

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EnaHEXAL Comp 20 mg/12,5 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 20 mg enalapriilmaleaati ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. Enalaprilum, hydrochlorothiazidum

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Tableti välimus:

EnaHEXAL Comp 20 mg/12,5 mg: valge ovaalne, kaksikkumer, ühel küljel murdejoon, teisel küljel märg "E H".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel enalapriili või hüdroklorotiasiidi monoteraapia ei anna piisavat tulemust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kui patsienti on eelnevalt ravitud ainult diureetikumiga, siis 2...3 päeva enne EnaHEXAL Comp üleviimist tuleb diureetikumravi lõpetada. Pärast EnaHEXAL Comp esimest annust tuleb selliseid patsiente hoolikalt jälgida hüpotensiooni objektiivsete ja subjektiivsete sümptomite osas (vt lõik 4.4). Algannus on pool tabletti üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada kuni ühe tabletini ööpäevas. Maksimaalne annus on kaks tabletti üks kord ööpäevas. Neerupuudulikkuse või renovaskulaarse hüpertensiooniga patsientidele ei tohi EnaHEXAL Comp 20 mg/12,5 mg algannusena manustada (vt lõik 4.4).

Annused neerufunktsiooni kahjustuse korral (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) ja eakatel inimestel (üle 65 aasta vanustel):

Annust tuleb eriti tähelepanelikult kohandada (üksikkomponente tiitrida).

Lapsed

Kuna EnaHEXAL Comp manustamise efektiivsust ja ohutust lastel ei ole tõestatud, ei soovitata neil seda ravimit kasutada.

Manustamisviis ja -kestus

EnaHEXAL Comp manustamine ei olene toidust. Nimetatud ööpäevane annus tuleb manustada rohke vedelikuga hommikul.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus enalapriilmaleaadi, hüdroklorotiasiidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes;
 - raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min);
 - anuuria;
 - varasem AKE inhibiitoritega seotud angioneurootiline turse;
 - pärilik või idiopaatiline angioödeem;
 - ülitundlikkus sulfoonamiidiladsete ainete suhtes;
 - raske maksakahjustus;
 - raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.6);
 - imetamine;
- EnaHEXAL Comp'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enalapriilmaleaat - hüdroklorotiasiid

Hüpotensioon ning vee ja elektrolüütide tasakaalu häired

Harvadel juhtudel on tüsistumata hüpertensiooniga patsientidel esinenud sümptomaatilist hüpotensiooni. Sümptomaatilise hüpotensiooni teke EnaHEXAL Comp'i saavatel hüpertensiivsetel patsientidel on tõenäolisem, kui patsiendil on hüpovoleemia, nt diureetikumravi, piiratud soolasisaldusega dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise korral (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sellistel patsientidel tuleb regulaarselt mõõta elektrolüütide taset seerumis. Eriti tähelepanelik tuleb olla patsientide puhul, kellel on südame isheemiatõbi või peaaju verevarustuse häire, sest liigne vererõhu langetamine võib viia müokardiinfarkti või peaajuatakini. Patsientidel, kellel on hüpertensioon ja südamepuudulikkus, millega võib, aga ei pruugi kaasneda neerupuudulikkus, on täheldatud sümptomaatilist hüpotensiooni.

Hüpotensiooni korral tuleb patsient panna lamama ning vajadusel infundeerida veeni isotoonilist naatriumkloriidilahust. Mööduv hüpotensiivne reaktsioon ei ole vastunäidustuseks edasisele ravile, mida võib tavaliselt jätkata ilma raskusteta pärast seda, kui vererõhk on veremahu suurendamise järel taastunud.

Neerufunktsiooni kahjustus

EnaHEXAL Comp'i ei tohi manustada neerupuudulikkusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 80 ml/min, kuid > 30 ml/min), enne kui enalapriili tiitrimisel on selgunud, et vajatakse selles ravimvormis olevat annust (vt lõik 4.2).

Mõnedel hüpertensiooniga patsientidel, kellel ei esine varasemat ilmset neeruhaigust, kuid kes kasutasid samaaegselt enalapriili ja diureetikumi, on esinenud vere uurea ja seerumi kreatiniini taseme tõus (vt lõik 4.4 - „Enalapriilmaleaat“, „Neerufunktsiooni kahjustus“, „Hüdroklorotiasiid“, „Neerufunktsiooni kahjustus“). Kui see peaks juhtuma EnaHEXAL Comp ravi ajal, tuleb ravi lõpetada. Sellise situatsiooni korral on suurenenud olemasoleva neeruarteri stenoosi tõenäosus (vt lõik 4.4 - „Enalapriilmaleaat“, „Renovaskulaarne hüpertensioon“).

AKE-inhibiitorite, k.a enalapriil, kasutamine kombinatsioonis ARB-idega või aliskireeniga on vastunäidustatud neerupuudulikkusega patsientidel (GFR < 30 ml/min) (vt lõik 4.5).

