

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EDNYT, 5 mg tabletid  
EDNYT, 10 mg tabletid  
EDNYT, 20 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg, 10 mg või 20 mg enalapriilmaleaati.

INN. *Enalaprilum*

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati:

Iga 5 mg tablett sisaldaab 100 mg laktoosmonohüdraati

Iga 10 mg tablett sisaldab 95 mg laktoosmonohüdraati

Iga 20 mg tablett sisaldab 90 mg laktoosmonohüdraati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tabletid.

Ümmargused, valged tabletid, mille ühel pool on peaaegu valget värvi graveering ED 5 (5 mg tablettide puhul), ED 10 (10 mg tablettide puhul), ED 20 (20 mg tablettide puhul) ning vastaspoolel poolitusjoon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Arteriaalne hüpertensioon.
- Südamepuudulikkus.
- Sümptomaatilise südamepuudulikkuse vältimine vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel (väljutusfraktsioon võrdne või vähem kui 35%).

Vt lõik 5.1.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Toit ei mõjuta tablettide 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 maksimaalselt 20 mg. Enalapriili võetakse üks kord ööpäevas. Kerge hüpertensiooni puhul on soovitatav algannus 5...10 mg ööpäevas. Tugevalt aktiveeritud reniin-angiotensiin-aldosterooni

süsteemiga patsientidel (nt renovaskulaarne hüpertensioon, soolade ja/või vedelikupuudus, kardiaalne dekompensatsioon või raske hüpertensioon) võib algannuse manustamine esile kutsuda tugeva vererõhu languse. Sellistel juhtudel on soovitatavaks algannuseks 5 mg või vähem ning ravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all.

Kui eelnevalt on saadud ravi diureetikumide suurte annustega, võib ravi alustamine enalapriiliga põhjustada vedeliku puudust ja suurendada hüpotensiooni riski. Selliste patsientide puhul soovitatakse ravi alustada 5 mg või väiksema annusega. Võimaluse korral on soovitatav diureetilise ravi ärajätmine 2...3 päeva enne Ednyt'i manustama hakkamist (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Jälgida neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust.

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

#### *Südamepuudulikkuse ja vasaku vatsakese asümptomaatiline düsfunktsioon*

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse raviks kasutatakse enalaprii täiendava ravimina lisaks diureetikumidele ja vajaduse korral südameglükosiididele või beeta-blokaatoritele (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Sümptomaatilise südamepuudulikkuse või vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooni korral on algannus 2,5 mg ja sedatuleb manustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, et määrata kindlaks ravimi algoime vererõhule. Kui pärast enalapriiliga ravi alustamist südamepuudulikkuse raviks sümptomaatilist hüpotensiooni ei teki või kui ravi on olnud efektiivne, tuleb enalapriili annust järk-järgult suurendada kuni tavalise säilitusannuseni 20 mg, mis manustatakse korraga või kaheks annuseks jaotatuna, olenevalt ravimi taluvusest patsiendi poolt. Annuse tiitrimine soovitatakse läbi viia 2...4 nädala jooksul. Maksimaalne annus on 40 mg ööpäevas, mis manustatakse kaheks annuseks jaotatuna.

Tabel 1. Soovitatav Ednyt'i annuse tiitrimine südamepuudulikkuse/vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel

| Nädal          | Annus (mg päevas)  |
|----------------|--|
| 1. nädal       | <b>Päevad 1 kuni 3:</b> ühekordse annusena 2,5 mg päevas*<br><b>Päevad 4 kuni 7:</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 ravi alustamist enalapriiliga 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 Ednyt'iga ravi alustamist. Hüpotensiooni ilmnemine pärast Ednyt'i esimese annuse manustamist ei tähenda, et hüpotensioon kordub Ednyt'i pideva kasutamise käigus ega takista edasist ravi. Samuti tuleb jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerufunktsiooni.

#### **Annustamine neerupuudulikkuse korral**

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

Tabel 2: Annustamine neerupuudulikkuse korral.

| Kreatiniini kliirens (CrCL)<br>ml/min | Algannus mg päevas |
|---------------------------------------|--------------------|
|---------------------------------------|--------------------|

|                |                          |
|----------------|--------------------------|
| 30...80 ml/min | 5...10 mg                |
| 10...30 ml/min | 2,5 mg                   |
| ≤ 10 ml/min    | 2,5 mg dialüüsipäevadel* |

\* Vt lõik 4.4 – „Hemodialüüsravi saavad haiged“. Enalapriilaat on dialüüsitav. Dialüüsipäevadel tuleb annust korrigeerida sõltuvalt vererõhu vastusest.

