

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enap, 5 mg tabletid
Enap, 10 mg tabletid
Enap, 20 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg, 10 mg või 20 mg enalapriilmaleaati, mis on ekvivalentne 3,8 mg, 7,6 mg või 15,3 mg enalapriiliga.

INN. Enalaprilum

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	5 mg tabletid	10 mg tabletid	20 mg tabletid
Laktoos	123.3 mg	118.4 mg	111.9 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Enap 5 mg tabletid: ümmargused, valged, kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Enap 10 mg tabletid: ümmargused, punakaspruunid, kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon. Poolitusjoon on mõeldud vaid tableti poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Enap 20 mg tabletid: ümmargused, heleoranžid, kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon. Poolitusjoon on mõeldud vaid tableti poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

Südamepuudlikkus.

Sümptomatilise südamepuudlikkuse vältimine vasaku vatsakese asüptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel (väljutusfraktsioon $\leq 35\%$) (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Hüpertensioon

Sõltuvalt hüpertensiooni raskusastmest ja patsiendi seisundist (vt allpool) on algannus 5 mg...20 mg. Enalapriili võetakse üks kord ööpäevas. Kerge hüpertensiooni korral on soovitatavaks algannuseks 5...10 mg ööpäevas. Tugevalt aktiveeritud reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemiga patsientidel (nt renovaskulaarse hüpertensiooni, soolade ja/või vedelikupuuduse, kardialse decompensatsiooni või raske hüpertensiooniga patsiendid) võib pärast algannuse manustamist esineda ülemäärast vererõhu langust. Sellistel patsientidel on soovitatavaks algannuseks 5 mg või vähem ning ravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all.

Eelnev ravi diureetikumide suurte annustega võib enalapriilravi alustamisel viia vedeliku kaotuseni ja hüpotensiooni tekkeohuni. Sellistel patsientidel soovitatakse ravi alustada 5 mg või veel väiksema annusega. Võimalusel tuleks diureetikum-ravi katkestada 2...3 päeva enne ravi alustamist Enap tablettidega. Monitoorida tuleks patsiendi neerufunktsiooni ja kaaliumi kontsentratsiooni vereseerumis.

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

Südamepuudulikkus / vasaku vatsakese asüptomaatiline düsfunktsioon

Süptomaatilise südamepuudulikkuse ravis kasutatakse Enap tablette täiendava ravimina diureetikumidele ning vajadusel ka südameglükosiididele või beeta-blokaatoritele.

Süptomaatilise südamepuudulikkuse või vasaku vatsakese asüptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel on Enap tablettide algannuseks 2,5 mg. Algannus tuleb manustada hoolika meditsiinilise järelvalve all, et hinnata ravimi algset toimet vererõhule.

Kui Enap tablettidega alustatud südamepuudulikkuse ravi järgselt on saavutatud kontroll süptomaatilise hüpotensiooni üle (või kui seda ei esinegi), tuleb ravimi annust järk-järgult suurendada kuni tavalise säilitusannuseni 20 mg ööpäevas, mis manustatakse ühekordse annusena või kaheks annuseks jagatuna – sõltuvalt ravimi talutavusest patsiendil. Sellist annuse tiitrimist soovitatakse läbi viia 2...4-nädalase perioodi vältel. Maksimaalseks annuseks on 40 mg ööpäevas, kaheks annuseks jagatuna.

Soovitav annuse tiitrimise skeem südamepuudulikkuse / vasaku vatsakese asüptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel

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

*Eriti ettevaatlik tuleks olla neerufunktsiooni häirega patsientide või diureetikume kasutavate patsientide ravimisel (vt lõik 4.4).

Nii enne kui pärast ravi alustamist Enap tablettidega tuleb hoolikalt jälgida patsiendi vererõhku ning neerufunktsiooni (vt lõik 4.4), kuna on täheldatud hüpotensiooni ja (harvem) kaasuva neerupuudulikkuse teket. Diureetikumravi saavatel patsientidel tuleks võimalusel nende annust enne Enap ravi alustamist vähendada. Hüpotensiooni ilmnemine pärast Enap tableti esmakordset manustamist ei tähenda, et hüpotensioon kordub ravimi pideva kasutamise käigus ning samuti ei takista see ravimi edaspidist kasutamist. Jälgida tuleks patsiendi neerufunktsiooni ning kaaliumi kontsentratsiooni vereseerumis.