Hüperkaleemia

Enalapriili ja väikeseannuselise diureetikumi kombinatsioon ei välista hüperkaleemia tekke võimalust (vt lõik 4.4 „Enalapriilmaleaat“, „Hüperkaleemia“).

Liitium

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

Laktoos

EnaHEXAL Comp sisaldab vähem kui 200 mg laktoosi tableti kohta. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Enalapriilmaleaat

Aordistenoos / hüpertroofiline kardiomüopaatia

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega tuleb ka AKE inhibiitoreid manustada ettevaatusega sellistele patsientidele, kellel esineb vasakust vatsakesest väljavoolu obstruktsioon ning seda tuleb vältida kardiogeense šoki ja hemodünaamiliselt olulise obstruktsiooni korral.

Neerufunktsiooni kahjustus

Enalapriili puhul on teatatud neerupuudulikkusest, mis on esinenud peamiselt raske südamepuudulikkuse või olemasoleva neeruhaigusega patsientidel, sh neeruarteri stenoos. Kiirel tuvastamisel ja sobiva ravi korral on enalapriilravist tingitud neerupuudulikkus tavaliselt pöörduv (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4 „Enalapriilmaleaat-hüdroklorotiasiid“, „Neerufunktsiooni kahjustus“; „Hüdroklorotiasiid“, „Neerufunktsiooni kahjustus“).

Renovaskulaarne hüpertensioon

Patsientidel, kellel esineb bilateraalne neeruarterite stenoos või unilateraalne stenoos üheainsa neeru olemasolul, on AKE inhibiitorite kasutamise ajal suurenenud risk hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Neerufunktsiooni kadu võib esineda vaid kergete kreatiniini sisalduse muutustega seerumis. Neil patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ning jälgida neerufunktsiooni.

Neerusiirdamine

Puudub kogemus enalapriili kasutamisega patsientidel, kellele on hiljuti siirdatud neer. Seetõttu ei ole enalapriilravi soovitatav.

Hemodialüüsi patsiendid

Enalapriili kasutamine ei ole näidustatud patsientidele, kes vajavad neerupuudulikkuse tõttu dialüüsi. Patsientidel, keda dialüüsitakse kõrge läbilaskvusega membraanidega (nt AN69®) ning ravitakse samaaegselt AKE inhibiitoritega, on teatatud anafülaktoidsetest reaktsioonidest. Neil patsientidel tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraane või mõne muu klassi hüpertensioonivastast ravimit.

Maksapuudulikkus

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisega kaasnenum sündroom, mis algab kolestaatilisest ikteruse või hepatiidiga ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ning põhjustab (mõnikord) surma. Selle sündroomi mehhanism ei ole selge. Kui AKE inhibiitoriga ravitud patsiendil tekib ikterus või maksaensüümide taseme märgatav tõus, tuleb AKE inhibiitor ära jätta ning rakendada sobivat meditsiinilist jälgimist (vt lõik 4.4 - „Hüdroklorotiasiid“, „Maksahaigus“).

Neutropeenia/agranulotsütoos

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kellel puuduvad muud komplitseerivad tegurid, esineb neutropeeniat harva. Enalapriili tohib kasutada äärmise ettevaatusega, kui patsiendil on vaskulaarne kollagenoos, ta saab immuunsupressiivset ravi või allopurinooli/prokainamiidi, või nende komplitseerivate tegurite kombinatsiooni korral, eriti kui esineb olemasolev neerufunktsiooni kahjustus. Mõnedel neist patsientidest on arenenud tõsiseid infektsioone, mis üksikjuhtudel ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Kui sellistel patsientidel kasutatakse enalapriili, on soovitatav perioodiliselt kontrollida vere valgeliblede hulka ning patsiente tuleb teavitada, et nad annaksid teada igast infektsiooninähest.

Hüperkaleemia

Mõnedel patsientidel, kes said ravi AKE inhibiitorite, sh enalapriiliga, on täheldatud kaaliumi taseme tõusu seerumis. Hüperkaleemia arenemise riskiteguriteks on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70 aasta), suhkurdiabeet; samaaegsed tüsistused, eeskätt dehüdratsioon, äge südamepuudulikkus, metaboolne atsidoos ja kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamtereeni või amiloridi), kaaliumi toidulisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate samaaegne kasutamine; või teiste ravimite kasutamine, mis suurendavad kaaliumi taset seerumis (nt hepariin). Kaaliumi toidulisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamisel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib tagajärjeks olla kaaliumi taseme oluline tõus seerumis. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõnikord surmaga lõppevaid südame rütmihäireid. Kui enalapriili kasutamist koos mõne eelmainitud toimeainega peetakse kohaseks, tuleb seda teha ettevaatusega ning kontrollida sageli kaaliumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.4 - „Enalapriilmaleaat-hüdroklorotiasiid“, „Hüperkaleemia“; „Hüdroklorotiasiid“, „Metaboolsed ja endokriinsed toimed“ ja lõik 4.5 d).