### **Kasutamine eakatel**

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

### **Lapsed**

EDNYT'i kliinilises uuringutes kasutamise kogemused hüpertensiooniga lastel on piiratud (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).

Tablette neelata oskavatele patsientidele 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. Ednyt'it manustatakse üks kord päevas. Annust tuleb kohandada vastavalt patsiendi vajadustele, mis on 20...50 kg kehakaaluga patsientidele maksimaalselt 20 mg ööpäevas ja ≥ 50 kg kehakaaluga patsientidele 40 mg ööpäevas (vt lõik 4.4).

Vastavate andmete puudumise tõttu ei soovitata Ednyt'it vastsündinutele ja lastele, kelle glomerulaarfiltratsioon on < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või mõne teise AKE inhibiitori suhtes.
- Varasema AKE inhibiitorite kasutamisega seoses tekkinud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Ednyt'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 haigetel esineb sümptomaatilist hüpotensiooni harva. Hüpertensiooniga haigetel, kes saavad raviks EDNYT'i, tekib sümptomaatiline hüpotensioon suurema tõenäosusega organismi vedelikumahu vähenemise foonil, nt diureetilise ravi toimet, soolapiirangutega dieedi, dialüüsravi, kõhulahtisuse või oksendamise korral (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümptomaatilist hüpotensiooni on täheldatud südamepuudulikkusega haigetel, kaasneva neerupuudulikkusega või ilma. Sagedamini võib seda 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 nad tuleb alati jälgimisele jätta ka EDNYT'i ja/või diureetikumi annuse korrigeerimise ajaks. 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, millega ei kaasne tavaliselt probleeme, kui eelnevalt on vererõhku tõstetud veremahu suurendamise teel.

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

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

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega tuleb vasaku vatsakese väljavoolutakistusega patsientidele AKE inhibiitoreid manustada ettevaatlikult ning vältida nende kasutamist kardiogeense šoki ja hemodünaamiliselt olulise obstruktsiooni puhul.

#### Neerufunktsiooni kahjustus

Neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 80 ml/min) patsientidel tuleks enalapriili algannust kohandada vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2) ja edaspidi arvestada patsiendi puhul saavutatud ravivastust. Regulaarne kaaliumi- ja kreatiniinisalduse jälgimine kuulub nende patsientide puhul tavapärase ravipraktika juurde.

Enalapriiliga seoses on kirjeldatud neerupuudulikkuse teket ja seda enamasti patsientidel, kellel esineb raske südamepuudulikkus või olemasolev neeruhaigus (sh neeruarteri stenoos). Haiguse viivitamatul äratundmisel 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 vere urea ja seerumi kreatiniinisalduse suurenemine. Vajalikuks võib osutada enalapriili annuste vähendamine ja/või diureetikumi manustamise lõpetamine. Selline situatsioon võiks viidata võimalikule neeruarteri stenoosi olemasolule (vt lõik 4.4 „Renovaskulaarne hüpertensioon“).

#### Renovaskulaarne hüpertensioon

Kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel AKE inhibiitoritega on suurenenud hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkerisk. Neerufunktsiooni langusega võivad kaasneda vaid väikesed seerumi kreatiniinisalduse muutused. Nende patsientide puhul tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, kasutades väikeseid annuseid, suurendades annust ettevaatlikult ja jälgides samaaegselt neerufunktsiooni.

#### Neerusiirdamine

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

#### Maksapuudulikkus

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilisest ikterusest ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ja (mõnikord) lõpeb surmaga. Selle sündroomi tekkemehhanism ei ole teada. Kui AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tekib ikterus või märkimisväärne maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, 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 tekib neutropeenia harva. Enalapriili tuleb äärmise ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb kollageenhaigus, kes saavad immuunsupressiivset ravi, kes manustavad allopurinooli või prokaiinamiidi või kellel esineb üheaegselt mitu komplitseerivat faktorit. Eelnev kehtib eelkõige neerufunktsiooni häirete esinemise korral. Osadel neist patsientidest tekkisid tõsised infektsioonid, mis

üksikutel juhtudel ei allunud intensiivsele antibakteriaalsele ravile. Kui neid patsiente ravitakse enalapriiliga, on soovitatav regulaarselt kontrollida leukotsüütide arvu. Samuti tuleb patsiente juhendada, et nad teavitaksid arsti kõikidest tekkinud infektsiooninähtudest.