Annustamine neerupuudulikkuse korral

Üldjuhul tuleb enalapriili manustamisintervalli pikendada ja/või annust vähendada.

Kreatiniini kliirens (CrCl)	Algannus, mg päevas
CrCl 0,5 kuni 1,33 ml/s	5...10 mg
CrCl 0,16 kuni 0,5 ml/s	2,5 mg
CrCl 0,16 ml/s või väiksem	2,5 mg dialüüsipäeval*

* vt 4.4 -- Hemodialüüsravi saavad haiged.

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

Kasutamine eakatel

Annus peab olema kooskõlas eaka patsiendi neerufunktsiooniga (vt lõik 4.4, Neerufunktsiooni häired).

Kasutamine lastel

Enalapriili kliinilise kasutamise kogemused hüpertensiooniga lastel on piiratud (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).

Tablette neelata suutvatele lastele määratakse annus individuaalselt, arvestades patsiendi seisundi ja vererõhu muutusega. Soovitavaks algannuseks on 20...50 kg kehakaaluga patsientidel 2,5 mg ning ≥ 50 kg kehakaaluga patsientidel 5 mg. Enap tablette manustatakse üks kord ööpäevas. Annust tuleb kohandada vastavalt patsiendi vajadustele. Maksimaalne ööpäevane annus on 20...50 kg kehakaaluga patsientidel 20 mg ning ≥ 50 kg kehakaaluga patsientidel 40 mg (vt lõik 4.4).

Vastavate andmete puudumise tõttu ei soovitata Enap tablette kasutada vastsündinutel ja lastel, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus on $<0,5$ ml/s/1,73 m².

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või teiste AKE inhibiitorite suhtes.
- Varasema AKE inhibiitorite manustamisega seoses tekkinud angioödeem anamneesis.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Enap'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

Sümptomaatiline hüpotensioon

Tüsistumata hüpertensiooniga haigetel esineb sümptomaatilist hüpotensiooni harva. Hüpertensiooniga enalapriilravi saavatel patsientidel võib sümptomaatiline hüpotensioon suurema tõenäosusega tekkida veremahu vähenemise foonil, näiteks diureetikumide kasutamise, vähesel soolasisaldusega dieedi, dialüüsi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümptomaatilist hüpotensiooni on esinenud ka südamepuudulikkusega patsientidel, kaasneva neerupuudulikkusega või ilma. Suurema tõenäosusega võib seda esineda südamepuudulikkuse raskemate vormidega patsientidel, kellele ravis kasutatakse suurtes annustes lingudiureetikume, kellel esinevad hüponatreemia või funktsionaalne neerupuudulikkus. Neil patsientidel tuleb ravi alustada arstliku järelevalve all ning neid tuleb alati hoolikalt jälgida ka enalapriili ja/või diureetikumi annuse kohandamise ajal. Samuti tuleb jälgida südame isheemiatõve ja ajuveresoonkonna haigustega patsiente, kellel võib tugev vererõhu langus lõppeda müokardiinfarkti või ajuinsuldiga.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamama, vajadusel tuleb veeni infundeerida füsioloogilist lahust. Ajutine hüpotensioon ei ole vastunäidustuseks ravimi edasisele kasutamisele. Ravimi edasise kasutamise järel veremahu suurendamist ja normaalse vererõhu taastamist tavaliselt probleeme ei kaasne.

Mõnedel südamepuudulikkusega patsientidel, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib enalapriili toime süsteemne vererõhk veelgi langeda. Selline vastus ravimile on prognoositav ja ei tingi tavaliselt ravi lõpetamist. Hüpotensiooni sümptomite tekkimisel võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine ja/või diureetikumi ja/või enalapriili manustamise lõpetamine.

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.

Aordi- või mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu kõiki vasodilataatoreid, tuleb AKE inhibiitoreid kasutada ettevaatusega vasaku vatsakese valvulaarse ja väljavoolu takistusega patsientidel ning nende kasutamist tuleks vältida kardiogeense šoki ja hemodünaamiliselt olulise väljavoolu takistuse korral.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega (kreatiniini kliirens $<1,33$ ml/s) patsientidel tuleb enalapriili algannust vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile kohandada (vt lõik 4.2) ning edasises ravis arvestada konkreetset patsiendil saavutatud ravivastusega. Nende patsientide tavapärase ravipraktika juurde kuulub regulaarne kaaliumi ja kreatiniini tasemete jälgimine.