Diabeediga patsiendid

Kui diabeediga patsientidel, kes saavad raviks suukaudseid diabeedivastaseid ravimeid või insuliini, alustatakse ravi AKE inhibiitoriga, tuleb neile öelda, et nad jälgiksid ennast hoolikalt hüpoglükeemia suhtes, eriti kombineeritud ravi esimese kuu jooksul (vt lõik 4.4 - „Hüdroklorotiasiid“, „Metaboolsed ja endokriinsed toimed“ ja lõik 4.5).

Ülitundlikkus/angioneurootiline ödeem

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite, sh enalapriiliga ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilist ödeemi. See võib tekkida ravi jooksul igal ajal. Sellisel juhul tuleb EnaHEXAL Comp ravi koheselt lõpetada ning patsienti hoolikalt jälgida tagamaks, et sümptomid on patsiendi haiglast väljakirjutamise ajaks täielikult kadunud. Isegi juhtudel, kui turse on piirdunud keelega ning puudub respiratoorne distress, võib vajalik olla patsiendi pikaajaline jälgimine, kuna ravi antihistamiinikumide ja kortikosteroididega ei pruugi olla piisav.

Väga harva on teatatud surmaga lõppenud juhtudest, mille põhjuseks oli angioödeem koos keele või kõri tursega. Kui turse hõlmab keelt, neelu või kõri, on tõenäoline, et patsiendil tekib hingamisteede sulgumine, eriti kui anamneesis on hingamisteede operatsioon. Kui haaratud on keel, neel või kõri, mis võivad tõenäoliselt põhjustada hingamisteede sulgumise, tuleb viivitamatult alustada vastavat ravi – nt 1:1000 adrenaliinilahuse (0,3...0,5 ml) manustamine nahaalusi ja/või hingamisteede avatust tagavad meetmed.

On teatatud, et mustanahalistel AKE inhibiitoreid kasutavatel patsientidel on angioödeemi esinemissagedus suurem kui valgetel. Mustanahalistel patsientidel näib siiski olevat suurem risk angioödeemi tekkeks.

Patsientidel, kellel on anamneesis AKE inhibiitor-ravist sõltumatu angioödeem, võib AKE inhibiitorite kasutamise ajal olla suurem risk angioödeemi tekkeks (vt ka lõik 4.3).

Anafülaktoidsed reaktsioonid mesilasmürgi vastu desensibiliseerimise ajal

Patsientidel, keda AKE inhibiitorite kasutamise ajal desensibiliseeritakse mesilasmürgi vastu, on harvadel juhtudel tekkinud eluohtlikud anafülaktoidsed reaktsioonid. Neid reaktsioone saab vältida, kui veidi enne desensibiliseerimise algust katkestada ajutiselt ravi AKE inhibiitoriga.

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL afereesi ajal

Patsientidel, kes saavad LDL (madala tihedusega lipoproteiin) afereesi dekstraansulfaadiga ja kasutavad samaaegselt AKE inhibiitorit, on harvadel juhtudel tekkinud eluohtlikke anafülaktilisi reaktsioone. Neid reaktsioone saab vältida, kui veidi aega enne iga afereesi katkestada ajutiselt ravi AKE inhibiitoriga.

Köha

Seoses AKE inhibiitorite kasutamisega on teatatud kõhast. Selline kõha on iseloomult mitteproduktiivne, püsiv ja kaob pärast ravi lõpetamist. Kõha diferentsiaaldiagnoosimine peab hõlmama ka AKE inhibiitorist põhjustatud kõha.

Kirurgia/anesteesia

Suuremale kirurgilisele operatsioonile minevatel patsientidel või vererõhku langetavate anesteetikumide kasutamise ajal võib enalapriili manustamine põhjustada angiotensiin II moodustumise blokaadi reniini kompensatoorse vabanemise järgselt. Kui esineb hüpotensioon, mida võib seostada selle iseloomuliku mehhanismiga, võib seda korrigeerida veremahu suurendamisega (vt lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed).

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 järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

Etnilised erinevused

Sarnaselt teiste angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega on enalapriili vererõhku langetav toime mustanahalistel ilmselt väiksem kui mitte-mustanahalistel, mille võimalikuks põhjuseks on asjaolu, et mustanahaliste populatsioonis on madala reniinitasemega seisundite esinemissagedus suurem.

Hüdroklorotiasiid

Neerufunktsiooni kahjustus

Tiasiidid ei pruugi sobida neerufunktsiooni kahjustusega patsientide diureetikumraviks ning ei ole efektiivsed, kui kreatiniini kliirens on 30 ml/min või alla selle (s.t mõõdukas või raske neerupuudulikkus) (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4 - „Enalapriilmaleaat-hüdroklorotiasiid“, „Neerufunktsiooni kahjustus“; „Enalapriilmaleaat“, „Neerufunktsiooni kahjustus“).