#### Ülitundlikkus/angioneurootiline turse

AKE inhibiitorite, sh Ednyt´i kasutamisel on teatatud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilist turses. Turse võib tekkida kogu ravi vältel. Sellistel juhtudel tuleb Ednyt´i 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 keeleturses tingitud surmajuhtumeid on kirjeldatud väga harva. Patsientidel, kellel on turses haaratud keel, häälepaelad või kõri, võib tõenäoliselt tekkida ka hingamisteede obstruktsioon, eriti kui anamneesis on hingamisteede operatsioon. Kui keel, häälepaelad või kõri on turses haaratud ja tekib hingamisteede obstruktsiooni oht, 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 mitte-mustanahalistel 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 mesilasmürgi vastu desensibiliseerimise ajal

Harva on eluohtlikke anafülaktilisi reaktsioone esinenud patsientidel, kes said mesilasmürgi vastu desensibiliseerimise ajal AKE inhibiitoreid. Neid reaktsioone välditi AKE inhibiitorite manustamise ajutise katkestamisega enne desensibiliseerimist.

#### Anafülaktilised reaktsioonid LDL-afereesi ajal

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

#### Hemodialüüsi patsiendid

Hemodialüüsi saavatel patsientidel, kellel kasutati kõrgvoo-dialüüsimembraane (nt AN 69) ja samal ajal ka AKE inhibiitoreid, on kirjeldatud anafülaktiliste reaktsioonide teket. Nende patsientide puhul tuleb kasutada teist tüüpi dialüüsimembraani või muusse klassi kuuluvat antihüpertensiivset ravimit.

#### Hüpopglükeemia

Suukaudseid diabeediravimeid või insuliinravi saavaid patsiente, kellel alustatakse AKE inhibiitorravi, tuleb hoolikalt jälgida hüpopglükeemia tekke suhtes, eriti ravimite kooskasutamise 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 inhibiitorite, sealhulgas enalapriiliga ravitud patsientidel on täheldatud kaaliumisisalduse suurenemist 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 ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate samaaegne kasutamine või selliste ravimite manustamine, mis võivad suurendada kaaliumi sisaldust 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 eelpool nimetatud ravimi või preparaadi samaaegne manustamine on vajalik, tuleb neid kasutada ettevaatusega ning regulaarselt monitoorida kaaliumi sisaldust vereseerumis (vt lõik 4.5).

### Liitium

Liitiumi ja enalapriili samaaegne manustamine ei ole üldiselt 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 kasutamisega (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

Ednyt sisaldab laktoosi, mistõttu seda ravimit ei tohi võtta patsiendid, kellel on harvaesinev galaktoositalumatus, Lapp'i laktaasidetsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

### Naatrium

Ednyt tabletid sisaldavad ka naatriumi naatriumhüdrosiidi kujul ning selle sisaldus 5 mg, 10 mg ja 20 mg tablettides on vastavalt 1,14 mg, 2,28 mg ja 4,55 mg.

### Lapsed

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

Vastavate andmete puudumise tõttu ei soovitata Ednyt'i kasutada vastsündinutel ning lastel, kellel glomerulaarfiltratsioon on < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vt lõik 4.2).

### Rasedus

AKE-inhibiitoritega ei tohi raseduse ajal alustada. Välja arvatud juhul, kui ravi AKE inhibiitoritega peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaks määratud ohutusprofiil. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi AKE-inhibiitoritega kohe lõpetada ja alustada sobiliku alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

### Imetamine

Enalapriili ei soovitata imetamise ajal kasutada (vt lõik 4.6 ja 5.2).

### Rassilised erinevused

Sarnaselt teiste angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega langetab ka enalapriil mustanahalistel vererõhku vähem efektiivselt võrreldes mitte-mustanahalistega. See on tõenäoliselt seotud madala reniini taseme suurema levimusega mustanahaliste hüpertensiivsete patsientide seas.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-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).

##### Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumipreparaadid

AKE inhibiitorid vähendavad diureetikumist tingitud kaaliumikadu. Kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktooni, eplerenooni, triamtereeni või amiloridi), kaaliumipreparaatide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine võib viia olulise kaaliumitaseme tõusuni veres. Kui hüpokaleemia esinemisega seoses on nende ravimite samaaegne kasutamine näidustatud, tuleks seda teha ettevaatusega ja sageli kontrollida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

##### Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Kui eelnevalt on saadud ravi diureetikumide suurte annustega, 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 samaaegsel kasutamisel võib vererõhk veelgi langeda.