Seoses enalapriili kasutamisega on täheldatud neerupuudulikkuse teket, enamasti raske südamepuudulikkuse või olemasoleva neeruhaigusega (sh neeruarteri stenoos) patsientidel. Haiguse kohesel diagnoosimisel ja sobival ravimisel on enalapriilraviga seoses tekkinud neerupuudulikkus tavalisel pöörduv.

Mõnedel hüpertensiooniga patsientidel, kellel ei ole varem ilmset neeruhaigust esinenud, on enalapriili ja diureetikumide samaaegsel manustamisel esinenud vere urea ja kreatiniinisalduse suurenemist. Vajalikuks võib osutuda enalapriili annuste vähendamine ja/või diureetikumi manustamise lõpetamine. Selline situatsioon viitab neeruarteri stenoosi võimalusele (vt lõik 4.4 Renovaskulaarne hüpertensioon).

Renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neeruarterite stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel AKE inhibiitoritega on suurenenud oht hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Neerufunktsiooni langusega võib kaasneda ainult vähene muutus vereseerumi kreatiniini tasemetes. Nendel patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelvalve all, kasutades madalaid annuseid, tõstes ravimi annust ettevaatlikult ja jälgides samaaegselt neerufunktsiooni.

Neerusiirdamine

Enalapriili kasutamise kogemus hiljuti siirdatud neeruga patsientidel puudub. Seetõttu ei ole ravi enalapriiliga soovitatav.

Maksapuudulikkus

Harva on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega, progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ning lõpeb (mõnikord) surmaga. Selle sündroomi tekkemehhanism ei ole teada. Kui AKE inhibiitoreid manustaval patsiendil tekib ikterus või märkimisväärne maksaensüümide aktiivsuse tõus, tuleb AKE inhibiitorite manustamine lõpetada ja teostada vastavat meditsiinilist järelkontrolli.

Neutropeenია/agranulotsütoos

AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel on kirjeldatud neutropeenია/agranulotsütoosi,

trombotsütopeenias ja aneemia teket. Normaalse neerufunktsiooniga ja teiste komplitseerivate faktoriteta patsientidel tekib neutropeeniat harva. Enalapriili tuleb äärmise ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb veresoonte kollageenhaigus, kes saavad immunosuppressante, allopurinooli või prokaiinamiidi või kellel esineb mitu neist komplitseerivatest faktoritest samaaegselt; eriti neerufunktsiooni olemasoleva häire korral. Mõnedel sellistest patsientidest on tekkinud tõsised infektsioonid, mis vähestel juhtudel ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Kui nendel patsientidel kasutatakse enalapriili, soovitakse regulaarselt kontrollida patsiendi leukotsüütide arvu. Samuti tuleb patsiente juhendada, et nad teavitaksid mistahes infektsiooninähtude tekkimisel sellest oma arsti.

Ülitundlikkus/angioneurootiline turse

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite, sh enalapriili kasutamisel on patsientidel esinenud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilist turset. Turse võib tekkida ravi vältel mistahes ajahetkel. Sellistel juhtudel tuleb enalapriili manustamine viivitamatult lõpetada ja tagada haige pidev järelvalve kuni sümptomite täieliku kadumiseni (patsienti ei tohiks enne koju lasta). Isegi kui turse haarab ainult keele, ilma respiratoorse distressita, võib haige vajada pikemaajalist jälgimist, sest ravi antihistamiinikumide ja kortikosteroididega ei pruugi olla piisav.

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

Mustanahalistel AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on angioödeemi esinenud sagedamini kui mitte-mustanahalistel patsientidel.

Kui patsiendil on varem esinenud AKE inhibiitor-raviga mitteseotud angioödeemi, võib AKE inhibiitorite manustamisel angioödeemi tekkeoht suurenenud olla (vt lõik 4.3).

Anafülaktoidsed reaktsioonid kiletiivaliste mürgiga teostatud desensibiliseeriva ravi ajal

Patsientidel, kes said kiletiivaliste mürgiga teostatud desensibiliseeriva ravi ajal AKE inhibiitoreid, on harva esinenud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone saab vältida AKE inhibiitorite manustamise ajutise katkestamisega enne iga desensitisatsiooni.

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Patsientidel, kes said dekstraansulfaadiga läbiviidud LDL-afereesi ajal AKE inhibiitoreid, on harva esinenud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone saab vältida AKE inhibiitorite manustamise ajutise katkestamisega enne iga afereesi.