Maksahaigus

Kuna vedeliku ja elektrolütide tasakaalu väikesed nihked võivad põhjustada maksakoomat, tuleb maksa funktsiooni kahjustuse või progresseeruva maksahaigusega patsientidele manustada tiaside erilise ettevaatusega (vt lõik 4.4 – „Enalapriilmaleaat“, „Maksapuudulikkus“).

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib kahjustada glükoositaluvust. Võib osutada vajalikuks kohandada suhkurtõvevastaste ravimite, sh insuliini annust (vt lõik 4.4– „Enalapriilmaleaat“, „Diabeediga patsiendid“).

Tiasiididiureetikumravi võib põhjustada kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg hüdroklorotiasiidiannuuse puhul on teatatud minimaalsest toimest või ei ole sellest teatatud. Lisaks ei ole teatatud 6 mg hüdroklorotiasiidiga tehtud kliinilistes uuringutes erilist toimet glükoosi-, kolesterooli-, triglütseriidide, naatriumi-, magneesiumi- või kaaliumisisaldusele.

Tiasiidravi võib teatud patsientidel soodustada hüperurikeemia ja/või podagra teket. Toime hüperurikeemiale näib annusest sõltuv ega ole 6 mg hüdroklorotiasiidide manustamise korral kliiniliselt oluline. Samas võib enalapriil suurendada kusihappe sisaldust uriinis ning seega leevendada hüdroklorotiasiidide hüperurikeemilist toimet.

Nagu kõigi diureetikumravi saavate patsientide puhul, tuleb sobivate intervallide järel mõõta elektrolüütide taset seerumis.

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad põhjustada vedelike ja elektrolüütide tasakaaluhäireid (hüpokaleemiat, hüponatreemiat ja hüpokloreemilist alkaloosi). Vedelike ja elektrolüütide tasakaaluhäirete hoiatavad nähud on suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasvalud või lihaskrambid, lihasnõrkus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetrakti häired nagu iiveldus ja oksendamine.

Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia, võib samaaegne ravi enalapriiliga diureetikumidest tingitud hüpokaleemiat vähendada. Hüpokaleemia risk on suurim maksatsirroosiga patsientidel, ulatusliku diureesi korral, patsientidel, kes ei saa suu kaudu piisavalt elektrolüüte ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroidide või AKTH-ga (vt lõik 4.5)

Turselistel patsientidel võib sooja ilmaga tekkida hüponatreemia. Klooripuudulikkus on üldjuhul kerge ning ei vaja tavaliselt ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada seerumi kaltsiumitaseme vahelduvat ja vähest tõusu, kuigi ei ole teada kaltsiumi ainevahetuse häiret. Ilmne hüperkaltsemia võib osutada latentsele hüperparatüreoidismile. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada kõrvalkilpnäärme funktsiooni testide teostamise ajaks.

On tõestatud, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mille tagajärjel võib tekkida hüpomagneesemia.

Dopingukontroll

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib dopingukontrollis anda valepositiivseid tulemusi.

Ülitundlikkus

Tiasiide saavatel patsientidel võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid, sõltumata sellest kas varem on esinenud allergiat või bronhiaalastmat. Tiasiidide kasutamisel on teatatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemisest või aktiveerumisest.

Äge müoopia ja suletudnurga glaukoom

Hüdroklorotiasiid kui sulfoonamiid võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjeks on äge mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tavaliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmaseks ravimeetmeks on hüdroklorotiasiidi võimalikult kiire ärajätmine. Kui silma siserõhku ei õnnestu kontrolli alla saada, võib vajadusel kaaluda kohest medikamentoossete või kirurgiliste ravimeetmete kasutamist. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla sulfoonamiidi- või penitsilliiniallergia esinemine anamneesis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Enalapriilmaleaat - hüdroklorotiasiid

Teised hüpertensiooniravimid

Nende ravimite samaaegne kasutamine võib suurendada enalapriili ja hüdroklorotiasiidi hüpotensiivset toimet. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatorite kasutamisel võib vererõhk veelgi langeda.

Liitium

Liitiumi samaaegsel manustamisel koos AKE inhibiitoritega on teatatud pöörduvast liitiumi kontsentratsiooni suurenemisest seerumis ja toksilisusest. Tiasiiddiureetikumide samaaegne kasutamine võib veelgi suurendada liitiumi sisaldust ja võimendada riski liitiumi ja AKE inhibiitorite toksilisuse tekkeks.

EnaHEXAL Comp kasutamine koos liitiumiga ei ole soovitatav, kuid kui kombinatsioon osutub vajalikuks, tuleb liitiumi taset seerumis hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA) pikaajalise manustamise tagajärjeks võib olla AKE inhibiitori hüpertensioonivastase toime või diureetikumide diureetilise, natriureetilise ja hüpertensioonivastase toime nõrgenemine.