##### Liitium

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

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid/narkootilised ained Teatud anesteetiliste ravimite, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide kasutamisel koos AKE inhibiitoritega võib vererõhku langetav toime tugevneda (vt lõik 4.4).

##### Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA), sealhulgas selektiivsed tsüklooksügeneesi inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid)

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), sealhulgas selektiivsete tsüklooksügeneesi inhibiitorite (COX-2 inhibiitorid) kasutamine võib vähendada diureetikumide ja teiste antihüpertensiivsete ravimite antihüpertensiivset toimet. Seetõttu võib angiotensiin-II retseptorite antagonistide või AKE-inhibiitorite toime MSPVA-de (sh COX-2 inhibiitorite) manustamise tõttu väheneda. MSPVA-de (sh COX-2 inhibiitorite) ja angiotensiin-II retseptorite antagonistide või AKE-inhibiitorite koosmanustamine avaldab aditiivset seerumi kaaliumisisaldust suurendavat toimet ning võib põhjustada neerufunktsiooni häireid. Need toimed on tavaliselt pöörduva iseloomuga. Harvadel juhtudel võib tekkida äge neerupuudulikkus, seda eelkõige neerufunktsiooni häirega patsientidel (eriti eakatel või dehüdreeritud patsientidel, sh diureetikume saavatel patsientidel). Seetõttu tuleks seda kombinatsiooni kasutada ettevaatusega neerufunktsioonikahjustusega patsientidel. Patsiendid peaksid

olema piisavalt hüdreeritud, samuti tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kombinatsioonravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

#### *Kullapreparaadid:*

Harva on teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomiteks on näo punetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes saavad ravi kullapreparaadi (naatriumaurotiomalaat) süstelahusega ja samaaegselt AKE inhibiitor-ravi sh enalapriili.

#### *Sümpatomimeetikumid*

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

#### *Diabeediravimid*

Epidemioloogiliste uuringute põhjal võib AKE inhibiitorite ja diabeedivastaste ravimite (insuliin, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid) samaaegne manustamine põhjustada veresuhkrusisaldust alandava toime tugevnemist ja suurendada ohtu hüpopglükeemia tekkeks. Tõenäosus sellise koostoime tekkeks oli suurem kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### *Alkohol*

Alkohol tugevdab AKE inhibiitorite hüpotensiivset toimet.

#### *Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütilised ravimid ja beeta-blokaatorid*

Enalapriili manustamine koos atsetüülsalitsüülhappe (kardioloogilistes annustes), trombolüütiliste ravimite ja beeta-blokaatoritega on ohutu.

#### *Naatriumkloriid*

Naatriumkloriid mõjutab Ednyt'i vererõhku alandavat ja südamepuudulikkuse nähte kompenseerivat toimet.

#### *Lapsed*

Koostoimeuuringuid on teostatud vaid täiskasvanutel.

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

#### *Rasedus:*

Enalapriili ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4).  
Enalapriili kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski kohta pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril ei ole olnud veenvad, siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Välja arvatud juhul, kui ravi AKE inhibiitoritega ei ole hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaks määratud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE inhibiitoriga kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga. Teadaolevalt põhjustab ravi AKE inhibiitoritega raseduse teisel ja kolmandal trimestril loote toksilisust (neerutalitluse häired, oligohüdramnion, pidurdab kolju luustumist) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Tekkida võib oligohüdramnion emal, mistõttu eeldatavalt väheneb loote neerufunktsioon ja mille tagajärjel võivad tekkida jäsemete kärbumine, näo ja kolju deformatsioonid ja hüpoplastiliste kopsude areng. Kui raseduse teisel trimestril on kasutatud AKE-inhibiitoreid, on soovitatav loote neerutalitluse ja kolju ultraheliuuring. Lapsi, kelle emad on raseduse ajal AKE inhibiitoreid võtnud, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Imetamine:*



Piiratud farmakokineetilised andmed näitavad, et kontsentratsioon rinnapiimas on madal (vt lõik 5.2). Kuigi need kontsentratsioonid näivad olevat kliiniliselt ebaolulised, ei ole Ednyt'i manustamine imetavale emale soovitatav, kui tegu on enneaegsete lastega ning esimestel sünnitusjärgsetel nädalatel, sest on olemas hüpoteetiline võimalus, et preparaat mõjutab südame-veresoonkonda või neere ja seepärast et puudub piisav kliiniline kogemus. Vanema imiku puhul võib Ednyt'i manustamist imetavale emale kaaluda, kui see ravi on emale vajalik ja last jälgitakse võimalike kõrvaltoimete suhtes