Hemodialüüsravi saavad patsiendid

Suure läbilaskevõimega dialüüsimembraanide (nt AN 69) kasutamisel hemodialüüsravi saavatel AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel on esinenud anafülaktoidseid reaktsioone. Nende patsientide puhul tuleb mõelda teist tüüpi dialüüsimembraani või muu antihüpertensiivse ravimi kasutamisele.

Hüpoglükeemia

Peroraalseid diabeediravimeid manustavaid või insuliinravi saavaid suhkurtõvega patsiente, kes alustavad AKE inhibiitorravi, tuleb õpetada ennast hoolikalt jälgima hüpoglükeemia suhtes, eriti kombineeritud ravi esimestel kuudel (vt lõik 4.5 – Diabeediravimid).

Köha

AKE inhibiitorite kasutamisel on täheldatud köha. Tüüpiline köha on ebaproduktiivne ja püsiv ning kaob pärast ravi lõppu. AKE inhibiitoritest tingitud köhaga tuleb arvestada köha diferentsiaaldiagnoosimisel.

Kirurgia/anesteesia

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

Hüperkaleemia

Mõnedel AKE inhibiitoreid (sh enalapriili) manustanud patsientidel on esinenud kaaliumi kontsentratsiooni tõusu vereseerumis. 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

Üldjuhul ei soovitata liitiumi ja enalapriili samaaegselt kasutada (vt lõik 4.5).

Kasutamine lastel

Üle 6-aastastel hüpertensiooniga lastel on ravimi ohutuse ja efektiivsuse alaseid kogemusi piiratud; teiste näidustuste osas puuduvad kogemused täielikult. Farmakokineetika andmeid üle 2 kuu vanuste laste kohta on piiratud (vt ka lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2). Enalapriili kasutamise näidustuseks lastel on ainult hüpertensioon ning teistel näidustustel kasutamine ei ole soovitatav.

Vastavate andmete puudumise tõttu ei soovitata enalapriili kasutada vastsündinutel ning lastel, kelle neerude glomerulaarfiltratsiooni kiirus on $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (vt lõik 4.2).

Rasedus ja imetamine

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

Enalapriili kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Rassilised erinevused

Sarnaselt teiste angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega on ka enalapriil ilmselt mustanahalistel patsientidel vererõhu alandamisel vähem efektiivne kui mitte-mustanahalistel; seda tõenäoliselt seoses madala reniini taseme kõrge levimusega mustanahaliste hüpertensiooniga

patsientide populatsioonis.

Laktoos

Laktoosi sisalduse tõttu ei tohi Enap'i kasutada patsiendid, kellel on harva esinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kaaliumit säästvad diureetikumid või kaaliumilisandid

AKE inhibiitorite manustamine vähendab diureetikumist tingitud hüpokaleemiat. Samaaegne kaaliumit säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, triamtereen või amiloriid) ning kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine võivad viia kaaliumisisalduse märkimisväärsel suurenemisele vereseerumis. Kui hüpokaleemia tõttu on nende ravimite või preparaatide samaaegne kasutamine näidustatud, tuleks seda teha ettevaatusega ja sageli kontrollida kaaliumi sisaldust vereseerumis (vt lõik 4.4).

Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Kui patsienti on eelnevalt ravitud suurte annuste diureetikumidega, võib enalapriilravi alustamine põhjustada vedelikupuudust ja suurendada hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4). Hüpotensiivset toimet saab vähendada diureetikumi ärajätmisega, vedeliku või soolade manustamise suurendamisega või ravi alustamisega enalapriili väikeste annustega.

Teised antihüpertensiivsed ravimid

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

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).

Liitium

AKE inhibiitorite ja liitiumi samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud liitiumi tasemete pöörduvat tõusu vereseerumis ja toksiliste toimete tugevnemist. Tiasiid-diureetikumide samaaegne kasutamine võib liitiumi kontsentratsioone veelgi tõsta ja suurendada ohtu AKE inhibiitoriga samaaegselt manustatud liitiumi toksiliste toimete tekkeks. Enalapriili manustamine koos liitiumiga ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon osutub siiski vajalikuks, tuleb hoolikalt jälgida liitiumi taset vereseerumis (vt lõik 4.4).