MSPVA-d (sh COX-2 inhibiitorid) ja AKE inhibiitorid avaldavad aditiivset toimet kaaliumi taseme tõusule seerumis ja tagajärjeks võib olla neerufunktsiooni halvenemine. Need toimed on tavaliselt pöörduvad. Harvadel juhtudel võib esineda neerupuudulikkus, eriti patsientidel, kelle neerufunktsioon on vähenenud (nt eakatel või vähenenud veremahuga patsientidel, sh diureetilisel ravil olevad patsiendid).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS)

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 monoteeraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Patsientidel keda ravitakse enalapriili või RAASi mõjutavate ravimitega on soovituslik kontrollida vererõhku, neerude tööd ning elektrolüüte (vt lõik 4.4).

Enalapriilmaleaat

Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumi toidulisandid

AKE inhibiitorid vähendavad diureetikumist tingitud kaaliumi kadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumi toidulisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada olulist kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Kui tõendatud hüpokaleemia tõttu on näidustatud samaaegne kasutamine, tuleb neid kasutada ettevaatusega ning seerumi kaaliumisisaldust peab sageli kontrollima (vt lõik 4.4).

Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Eelnev ravi diureetikumide suurte annustega võib põhjustada hüpovoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks pärast ravi alustamist enalapriiliga (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Hüpotensiivset toimet saab vähendada, kui lõpetada ravi diureetikumiga või suurendades veremahtu või manustades soolasid.

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid

Teatud anesteetikumide, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide samaaegne kasutamine koos AKE inhibiitoritega võib veelgi langetada vererõhku (vt lõik 4.4).

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

Diabeedivastased ravimid

Epidemioloogilistes uuringutes on selgunud, et AKE inhibiitorite manustamine koos diabeedivastaste ravimitega (insuliinid, suukaudsed hüpoglükeemilised ravimid) võib suurendada veresuhkru taset langetavat toimet ja hüpoglükeemia riski. Selle fenomeni esinemine on tõenäolisem kombineeritud ravi esimestel nädalatel ning neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.8).

Alkohol

Alkohol suurendab AKE inhibiitorite vererõhku langetavat toimet.

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütikumid ja β -blokaatorid

Enalapriili võib ohutult manustada koos atsetüülsalitsüülhappe (kardioloogilistes annustes), trombolüütikumide ja β -blokaatoritega.

Kuld

Patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi süstitavate kullapreparaatide (naatriumaurotiomalaadi) ja AKE inhibiitorite, sh enalapriiliga, on harva teatatud nitritoidsetest reaktsioonidest (sümptomid on näo õhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Hüdroklorotiasiid

Antidepolariseeriva toimega müorelaksandid

Tiasiidid võivad võimendada tubokurariini toimet.

Alkohol, barbituraadid ja opioidanalgeetikumid

Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed ravimid ja insuliin)

Diabeedivastase ravimi annust võib olla vajalik kohandada (vt lõik 4.8).

Kolestüramiin ja kolestipoolvaigud

Anioonvahetajavaikude juuresolekul väheneb hüdroklorotiasiidi imendumine. Kolestüramiini ja kolestipooli üksikannused seonduvad hüdroklorotiasiidiga ning vähendavad selle imendumist seedetraktist vastavalt kuni 85% ja 43% võrra.

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

Suurenenud risk *Torsades de Pointes*'i tekkeks.

Digitaalisglükosiidid

Hüpokaleemia võib sensibiliseerida või suurendada südame vastust digitaalse toksilisele toimele (nt suurenenud vatsakeste erutuvus).

Kortikosteroidid, AKTH

Elektrolütide eritumise suurenemine, eeskätt hüpokaleemia võimalus.

Kaaliumi välja viivad diureetikumid (nt furosemiid), karbenoksoloon või lahtistite väärkasutamine

Hüdroklorotiasiid võib suurendada kaaliumi ja/või magneesiumi kadu.

Pressoorseid amiinid (nt noradrenaliin)

Pressoorsete amiinide toime võib nõrgeneda.

Tsütostaatikumid (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite renaalset eritumist ja tugevdada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Enalapriilmaleaat

EnaHEXAL Comp kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril onvastunäidustatud (vt lõik 4.3). AKE inhibiitorite kasutamine rasedatel naistel võib põhjustada loote ja vastsündinu haigestumist või surma. Kirjanduses on teatatud mitmekümnest sellisest juhtumist.

AKE inhibiitorite kasutamist raseduse teisel ja kolmandal trimestril on seostatud loote ning vastsündinu kahjustamisega, sealhulgas hüpotensioon, vastsündinu kolju hüpoplaasia, anuuria, pöörduv või pöördumatu neerupuudulikkus ja surm. On teatatud ka oligohüdramnionist, mis on tõenäoliselt tingitud loote häiritud neerufunktsioonist; oligohüdramnioni sellistes tingimustes on seostatud loote jäsemete kontraktuuridega, koljuluude deformatsiooniga ja hüpoplastilise kopsude arenguga. On teatatud ka enneaegsusest, emakasisesest kasvupeetusest ja avatud arterioosjuhast, kuid

ei ole selge, kas need on tingitud AKE inhibiitorite kasutamisest. Lisaks on AKE inhibiitorite kasutamist esimese raseduse trimestri ajal seostatud potentsiaalselt suurenenud sünnidefektide riskiga.