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimise ja masinatega töötamise puhul tuleb arvestada, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida peeringlus või väsimus.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete kogemuste käigus on enalapriili kasutamisel kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

**Tabel 1. Ednyt'i kõrvaltoimed**

| Organ-süsteem                         | Väge sage (≥1/10) | Sage (≥1/100 kuni <1/10)                   | Aeg-ajalt (≥1/1000 to <1/100)   | Harv (≥1/10000 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, hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti langus, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, lümfotsütoos, depressioon, pantsütopeenia, lümfadenopaatia, autoimmuunhaigused. |                              |                       |  |
| <i>Endokriinsüsteemi häired</i>       |                   |  |   |                              |                       | Ebapiisav antidiureetilise hormooni sündroom (SIADH)   |
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i> |                   |  | Hüperkaleemia (vt lõik 4.4 "Diabeediga  |                              |                       |  |

|   |                 |  |   |  |                  |  |
|---|-----------------|--|---|--|------------------|--|
|   |                 |  | patsiendid”)  |  |                  |  |
| <i>Närvi-süsteemi ja psühhiaatrilised häired</i>        |                 | Peavalu, depressioon   | Segasus, somnolentsus, unetus, närvilisus, paresteesia, vertiigo  | Ebatavalised unenäod, unehäired  |                  |  |
| <i>Silma kahjustused</i>                                | Ähmane nägemine |  |   |  |                  |  |
| <i>Südame ja vaskulaarsed häired</i>                    | Pearinglus      | Hüpotensioon (sh ortostaatiline hüpotensioon), minestus, valu rindkeres, rütmihäired, stenokardia, tahhükardia | Ortostaatiline hüpotensioon, südamepekslemine müokardiinfarkt või insult* (kõrge riskiga haigetel on võimalik sekundaarne teke süveneva hüpotensiooni tõttu (vt lõik 4.4)), | Raynaud' fenomen   |                  |  |
| <i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i> | Köha            | Düspnoe  | Rinorröa, kurguvalu ja häälekähedus, bronhospasm/astma  | Kopsuinfiltraadid, riniit, allergiline alveoliit/eosinofiilne pneumoonia |                  |  |
| <i>Seedetrakti häired</i>                               | Iiveldu         | Kõhulahtisus, kõhuvalu, maitsetundlikkuse muutused   | Soolesulgus, pankreatiit, oksendamine, düspepsia, kõhukinnisus, isutus, maoärritus, suukuivus, peptiline haavand  | Stomatiit/aftoossed haavandid, glossiit                                  | Soole angioödeem |  |
| <i>Maksa- ja sapiteede häired</i>                       |                 |  |   | Maksa puudulikkus, hepatiit – hepatotsellulaarne või                     |                  |  |

|  |          |  |  |   |  |  |
|--|----------|--|--|---|--|--|
|  |          |  |  | kolestaatiline, hepatiit (sh nekroos), kolestaas (sh ikterus)   |  |  |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>               |          | Lööve, ülitundlikkus/angio-neurootiline ödeem: teatatud on näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angio-neurootilise st ödeemist (vt lõik 4.4). | Diafoores, higistamine, sügelus, nõgestõbi, alopeetsia       | Multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, eksfoliatiivne dermatiit, toksiline epidermaalnekrolüüs, pemfigus, erüthroderma |  | On kirjeldatud haigusnähtude kompleksi, mille hulka võivad kuuluda: palavik, serosiit, vaskuliit, lihasvalu/- põletik, liigesvalu/- põletik, positiivne antinukleaarsete antikehade (ANA) tiiter, settereaktsiooni kiirenemine, eosinofiilia ja leukotsütoos. Võib esineda ka löövet, valgustundlikkust või teisi nahanähte. |
| <i>Neerude ja kuseteede häired</i>                   |          |  | Neerufunktsiooni Häire, neerupuudulikkus, proteiinuuria      | Oliguuria   |  |  |
| <i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired</i>  |          |  | Impotentsus  | Günekomastia  |  |  |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> | Asteenia | Väsimus  | Lihaskrambid, nahaõhetus, tinnitus, halb enesetunne, palavik |   |  |  |
| <i>Uringud</i>                                       |          | Hüperkaleemia, kreatiniinisalduse suuremine seerumis   | Vere ureasisalduse suuremine, hüponatreemia                  | Maksaensüümide aktiivsuse suuremine, seerumi bilirubiinisalduse   |  |  |

|  |  |  |  |             |  |  |
|--|--|--|--|-------------|--|--|
|  |  |  |  | suurenemine |  |  |
|--|--|--|--|-------------|--|--|

