hüpomagneseemia.

#### Dopinguvastane test

Selles ravimis olev hüdroklorotiasiid võib anda positiivse analüütilise tulemuse dopinguvastasele testile.

#### Ülitundlikkus

Tiasiidide kasutamisega seotud ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida nii haigetel, kellel on varem esinenud allergia või bronhiaalastma, kui ka neil, kellel varasem allergia anamneesis puudub. Tiasiidide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosluupuse ägenemist või tekkimist.

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

#### **Enalapriilmaleaat + hüdroklorotiasiid**

##### RAASi kahekordne blokeerimine

Kahekordne blokeerimine (nt AKE inhibiitori kombineerimine angiotensiin II retseptori antagonistiga või aliskireeniga) peab piirduma individuaalselt määratletud juhtudega koos neerufunktsiooni, elektrolüütide ja vererõhu hoolika jälgimisega. Mõned uuringud on näidanud, et väljakujunenud ateroskleroosilise haigusega, südamepuudulikkusega või lõpporgani kahjustusega diabeediga

patsientidel on kahekordset blokeerimist seostatud hüpotensiooni, süvaminestuse, hüperkaleemia ja neerutalitluse halvenemise (sh ägeda neerupuudulikkuse) sagedasema esinemisega võrreldes ühe RAASi toimiva aine kasutamisega. Aliskireeni kasutamine koos RENITEC PLUSiga on vastunäidustatud patsientidele, kellel on diabeet või neerupuudulikkus (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kehapinna kohta) ja ei ole soovitatav teistele patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Muu antihüpertensiivne ravi

Kasutades koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega võib enalapriilmaleaati ja hüdroklorotiasiidi hüpotensiivne toime suurenda. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatorite samaaegne kasutamine võib vererõhku alandada veelgi.

#### Liitium

AKE inhibiitorite ja liitiumi samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud pöörduvat liitiumisisalduse tõusu seerumis ja toksiliste toimete sagenemist. Tiasiidide samaaegne kasutamine võib liitiumi taset veelgi tõsta ja suurendada riski AKE inhibiitoritest tingitud liitiumi toksiliste nähtude tekkeks. RENITEC PLUSi manustamine koos liitiumiga ei ole soovitatav. Kuid kui see kombinatsioon osutub aga vajalikuks, tuleks hoolikalt jälgida liitiumi taset seerumis (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 selektiivsed COX-2 inhibiitorid, mõjul nõrgeneda.

MSPVA-de (kaasa arvatud COX-2 inhibiitorid) ja angiotensiin II retseptori antagonistide või AKE inhibiitorite koosmanustamisel avaldub kaaliumi taset 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 vanuritel või vähenenud vedelikumahuga, sh diureetilist ravi saavatel patsientidel). Seetõttu tuleb seda kombinatsiooni neerufunktsiooni häirega patsientidele manustada ettevaatusega.

### **Enalapriilmaleaat**

#### Kaaliumit säästvad diureetikumid või kaaliumipreparaadid

AKE inhibiitorid vähendavad diureetikumist tingitud hüpokaleemiat. Hüperkaleemia tekke ohuteguriteks on samaaegne kaaliumit säästvate diureetikumide kasutamine (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumipreparaatide ja samuti kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine. Kui hüpokaleemia esinemisega seoses on nende ravimite samaaegne kasutamine näidustatud, tuleb seda teha ettevaatusega ja sageli kontrollida kaaliumisisaldust seerumis (vt lõik 4.4).

#### Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Kui eelnevalt on saadud ravi kõrgetes annustes diureetikumidega, võib ravi alustamine enalapriiliga põhjustada vedelikupuudust ja suurendada hüpotensiooni riski (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Hüpotensiivset toimet saab vähendada diureetikumide ärajätmisega või vedeliku või soolade manustamise suurendamisega.

#### Tritsüklilised antidepressandid/ antipsühhootikumid/ anesteetikumid

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

### Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet vähendada (vt lõik 4.5).

### 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 4.5 ja 4.8).

### Alkohol

Alkohol tugevdab AKE inhibiitorite hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.5).

### Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütilised ravimid ja beetablokaatorid

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

### 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).

### **Hüdroklorotiasiid**

#### Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid

Tiasiidid võivad suurendada organismi reaktsiooni tubokurariinile.

#### Alkohol, barbituraadid või opioidsed analgeetikumid

Võimalik on ortostaatilise hüpotensiooni tugevnemine (vt lõik 4.5).