Kui rasedus on kindlaks tehtud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega lõpetada ja loote arengut tuleb jälgida regulaarselt. Kui naised kavandavad rasestumist, ei tohi AKE inhibiitoreid (sh EnaHEXAL Comp) kasutada. Fertiilses eas naised peavad olema teadlikud võimalikest AKE inhibiitoritega (sh EnaHEXAL Comp) seotud riskidest. Neid soovitatakse manustada ainult pärast hoolikat nõustamist ning individuaalsete riskide ja kasulikkuse hindamist.

Hüdroklorotiasiid

Andmed hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud.

Loomkatsete andmed on piiratud. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toime põhjal võib tema kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal häirida loote-platsenta perfusiooni ning võib lootel ja vastsündinul põhjustada selliseid toimeid nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusega kaasnevate tursete, hüpertensiooni või preeklampsia korral, sest see võib põhjustada plasma mahu vähenemist ja platsenta hüpoperfusiooni, samas ei toimi see piisavalt soodsalt ema haigusseisundile.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvad juhud, kui ükski teine ravi ei ole võimalik.

Imetamine

Enalapriil

Piiratud farmakokineetilised andmed näitavad rinnapiimas väga väikseid kontsentratsioone (vt lõik 5.2). Kuigi näib, et need kontsentratsioonid on kliiniliselt ebaolulised, ei soovitata EnaHEXAL Comp kasutamist enneaegsete laste imetamise ajal ja esimesel paaril nädalal pärast sünnitust, sest esineb risk võimaliku toime tekkimiseks kardiovaskulaarsele süsteemile ja neerudele. Pealegi puudub selle kohta piisav kliiniline kogemus. Vanema imiku korral võib EnaHEXAL Comp kasutamist imetaval emal kaaluda, kui ravi on emale vajalik ja last jälgitakse kõikide kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidide suured annused põhjustavad intensiivset diureesi ja võivad pärssida piima tootmist. EnaHEXAL Comp kasutamine ei ole imetamise ajal soovitatav. Kui imetamise ajal kasutatakse hüdroklorotiasiidi, peavad annused olema nii väikesed kui võimalik.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel tuleb arvesse võtta, et mõnikord võib esineda pearinglust või väsimust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, millest on teatatud EnaHEXAL Comp'i, ainult enalapriili või ainult hüdroklorotiasiidi manustamisel kas kliiniliste uuringute või turustamisjärgse kogemuse jooksul:

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

Vere ja lümfisüsteemi häired:

aeg-ajalt: aneemia (sh aplastiline ja hemolüütiline)

harv: neutropeenia, hemoglobiini vähenemine, hematokriti vähenemine, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, luuüdi supressioon, leukopeenia, pantsütopeenia, lümfadenopaatia, autoimmuunsed haigused.

Endokriinsüsteemi häired:

teadmata: puuduliku antidiureetilise hormooni sekretsiooni sündroom (SIADH).

Ainevahetus- ja toitumishäired:

sage: hüpokaleemia, kolesteroolitaseme tõus, triglütseriidide taseme tõus, hüperurikeemia
aeg-ajalt: hüpoglükeemia (vt lõik 4.4), hüpomagneemia, podagra*
harv: glükoosi taseme tõus veres
väga harv: hüperkaltseemia (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi ja psühhiaatrilised häired:

sage: peavalu, depressioon, minestus, maitsetundlikkuse muutused
aeg-ajalt: segasus, unisus, unetus, närvilisus, paresteesia, peapööritus, libiido langus*
harv: ebatavalised unenäod, unehäired, parees (hüpokaleemiast tingitud).

Silma kahjustused:

väga sage: hägune nägemine.

Kõrva ja labürindi kahjustused:

aeg-ajalt: tinnitus.

Südame ja vaskulaarsed häired:

väga sage: pearinglus
sage: hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, südame rütmihäired, stenokardia, tahhükardia
aeg-ajalt: õhetus, palpitatsioonid, müokardiinfarkt või tserebrovaskulaarne tüsistus, mis võib tekkida kõrgriski patsientidel liigse hüpotensiooni tagajärjel (vt lõik 4.4)
harv: Raynaud' fenomen.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

väga sage: köha
sage: düspnoe
aeg-ajalt: vesine nina, kurguvalu ja kähe hääl, bronhospasm/astma
harv: kopsu infiltraadid, respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse), nohu, allergiline alveoliit/eosinofiilne pneumoonia.