\*Juhtude esinemissagedus oli võrreldav platseebo- ja aktiivse ravirühmade vahel kliinilises uuringus

#### 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**

Üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. Olulisemad seni kirjeldatud üleannustamise nähud on umbes 6 tundi pärast ravimi manustamist ilmnev hüpotensioon koos reniin-angiotensiini süsteemi blokeerimisega ja stuupor. AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud nähtudena võivad muuhulgas tekkida tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide tasakaaluhäired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha. Pärast 300 mg ja 440 mg enalapriili sissevõtmist suureneb enalapriilaadi sisaldus seerumis vastavalt 100- ja 200-kordseks, võrreldes tavaliste terapeutiliste annuste manustamisega.

Üleannustamise raviks tuleb manustada veeni füsioloogilist lahust. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna šokiasendisse. Võimaluse korral manustada veenisiseselt angiotensiin II ja/või katehoolamiine. Kui ravimit võeti hiljuti, on enalapriilmaleaadi elimineerimiseks sobivad meetmed nt oksendamine, maoloputus, absorbentide ja naatriumsulfaadi manustamine. Enalapriilaat on üldisest vereringest eemaldatav hemodialüüsi teel (vt lõik 4.4 – „Hemodialüüsi patsiendid“). Ravile allumatu bradükardia puhul tuleb kasutada südamestimulaatorit. Pidevalt tuleb jälgida elulisi näitajaid, seerumi elektrolüütide tasakaalu ja kreatiniinisaldust.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, ATC-kood: C09AA02

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

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

#### Toimemehhanism

Samal ajal kui Ednyt'i vererõhku langetava toime mehhanism arvatakse peamiselt seisnevat reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimises, avaldab Ednyt antihüpertensiivset toimet isegi seerumi madala reniinisaldusega patsientidel.

#### Farmakodünaamilised toimed

Ednyt'i manustamise tagajärjel langeb vererõhk (nii lamavas kui seisvas asendis) ilma südame löögisageduse olulise suurenemiseta.

Sümptomaatilist posturaalset hüpotensiooni esineb harva. Mõnedel patsientidel võtab optimaalsete vererõhuväärtuste saavutamine aega mitu nädalat. Ednyt'i 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, toime on maksimaalne 4...6 tundi pärast manustamist. Toime kestus sõltub annusest. Soovitatavate annuste kasutamisel kestab antihüpertensiivne ja hemodünaamiline toime vähemalt 24 tundi.

Essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel läbiviidud hemodünaamika uuringutes kaasnes vererõhu langusega veresoonte perifeerse vastupanu vähenemine koos südame väljutusmahu suurenemisega; südame löögisagedus ei muutunud või muutus minimaalselt. Ednyt'i manustamise järgselt tekkis neerude perfusiooni suurenemine; glomerulaarfiltratsiooni kiirus ei muutunud. Ei tekkinud naatriumi ega vee peetust. 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.

Manustades tiasiiddiureetikumidega on Ednyt'i vererõhku langetav toime tugevam. Ednyt võib vähendada või ära hoida tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemiat. Südamepuudulikkusega patsientidel, keda ravitakse südameglükosiididega ja diureetikumidega, on suukaudse enalapriilmaleaadi või süstitava enalapriilaadi kasutamist seostatud perifeerse resistentsuse ja vererõhu langusega. Südame väljutusmaht suurenes, samal ajal kui südame löögisagedus (mis on südamepuudulikkusega patsientidel tavaliselt suurenenud) vähenes. Vähenes ka kopsukapillaaride kiilrõhk. Paranen koormustaluvus ja südamepuudulikkuse raskusaste (määratud New Yorgi Südameassotsiatsiooni – NYHA – kriteeriumide järgi). Need toimed jäid püsima ka pikaajalise ravi vältel.

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (SOLVD preventsiiooniuring) osalesid vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga (LVEF < 35%) patsiendid. 4228 patsienti randomiseeriti kas platseebo- (n=2117) või enalapriili gruppi (n=2111). Platseebogrupis tekkis südamepuudulikkus või surm 818 patsiendil (38,6%) võrreldes 630-ga enalapriili grupis (29,8%) (riski vähenemine: 29%; 95% CI: 21...36%; p < 0,001). 518 patsienti platseebogrupist (24,5%) ja 434 enalapriili grupist (20,6%) surid või hospitaliseeriti seoses esmakordse südamepuudulikkuse tekke või olemasoleva südamepuudulikkuse süvenemisega (riski vähenemine 20%; 95% CI: 9...30%; p < 0,001).