#### Diabeediravimid (suukaudsed ravimid ja insuliin)

Vajalik võib olla diabeediravimite annuste korrigeerimine (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

#### Kolestüramiin ja kolestipool (ioonvahetusvaigud)

Ionvahetusvaikude juuresolekul väheneb hüdroklorotiasiidi imendumine. Nii kolestüramiini kui ka kolestipooli ühekordne manustamine seob hüdroklorotiasiidi ja vähendab selle imendumist seedetraktist vastavalt kuni 85 ja 43%.

#### QT-intervalli pikendavad ravimid (nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon, sotalool)

Suurendavad riski *Torsades de pointes* tekkeks.

#### Südameglükosiidid

Hüpokaleemia võib digitaalsete toksilisi efekte südamesse suurendada või muuta südame nende suhtes tundlikumaks (nt südamevatsakeste erutuvuse tõus).

#### Kortikosteroidid, AKTH

Elektrolüütide varude tühjenemine, eelkõige hüpokaleemia teke.

#### Kaliureetilised diureetikumid (nt furosemiid), karbenoksoloon või lahtistite liigtarvitamine

Hüdroklorotiasiid võib suurendada kaaliumi ja/või magneesiumi kadu.

#### Vasopressoorse toimega amiinid (nt noradrenaliin)

Vasopressorite toime võib väheneda (vt lõik 4.5).



#### Tsütostaatikumid (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müelosupressiivseid toimeid.

#### 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 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 rasestuda kavatsevad 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).

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).

#### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi raseduse ajal (eriti raseduse esimesel trimestril) kasutamise kogemus on piiratud. Loomkatsetest saadud andmed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri.

Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine teisel ja kolmandal trimestril kahjustada fetoplasentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegsete tursete, rasedusaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral, sest ravim võib vähendada plasmamahtu ja põhjustada platsenta hüpoperfusiooni, omamata kasulikku toimet haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvaesinevates olukordades, kus alternatiivseid ravivõimalusi ei saa kasutada.

#### Imetamine

##### Enalapriil

Piiratud farmakokineetilised andmed näitavad rinnapiimas väga väikesi kontsentratsioone (vt lõik 5.2). Kuigi need kontsentratsioonid paistavad kliiniliselt olevat ebatähtsad, ei soovitata RENITEC PLUSi kasutada esimestel nädalatel pärast sünnitust ja enneaegsete vastsündinute imetamise ajal võimalike riskide tõttu toimele südameveresoonele ja neerudele ning kuna kliinilist kogemust ei ole piisavalt. Vanema vastsündinu korral võib kaaluda RENITEC PLUSi kasutamist imetaval emal, kui see ravi on emale vajalik ja last jälgitakse mis tahes kõrvaltoime osas.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub rinnapiima väikestes kogustes. Suurtes annustes rohkem kuse eritust põhjustavad tiasiidid võivad pärssida rinnapiima teket. RENITEC PLUSi ei soovitata imetamise ajal kasutada. Kui RENITEC PLUSi kasutatakse imetamise ajal, tuleb annused hoida võimalikult väikesed.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel tuleb arvestada, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida peeringlus või väsimus (vt lõik 4.8).

#### 4.8 Kõrvaltoimed

RENITEC PLUS on tavaliselt hästi talutav. Kliinilistes uuringutes on kõrvaltoimed olnud tavaliselt kerged ja mööduvad ning ravi katkestamine ei ole suuremal osal juhtudest olnud vajalik.

Kõige sagedasemad RENITEC PLUSi kliinilise uuringu ajal teatatud kõrvaltoimed olid peavalu ja köha.

RENITEC PLUSi, CO-RENITECi, ainult enalapriili või ainult hüdroklorotiasiidide manustamisel kas kliinilistes uuringutes või pärast seda kui ravim oli juba turul on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

**Tabel 1. RENITEC PLUSi 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			aneemia (sh aplastiline ja hemolüütiline)	neutropeenia, hemoglobiini, hematokriti vähenemine, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, luuüdi depressioon, leukopeenia, pantsütopeenia, lümfadenopaatia, autoimmuunhaigused		
<i>Endokriin-süsteemi häired</i>						antidiureetilise hormooni puuduliku sekretsiooni sündroom
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		hüpokaleemia, kolesterooli-, triglütseriidide sisalduse suurenemine, hüperurikeemia	hüpoplükeemia (vt lõik 4.4), hüpomagneseemia, podagra**	veresuhkru sisalduse suurenemine	hüperkaltseemia (vt lõik 4.4)	