Seedetrakti häired:

väga sage: iiveldus
sage: kõhulahtisus, kõhuvalu
aeg-ajalt: iileus, pankreatiit, oksendamine, düspepsia, kõhukinnisus, isutus, maoärritus, suukuivus, maohaavand, kõhupuhitus*
harv: stomatiit/aftoossed haavandid, glossiit
väga harv: soolte angioödeem.

Maksa ja sapiteede häired:

harv: maksapuudulikkus, maksanekroos (võib lõppeda surmaga), hepatiit - kas hepatotsellulaarne või kolestaatiline, ikterus, koletsüstiit (eeskätt sapikivitõvega patsientidel).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

sage: lööve (eksanteem)
ülitundlikkus/angioneurootiline ödeem: teatatud on näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilisest ödeemist (vt lõik 4.4)
aeg-ajalt: diaforees, kihelus, urtikaaria, alopeetsia
harv: multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, ekfoliatiivne dermatiit, toksiline epidermaalne nekrolüüs, purpur, naha erütematoosne luupus, erütrodermia, pemfigus.

On teatatud sümptomite kooslusest, mis hõlmab mõnda või kõiki järgnevatest: palavik, serosiit, vaskuliit, lihasvalu/müosiit, artralgia/artriit, positiivne ANA, kiirenenud ESR, eosinofiilia ja leukotsütoos. Võivad esineda lööve, valgustundlikkus või teised dermatoloogilised nähud.

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused:

sage: lihaskrambid[†]

aeg-ajalt: liigesevalu*.

Neerude ja kuseteede häired:

aeg-ajalt: neerufunktsiooni kahjustus, neerupuudulikkus, proteinuuria

harv: oliguuria, interstitsiaalne nefriit.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

aeg-ajalt: impotentsus

harv: günekomastia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

väga sage: astenia

sage: valu rinnus, väsimus

aeg-ajalt: halb enesetunne, palavik.

Uuringud:

sage: hüperkaleemia, kreatiniini taseme tõus seerumis

aeg-ajalt: vere urea sisalduse suurenemine, hüponatreemia

harv: maksaensüümide aktiivsuse tõus, seerumi bilirubiini tõus.

* Need kõrvaltoimed on asjakohased ainult hüdroklorotiasiidi 12,5 mg ja 25 mg annuste juures.

† Lihaskrampide sagedus, kui „sage“ puudutab hüdroklorotiasiidi annuseid 12,5 mg ja 25 mg, kuid sagedus on „aeg-ajalt“, kui hüdroklorotiasiidi annus on 6 mg.

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

EnaHEXAL Comp üleannuse ravi kohta puudub spetsiifiline informatsioon. Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi EnaHEXAL Comp'iga tuleb lõpetada ning patsienti hoolikalt jälgida. Soovitatavate meetmete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine, aktiivsõe ja lahtisti manustamine, kui ravim on manustatud hiljuti; samuti dehüdratsiooni, elektrolüütide tasakaaluhäire ja hüpotensiooni vastav ravi.

Enalapriilmaleaat

Siiani on kõige enam väljendunud üleannustamise tagajärjena teatatud olulisest hüpotensioonist, mis algab ligikaudu kuus tundi pärast tablettide sissevõtmist ja millega kaasnevad reniin-angiotensiini süsteemi blokaad ja stuupor. AKE inhibiitorite üleannustamise sümptomid võivad olla vereringe šokk, elektrolüütide häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha. Pärast 300 mg ja 440 mg enalapriilmaleaadi sissevõtmist on teatatud enalapriilaadi tasemest seerumis, mis ületavad tavalist raviannuse manustamise järgset taset vastavalt 100 ja 200 korda.

Üleannustamise soovitatav ravi on isotoonilise naatriumkloriidi lahuse intravenoosne infusioon.

Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient panna šokiasendisse. Kui see on teostatav, siis võib kaaluda ka ravi angiotensiin II infusiooni ja/või katehoolamiinide intravenoosse manustamisega. Kui ravim võeti sisse hiljuti, tuleb rakendada meetmeid, mis on suunatud enalapriilmaleaadi organismist väljaviimisele (nt oksendamine, maoloputus, absorbentide manustamine, naatriumsulfaat).

Enalapriilaadi võib vereringest eemaldada hemodialüüsi abil (vt lõik 4.4). Ravile allumatu bradükardia korral on näidustatud südamestimulaator. Elulisi näitajaid, elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust seerumis tuleb pidevalt jälgida.

Hüdroklorotiasiid

Kõige sagedasemad täheldatud nähud ja sümptomid on põhjustatud elektrolüütidevaegusest (hüpokaleemiast, hüpokloreemiast, hüponatreemiast) ja dehüdratsioonist, mis tuleneb liigsest diureesist. Kui on manustatud ka digitaalsepreparaate, siis võib hüpokaleemia soodustada südame rütmihäirete teket.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja diureetikumid, ATC kood: C09BA02

EnaHEXAL Comp on kombinatsioon angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorist (enalapriilist) ja diureetikumist (hüdroklorotiasiidist).