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid/narkootilised ained

Teatud anesteetikumide, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide samaaegsel kasutamisel AKE inhibiitoritega võib vererõhk veelgi langeda (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd)

MSPVAd (kaasa arvatud COX-2 inhibiitorite) pidev kasutamine võib vähendada AKE inhibiitorite vererõhku langetavat toimet.

MSPVAd (kaasa arvatud COX-2 inhibiitorid) ja AKE inhibiitorid avaldavad aditiivset vereseerumi kaaliumitaset suurendavat toimet ning võivad põhjustada neerufunktsiooni halvenemist. Need toimed

on tavaliselt pöörduva iseloomuga. Harva võib tekkida äge neerupuudulikkus, seda eelkõige neerufunktsiooni häirega patsientidel (näiteks eakatel või vähenenud vedelikumahuga, s.h. diureetilist ravi saavatel patsientidel). Patsiendid peavad olema adekvaatselt hüdreeritud, samaaegse ravi korral tuleb ravi alustamisel ja seejärel perioodiliste ajavahemike tagant kaaluda neerufunktsiooni jälgimise vajadust.

Kullapreparaadid

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

Diabeediravimid

Epidemioloogilised uuringud näitavad, et AKE inhibiitorite ja diabeediravimite (insuliin, peroraalsed hüpoglükeemilised ravimid) samaaegne manustamine võib põhjustada veresuhkru taset alandava toime tugevnemist ja ohtu hüpoglükeemia tekkeks. Tõenäosus sellise koostoime tekkeks on suurem kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõigud 4.4 Hüpoglükeemia ja 4.8 Ainevahetus- ja toitumishäired).

Alkohol

Alkohol tugevdab AKE inhibiitorite hüpotensiivset toimet.

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet vähendada.

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütilised ravimid ja beeta-blokaatorid

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

AKE inhibiitorite kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole epidemioloogiline tõestusmaterjal teratogeensuse riski tekke osas lõplik; kuigi väikest riski suurenemist ei saa siiski välistada. Juhul kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega on tingimata vajalik, peaksid rasedumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile selliste ravimitega, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal võib teadaolevalt inimesel põhjustada fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, koljuluude luustumise peetumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkust, hüpotensiooni, hüperkaleemiat) (vt lõik 5.3). Emal on esinenud oligohüdramnioni, eeldatavasti loote neerufunktsiooni nõrgenemise tõttu, ning see võib põhjustada jäsemete kontraktuure, näo-kolju väärarendeid ja kopsude hüpoplastilist arengut.

Kui AKE inhibiitoreid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, soovitatakse ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut. Imikuid, kelle emad on raseduse ajal kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb pidevalt jälgida hüpotensiooni võimaliku tekke suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvestada, et aeg-ajalt võib enalapriili kasutamisel tekkida pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Enalapriili kasutamisel on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid ja need on reastatud järgmistesse gruppidesse vastavalt esinemissageduse järgi:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

Harv ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

Väga harv ($<1/10000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete sagedus on toodud organsüsteemide kaupa:

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired					
		aneemia (sh aplastiline ja hemolüütiline).	neutropeenia, hemoglobiini vähenemine, hematokriti langus, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, luuüdi depressioon, pantsütopeenia, lümfadenopaatia, autoimmuunhaigused		
Endokriinsüsteemi häired					
					antidiureetilise hormooni ebakohase sekretsiooni sündroom (SIADH).
Ainevahetus- ja toitumishäired					
		hüpoglükeemia (vt lõik 4.4)			
Närvisüsteemi ja psühhiaatrilised häired					
	peavalu, depressioon	segasus, somnolentsus, insomnia, närvilisus, paresteesia, vertiigo.	ebaharilikud unenäod, unehäired		
Silma kahjustused					

Ähmane nägemine					
Südame häired					
Pearing-lus	hüpotensioon (sh ortostaatiline hüpotensioon), sünnkoop, 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		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					
köha	düspnoe	rinorröa, kurgu valu, hääle kähedus, bronhospasm/ astma	kopsuinfiltraadid, riniit, allergiline alveoliit/ eosinofiilne pneumoonia		
Seedetrakti häired					
iiveldus	Kõhulahtisus, kõhuvalu, maitsetundlikkuse häire	soolesulgus, kõhunäärmepõletik, oksendamine, düspepsia, kõhukinnisus, anoreksia, maoärritus, suukuivus, maohaavand	stomatiit/ aftoosne haavandumine, glossiit	Soole angio-ödeem	
Maksa ja sapiteede häired					
			maksapuudulikkus, hepatiit – hepatotsellulaarne või kolestaatiline, hepatiit sh nekroos, kolestaas (sh nahakollasus)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					
	lööve, ülilitundlikkus/ angioneurootiline ödeem: on teatatud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilisest ödeemist (vt lõik 4.4),	higistamine, nahasügelus, nõgestõbi, alopeetsia	multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliatiivne dermatiit, toksiline epidermaalne nekrolüüs, pemfigus, erütroderma		
Neerude ja kuseteede häired					
		neeru talitlushäire, neerupuudulikkus, valkkusesus	kusevähesus		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					
		impotentsus	günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					