<b>Organ-süsteemi klass</b>	<b>Väga sage (≥ 1/10)</b>	<b>Sage (≥ 1/100 kuni &lt; 1/10)</b>	<b>Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni &lt; 1/100)</b>	<b>Harv (≥ 1/10 000 kuni &lt; 1/ 1000)</b>	<b>Väga harv (&lt; 1/10 000)</b>	<b>Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</b>
<b>Närvisüsteemi ja psühhiaatrilised häired</b>		peavalu, depressioon, süvaminestus, maitsetunnetuse muutumine	segasus, unisus, unetus, närvilisus, paresteesia, vertiigo, libiido langus**	unenägude anomaaliad, unehäired, (hüpo-kaleemiast tingitud) parees		
<b>Silma kahjustused</b>	nägemisteravuse vähenemine					
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			tinnitus			
<b>Südame ja vaskulaarsed häired</b>	pearinglus	hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, rütmihäired, stenokardia, tahhükardia	punastuvus, südamepekslemine, müokardiinfarkt või peaajuveresoonte haigusjuht, (võimalik et sekundaarselt liigsele hüpotensioonile kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4)	Raynaud' fenomen		
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	kõha	düspnoe	rinorröa, kurguvalu ja hääle kähedus, bronhospasm/ astma	kopsuinfiltraadid, respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse), riniit, allergiline alveoliit/ eosinofiilne pneumoonia		
<b>Seedetrakti häired</b>	iiveldus	kõhulahtisus, kõhuvalu	soolesulgus, kõhunäärme põletik, oksendamine, düspepsia, kõhukinnisus, anoreksia, maoärritus, suukuivus, maohaavand, kõhupuhitus**	stomatiit/ aftoosne haavandumine, glossiit	soolte 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>				maksa-puudulikkus, maksanekroos (võib olla fataalne), hepatiit – hepato-tsellulaarne või kolestaatiline, kollatõbi, koletsüstiit (eriti sapikivitõvega patsientidel)		
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		lööve (eksanteem), ülilitundlikkus/ angio-neurootiline ödeem: teatatud on näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angio-neurootilisest ödeemist (vt lõik 4.4)	higistamine, nahasügelus, nõgestõbi, alopeetsia	multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliatiivne dermatiit, toksiline epidermaal-nekrolüüs, purpur, erütematoos-luupus, erütroderma, pemfigus		teatatud on haigusnähtude kompleksist, mille hulka võivad kuuluda mõned või kõik järgnevad sümptomid: palavik, serosiit, vaskuliit, lihasvalu/-põletik, liigesvalu/-põletik, positiivsed anti-nukleaarsed antikehad, sette-reaktsiooni kiirenemine, eosinofiilia ja leukotsütoos. Võib esineda ka löövet, valgus-tundlikkust või teisi nahanähte.
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>		lihaskrambid***	liigesevalu**			
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			neerutalitlushäire, neerupuudulikkus, valkkusesus	kusevähesus, interstitsiaalne nefriit		
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>			impotentsus	günekomastia		

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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	asteenia	valu rindkeres, väsimus	halb enesetunne, palavik			
<b>Uuringud</b>		hüperkaleemia, kreatiniini-sisalduse suurenemine seerumis	uureasisalduse suurenemine seerumis, hüponatremia	maksa-ensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiini-sisalduse suurenemine seerumis		

- \* Kliinilistes uuringutes olid esinemissagedused võrreldavad platseebogrupis ja aktiivse ravi kontrollgruppides täheldatuga.
- \*\* Täheldatud ainult 12,5 mg ja 25 mg hüdroklorotiasiidi annustega.
- \*\*\* Esinemissagedus „sage“ kehtib 12,5 mg ja 25 mg hüdroklorotiasiidi annuste kohta; 6 mg hüdroklorotiasiidi annusega on sagedus „aeg-ajalt“.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo 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**

RENITEC PLUSi mürgistuse ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub. Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravimi manustamine tuleb lõpetada ja patsienti jälgida. Kui ravim võeti sisse hiljuti, soovitatakse esile kutsuda oksendamist, manustada aktiivsütt või lahtisteid ning samuti tuleb korrigeerida elektrolüütide tasakaaluhäired ning ravida dehüdratsiooni ja hüpotensiooni.

#### ***Enalapriilmaleaat***

Tänaseni teatatud üleannustamise nähtudest on olulisim ligikaudu kuus tundi pärast ravimi manustamist algav märgatav hüpotensioon, millega kaasneb reniin-angiotensiinsüsteemi blokaad 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 suureneb enalapriilisaldus seerumis vastavalt 100- ja 200-kordseks, võrreldes tavaliste terapeutiliste annuste manustamisega.