Angiotensiini konverteeriv ensüüm (AKE) on peptidüldipeptidaas, mis katalüüsib angiotensiin I konversiooni veresooni ahendavaks angiotensiin II-ks. Pärast imendumist hüdrolyüsib enalapriil AKE inhibeerivaks enalapriilaadiks. AKE inhibeerimise tulemusena langeb plasmas angiotensiin II tase, mis omakorda põhjustab reniini aktiveerumist plasmas (reniini vabanemise negatiivse tagasiside blokeerimise tõttu) ja aldosterooni eritumise vähenemist.

AKE on identne kininaas II-ga. Sellepärast võibki enalapriil blokeerida ka tugevatoimelise vasodilataatorpeptiidi bradükiniini lammutumist. Siiski vajab selle asjaolu osatähtsus enalapriili ravitoimes veel selgitamist. Ehkki arvatakse, et enalapriil alandab vererõhku eeskätt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssiva mehhanismi kaudu, mis omab vererõhu reguleerimises tähtsat rolli, teatakse ka seda, et enalapriil võib alandada vererõhku madala reniinitasemega hüpertensiivsetel patsientidel.

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 monoteraapiaga 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 antagoniste 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.

Hüdroklorotiasiid on vedelikku väljaviiv ja vererõhku alandav aine, mis suurendab reniini aktiivsust plasmas. Nende kahe komponendi vererõhku alandav toime on sünergistlik ning püsib tavaliselt 24 tundi. Nende hüpertensiivsete patsientide protsent, kellel tekib EnaHEXAL Comp rahuldav ravivastus, on suurem kui nende patsientide protsent, kellel tekib rahuldav vastus ühele komponendile eraldi.

EnaHEXAL Comp enalapriili komponent vähendab tavaliselt hüdroklorotiasiidist põhjustatud kaaliumikaotust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Enalapriil

Enalapriil imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti, kusjuures maksimaalne tase seerumis saabub ühe tunni jooksul. Aine uriinis tuvastatud koguse järgi otsustades imendub suu kaudu manustatud enalapriilist 60...70%.

Pärast imendumist hüdrolüüsitakse enalapriil kiiresti ja suures ulatuses enalapriilaadiks, mis on tugevatoimeline AKE inhibiitor. Enalapriilaadi maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub 3...4 tundi pärast enalapriili suukaudset manustamist. Enalapriil eritub peamiselt neerude kaudu. Peamisteks komponentideks uriinis on enalapriilaat – ca 40% annusest – ja esialgne enalapriil. Miski ei osuta enalapriili muudele olulistele metaboolsetele muundumistele peale muundumise enalapriilaadiks. Enalapriilaadi seerumikontsentratsiooni profiil näitab pikenenud lõppfaasi, mis on arvatavasti tingitud seondumisest AKE-ga. Kahjustamata neerufunktsiooniga inimestel saabub enalapriilaadi tasakaalukontsentratsioon seerumis neljandal päeval, kui enalapriili manustada üks kord ööpäevas. Pärast enalapriiliannuste korduvat manustamist on efektiivne poolväärtusaeg pärast kumulatsiooni 11 tundi. Toit ei mõjuta enalapriili imendumist.

Enalapriili imendumise ja hüdrolüüsi määr on ühesugune erinevate annuste korral soovituslike terapeutiliste annuste piires. Maksatsirroosi põdevatel patsientidel võib aeglustuda enalapriili hüdrolüüsumine tema aktiivseks metaboliidiks.

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 ilmnis 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. Enalapriilaadi sisaldus 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; enalapriili sisaldust ei määratud.

Hüdroklorotiasiid

Plasmataseme jälgimine vähemalt 24 tunni vältel näitas, et plasma poolväärtusaeg on vahemikus 5,6...14,8 tundi. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru ning eritub kiiresti neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest eritub muutumatul kujul 24 tunni jooksul. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid hematoentsefaalbarjääri mitte.

Enalapriil-hüdroklorotiasiid

Enalapriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamine erinevates annustes mõjutab vähe või üldsegi mitte neist kummagi aine biosaadavust. Kombineeritud tablett on bioekvivalentne nende ravimite üheaegse eraldi manustamisega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusfarmakoloogilised, korduvannuse toksilisuse, genotoksilisuse või kantserogeense potentsiaali tavapärastel uuringutel põhinevad loomuuritud ei ole näidanud mingeid erilisi ohte inimesele. Loomeksperimentides avaldasid AKE inhibiitorid kõrvaltoimeid loote arengule hilisstaadiumis (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kahealuseline kaltsiumfosfaat
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Naatriumvesinikkarbonaat
Talk

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud alumiinium/alumiinium-blisterlehtedesse, mis paiknevad pappkarbis.
EnaHEXAL Comp 20 mg/12,5 mg – 30 või 60 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

456104

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

03.12.2004/3.12.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015