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (SOLVD raviuuring) hinnati süstoolsest düsfunktsioonist (väljutusfraktsioon < 35%) tingitud sümptomaatilise kongestiivse südamepuudulikkusega populatsiooni. 2569 südamepuudulikkuse tavapärasest ravi saavat patsienti randomiseeriti kas platseebo- (n=1284) või enalapriili gruppi (n=1285). Platseebogrupis tekkis 510 surmajuhtu (39,7%) võrreldes 452-ga enalapriili grupis (35,2%) (riski vähenemine, 16%; 95% CI: 5...26%; p=0,0036). Platseebogrupis tekkis 461 kardiovaskulaarsetest põhjustest tingitud surmajuhtu võrreldes 399-ga enalapriili grupis (riski vähenemine 18%, 95% CI: 6...28%, p<0,002), peamiselt seoses progresseeruvast südamepuudulikkusest tingitud surmajuhtude arvu langusega (251 platseebogrupis vs 209 enalapriili grupis, riski vähenemine 22%, 95% CI, 6...35%). Südamepuudulikkuse süvenemise tõttu suri või hospitaliseeriti vähem patsiente (736 platseebogrupis ja 613 enalapriili grupis; riski vähenemine, 26%; 95% CI: 18...34%; p < 0,0001). Kogu SOLVD

uuringus vähendas enalapriilmaleaat 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%;  $p < 0,001$ ).

### 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 monoterapiaga 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 AKE-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.

### Lapsed

Üle 6-aastastel hüpertensiooniga lastel on ravimi kasutamise kogemused piiratud. Kliinilises uuringus osales 110 hüpertensiooniga 6...16-aastast last, kelle kehakaal oli  $\geq 20$  kg ja glomerulaarfiltratsiooni kiirus  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kehakaaluga  $< 50$  kg patsiendid said kas 0,625; 2,5 või 20 mg enalapriili ööpäevas ja patsiendid kehakaaluga  $\geq 50$  kg said kas 1,25; 5 või 40 mg enalapriili ööpäevas. Üks kord päevas manustatud enalapriil alandas minimaalset vererõhu annusest sõltuvalt. Enalapriili annusest sõltuv antihüpertensiivne efektiivsus oli ühtiv kõikides alagruppides (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 päevas) ei näidanud aga püsivat antihüpertensiivset toimet. Uuringus kasutatud maksimaalne annus oli 0,58 mg/kg (kuni 40 mg) üks kord päevas. Laste kõrvaltoimete profiil ei erinenud täiskasvanute omast.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Suukaudne enalapriil imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub ühe tunni jooksul. Uriinist määratud koguse põhjal imendub suu kaudu manustatud enalapriilist ligikaudu 60%. Suu kaudu manustatud EDNYT'i imendumist ei mõjuta toidu olemasolu seedetraktis.

Suukaudne enalapriil hüdrolüüsitakse pärast imendumist kiiresti ja ulatuslikult enalapriilaadiks, mis on tugevatoimeline angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor. Enalapriilaadi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub umbes 4 tundi pärast enalapriili suukaudse annuse manustamist. Enalapriilaadi kuhjumise efektiivne poolväärtusaeg pärast enalapriili annuste korduvat suukaudset manustamist on 11 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga isikutel saavutati enalapriilaadi püsikontsentratsioon 4-päevase ravi järel.

### Jaotumine

Terapeutiliselt olulises kontsentratsioonivahemikus ei ületa enalapriilaadi seonduvus inimese plasmavalkudega 60%.

### Biotransformatsioon

Peale muutumise enalapriiliks ei ole enalapriili puhul tõestatud teisi olulisi ainevahetusreaktsioone.

### Eritumine

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

### Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel suureneb enalapriili ja enalapriilmaleaadi ekspositsioon. Kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 40...60 ml/min) oli pärast 5 mg enalapriili üks kord päevas manustamist enalapriilmaleaadi püsiseisundi AUC ligikaudu kaks korda suurem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens  $\leq 30$  ml/min) suurenes AUC ligikaudu 8 korda. Enalapriilmaleaadi korduvannuste manustamise järgselt on enalapriilmaleaadi efektiivne poolväärtusaeg sellise raskusastme neerupuudulikkuse korral pikenenud ja aeg püsiseisundi saavutamiseni edasilükkunud (vt lõik 4.2). Enalapriilmaleaadi on üldisest vereringest eemaldatav hemodialüüsi teel. Dialüüsi kliirens on 62 ml/min.