Tavaliselt soovitatakse üleannustamise korral infusiooni füsioloogilise soolalahusega. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient asetada šokiasendisse. Võimalusel infundeerida 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 vereringest hemodialüüsi abil eemaldatav (vt lõik 4.4). Ravile allumatu bradükardia puhul tuleb paigaldada südamestimulaator. Pidevalt tuleb jälgida seerumi elektrolüütide tasakaalu, elulisi näitajaid ja seerumi kreatiniini taset.

## ***Hüdroklorotiasiid***

Sagedamini esinevad nähud ja sümptomid on põhjustatud elektrolüütide väljaviimisest (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja liigsest diureesist tingitud dehüdratsioonist. Kui haigele on manustatud ka südameglükosiide, võib hüpokaleemia süvendada südame rütmihäireid.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja diureetikumid, ATC-kood: C09BA02

RENITEC PLUS (enalapriilmaleaat ja hüdroklorotiasiid) on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (enalapriilmaleaat) ja diureetikumi (hüdroklorotiasiid) kombineeritud preparaat, mis on efektiivne hüpertensiooni vastane ravim. Angiotensiini konverteeriv ensüüm (AKE) on peptidüüldipeptidaas, mis katalüüsib angiotensiin I konversiooni pressoorseks aineks – angiotensiin II–ks. Pärast imendumist hüdrolyüsitakse enalapriil enalapriilaadiks, mis pärsib angiotensiini konverteerivat ensüümi. AKE inhibeerimise tagajärjena väheneb angiotensiin II sisaldus seerumis, mis viib plasma reniini aktiivsuse suurenemiseni (reniini vabanemise negatiivse tagasiside blokeerimise tõttu) ja aldosterooni sekretsiooni vähenemiseni. Hüdroklorotiasiid on diureetiline ning antihüpertensiivne aine, mis suurendab plasma reniini aktiivsust. Tiasiidide antihüpertensiivse toime mehhanism on teadmata. Hüdroklorotiasiid ei mõjuta tavalist vererõhku.

RENITEC PLUSil on antihüpertensiivne ning diureetiline toime. Enalapriilmaleaati ja hüdroklorotiasiidi on hüpertensiooni raviks kasutatud koos ja eraldi. Kuigi 6 mg hüdroklorotiasiidi ei anna kliiniliselt olulist antihüpertensiivset efekti võrreldes platseeboga, on 6 mg hüdroklorotiasiidi ja enalapriili koosmanustamisel toime vererõhule sünergistlik. Vererõhku alandav toime on märkimisväärselt suurem kui ainult enalapriili manustamisel. Lisaks püsib RENITEC PLUSi antihüpertensiivne toime vähemalt 24 tundi.

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

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

#### Farmakodünaamilised toimed

Hüpertooniaga patsientidele enalapriilmaleaadi manustamisel alaneb vererõhk nii lamades kui seistes ning südame löögisagedus oluliselt ei muutu.

Väga harva tekib sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Mõnel patsiendil võtab optimaalse vererõhu languse saavutamine aega mitu ravinädalat. Enalapriilmaleaadi manustamise järsul katkestamisel ei ole täheldatud kiiret vererõhu tõusu.

Enalapriili üksikannuse suukaudsel manustamisel saabub efektiivne AKE inhibitsioon 2 kuni 4 tunni möödudes. Antihüpertensiivset toimet võib märgata ühe tunni möödudes ning maksimaalne vererõhku langetav toime ilmneb 4...6 tundi peale manustamist. Toime kestus sõltub kasutatud annusest. Kuid soovitatavate annuste kasutamisel kestab antihüpertensiivne ja hemodünaamiline toime 24 tundi.

Enalapriiliga teostatud hemodünaamika uuringutes osalenud essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel kaasnes vererõhu langusega perifeerse vastupanu vähenemine, mis suurendas südame väljutusmahtu, kuid südamelöögisagedus muutus vähe või üldsegi mitte. Enalapriilmaleaadi manustamise järgselt paranes verevoolutus neerudes, glomerulaarfiltratsioon ei muutunud. Puuduvad viited naatriumi või vee retentsiooni kohta. Kuid ravielselt madala glomerulaarfiltratsiooniga patsientidel vastavad näitajad paranesid.

Antihüpertensiivne ravi enalapriiliga viib vasaku vatsakese hüpertroofia märkimisväärsele regressioonile, kusjuures samaaegselt säilib vasaku vatsakese süstoolne jõud.

Fikseeritud annustega enalapriili ja hüdroklorotiasiidi mõju haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Suu kaudu manustatud enalapriilmaleaat imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon seerumis saavutatakse ühe tunni möödudes. Uriini analüüsid näitavad, et suukaudsest enalapriilmaleaadist imendub ligikaudu 60% enalapriili. Suukaudse enalapriili imendumist ei mõjuta toidu olemasolu seedetraktis.