### Lapsed ja noorukid

Korduvannuste farmakokineetika uuring viidi läbi 40 hüpertensiooniga poisil ja tüdrukul vanuses 2 kuud kuni  $\leq 16$  aastat. Eelnevalt manustati suukaudselt 0,07...0,14 mg/kg enalapriilmaleaati päevas. Laste puhul ei erinenud enalapriilmaleaadi farmakokineetika oluliselt täiskasvanute omast (varem uuritud). Andmed viitavad AUC suurenemisele (kehakaalu järgi kohandatud annus) vanuse kasvades. Kui aga annust kohandatakse kehapiinna järgi, siis ei ilmne AUC suurenemist. Püsiseisundis oli enalapriilmaleaadi kuhjumise keskmine efektiivne poolväärtusaeg 14 tundi.

### Imetamine

Pärast 20 mg ravimi ühekordset suukaudset manustamist viiele äsja sünnitanud naisele oli enalapriili suurim kontsentratsioon rinnapiimas keskmiselt 1,7  $\mu\text{g/l}$  (vahemik 0,54...5,9  $\mu\text{g/l}$ ). Selline kontsentratsioon saavutati 4...6 tundi pärast manustamist. Enalapriilmaleaadi suurim kontsentratsioon oli keskmiselt 1,7  $\mu\text{g/l}$  (vahemik 1,2...2,3  $\mu\text{g/l}$ ); see saavutati erinevatel ajahetkedel 24 tunni jooksul. Tuginedes andmetele maksimaalse kontsentratsiooni kohta rinnapiimas on hinnanguliselt suurim saadav ravimikogus ainult rinnapiimatoidul oleval lapsel umbes 0,16% ema ravimiannusest, mis on arvestatud ema kehakaalu alusel. 11 kuu jooksul iga päev suu kaudu 10 mg enalapriili tarvitanud naistel olid suurimad enalapriili kontsentratsioonid rinnapiimas 2  $\mu\text{g/l}$  4 tundi pärast annuse manustamist ja suurimad enalapriilmaleaadi kontsentratsioonid 0,75  $\mu\text{g/l}$  umbes 9 tundi pärast manustamist. 24 tunni jooksul mõõdetud enalapriili ja enalapriilmaleaadi koguanused rinnapiimas olid vastavalt 1,44  $\mu\text{g/l}$  ja 0,63  $\mu\text{g/l}$ . 4 tundi pärast 5 mg enalapriili ühekordset manustamist ühele emale ja 10 mg manustamist kahele emale oli enalapriilmaleaadi kontsentratsioon rinnapiimas allpool määramistas ( $< 0,2 \mu\text{g/l}$ ). Enalapriili kontsentratsiooni ei määratud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud ei ole näidanud enalapriili kahjulikku toimet rottide viljakusele ja reproduktiivsele funktsioonile, samuti pole täheldatud teratogeenset toimet. Uuringus, kus emastele rottidele manustati ravimit enne viljastumist ja kogu tiinuse vältel, suurenes laktatsiooniperioodis järglaste suremus. Ravim läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima. Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ravimrühma puhul on kirjeldatud kahjulikku toimet lootele (põhjustab loote kahjustust ja/või surma), kui ravimit manustada raseduse teisel ja kolmandal trimestril.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

## **6.1 Abiainete loetelu**

Kolloidne veevaba ränidioksiid,  
magneesiumstearaat,  
naatriumhüdroksiid,  
povidoon,  
talk,  
krospovidoon,  
mikroskristalliline tselluloos,  
laktoosmonohüdraat.

## **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**

5 mg, 10 mg või 20 mg tabletid: 30 tabletti blisterpakendis (blisterpakend koosneb alumiiniumfooliumist ja OPA/Alu/PVC-fooliumist). Iga pappkarp sisaldab 3 blisrilehte.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gedeon Richter Plc.  
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.  
Ungari

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EDNYT 5 mg tablets: 139296  
EDNYT 10 mg tablets: 139396  
EDNYT 20 mg tablets: 139496

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

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 07.12.2001  
Müügiloa uuendamise kuupäev: 30.03.2012



## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015