Imendumise järgselt metaboliseerub enalapriil kiiresti ja suurel määral maksas aktiivseks metaboliidiks – enalapriilaadiks, mis on tugevatoimeline angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor. Enalapriilaadi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 3..4 tundi pärast suukaudset manustamist. Enalapriil eritub peamiselt neerude kaudu. Põhikomponendid uriinis on enalapriilaat (umbes 40% annusest) ning muutumatul kujul enalapriil. Puuduvad muud andmed enalapriili olulise metaboliseerumise kohta, v.a enalapriilaadiks muundumine. Enalapriilaadi seerumikontsentratsiooni profiilile on iseloomulik pikenenud lõppfaas, mis on tõenäoliselt seostatav AKE–le seondumisega. Normaalse neerufunktsiooniga isikutel saavutati enalapriilaadi seerumikontsentratsioonide püsiseisund neljandaks enalapriilmaleaadi manustamise päevaks. Enalapriili imendumise ja hüdrolüüsi ulatus on raviannuste piires sarnane.

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

Puuduvad muud andmed enalapriili olulise metaboliseerumise kohta, v.a enalapriilaadiks muundumine. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiiresti neerude kaudu.

### Eritumine

Enalapriilaat eritub peamiselt neerude kaudu. Põhikomponendid uriinis on enalapriilaat (umbes 40% annusest) ning muutumatul kujul enalapriil (umbes 20%). Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiiresti neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudselt manustatud annusest eritub muutumatul kujul 24 tunni jooksul.

### *Neerupuudulikkus*

Neerupuudulikkusega patsientidel suureneb enalapriili ja enalapriilaadi sisaldus seerumis. Kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniin kliirens 40...60 ml/min) oli pärast 5 mg enalapriili üks kord päevas manustamist enalapriilaadi AUC püsiseisundis ligikaudu kaks korda kõrgem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniin kliirens  $\leq$  30 ml/min) suurenes AUC ligikaudu 8 korda. Enalapriilmaleaadi korduvannuste manustamise järgselt saavutatud enalapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg on sellise raskusastme

neerupuudulikkuse puhul pikenenud ja aeg püsiseisundi saavutamiseni edasilükkunud. (Vt lõik 4.2.) Enalapriilaati saab üldvereringest hemodialüüsi teel eemaldada. Dialüüsi kliirens on 62 ml/min.

#### *Imetamine*

Viiel sünnitanud naisel oli enalapriili keskmine maksimumkontsentratsioon rinnapiimas pärast 20 mg suukaudset üksikannust 1,7 µg/l (vahemik 0,54...5,9 µg/l) 4...6 tundi pärast annust. Enalapriilaadi keskmine maksimumkontsentratsioon oli 1,7 µg/l (vahemik 1,2...2,3 µg/l).

Maksimumkontsentratsioonid tekkisid 24-tunnise perioodi jooksul erinevatel aegadel. Kasutades maksimumkontsentratsiooni andmeid rinnapiimas, hinnatakse ainult rinnapiima toidul oleva vastündinu maksimaalseks sissevõetavaks koguseks 0,16% ema kehakaalu järgi kohandatud annusest. Suukaudselt 10 mg enalapriili 11 kuud igapäevaselt võtnud naisel oli enalapriili maksimumkontsentratsioon rinnapiimas 2 µg/l 4 tundi pärast annust ja enalapriilaadi maksimumkontsentratsioon oli 0,75 µg/l umbes 9 tundi pärast annust. Rinnapiimas mõõdetud enalapriili ja enalapriilaadi üldkogus 24 tunni jooksul oli vastavalt 1,44 µg/l ja 0,63 µg/l. Rinnapiimas oli enalapriilaadi kontsentratsioon (< 0,2 µg/l) tuvastamatu 4 tundi pärast 5 mg enalapriili üksikannust ühel emal ja 10 mg korral kahel emal; enalapriili kontsentratsioone ei määratud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsoonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud enalapriili kahjulikku toimet rottide viljakusele ja reproduktiivsusele, samuti ei ole täheldatud loote väärenguid 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 inhibiitorite puhul on kirjeldatud loote tervisele kahjulikku toimet (põhjustab loote kahjustumist ja/või surma), kui ravimit manustada teisel ja kolmandal rasedustrimestril.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentaar- kuid mitte hemato-entsefaalbarjääri.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumvesinikkarbonaat  
Laktoosmonohüdraat  
Maisitärklis  
Eelgeelistatud tärklis  
Värvaine indigotiin (E132)  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

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



## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiiniumblisterpakendid 28 tabletiga.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

316100

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14/06/2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27/09/2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014.