asteenia	väsimus	lihaskrambid, õhetushood, tinnitus, halb enesetunne, palavik			
Uuringud					
	Hüperkaleemia, kretiinini tõus seerumis	uurea tõus seerumis, hüponatreemia	maksaensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiini tõus seerumis		

*kliinilistes uuringutes oli juhtumite sagedus võrreldav nii platseebo- kui ka aktiivses kontrollgrupis.

On teatatud haigusnähtude kompleksist, mille hulka võivad kuuluda: palavik, serosiit, vaskuliit, lihasvalu/-põletik, liigesvalu/-põletik, positiivsed antinukleaarsed antikehad, settereaktsiooni kiirenemine, eosinofiilia ja leukotsütoos. Võib esineda ka löövet, valgustundlikkust või teisi nahanähte.

Kui ilmnevad rasked kõrvaltoimed, tuleb ravi lõpetada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel on andmeid vähe. Olulisemad tänini kirjeldatud üleannustamise nähud on umbes 6 tundi pärast ravimi manustamist ilmnev tähelepanuväärne hüpotensioon koos reniin-angiotensiin süsteemi blokaadiga ja stuupor. AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud sümptomite hulka võivad muuhulgas kuuluda tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide tasakaaluhäired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha. Pärast 300 mg ja 440 mg enalapriili sissevõtmist suureneb enalapriilaadi tase vereseerumis vastavalt 100 ja 200-kordseks, võrreldes tavaliste terapeutiliste annuste manustamisel saavutatavate tasemetega.

Üleannustamise raviks on soovitatav manustada intravenoosse infusioonina füsioloogilist naatriumkloriidi lahust. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient asetada šokiasendisse. Võimalusel võib kaaluda angiotensiin II infusiooni ja/või katehoolamiinide intravenoosset manustamist. Kui üleannus võeti sisse hiljuti, tuleb kasutusele võtta enalapriilmaleaadi elimineerimiseks sobivad meetmed (nt oksendamise esilekutsumine, maoloputus ning absorbentide ja naatriumsulfaadi manustamine). Enalapriilaati saab üldvereringest eemaldada hemodialüüsi teel (vt lõik 4.4, Hemodialüüsravi saavad patsiendid). Ravile allumatu bradükardia korral tuleb paigaldada südamestimulaator. Pidevalt tuleks jälgida elulisi näitajaid ning elektrolüütide ja kreatiini kontsentratsioone vereseerumis.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, ATC-kood: C09AA02.

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

vähenedeseni.

AKE on identne kininaas II-ga. Seega võib enalapriil blokeerida ka bradükiniini (tugevatoimeline vasodilataatorpeptiid) degradatsiooni. Siiski, selle roll enalapriili terapeutilise toime juures vajab selgitamist.

Samal ajal kui enalapriili vererõhku langetava toime mehhanism arvatakse peamiselt seisnevat reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssimises, avaldab enalapriil antihüpertensiivset toimet isegi seerumi madala reniinisaldusega hüpertensiivsetel patsientidel.

Hüpertensiooniga patsientidel langeb enalapriili manustamise tagajärjel vererõhk nii lamavas kui seisvas asendis, ilma südame löögisageduse olulise suurenemiseta.

Sümptomaatilist ortostaatilist hüpotensiooni esineb harva. Mõnedel patsientidel võib optimaalsete vererõhuväärtuste saavutamine võtta aega mitu ravinädalat. Enalapriili manustamise järsku katkestamist ei ole seostatud vererõhu kiire tõusuga.

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

Essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel läbiviidud hemodünaamika uuringutes kaasnes vererõhu langusega perifeerse arteriaalse vastupanu vähenemine koos südame väljutusmahu suurenemisega, südame löögisagedus ei muutunud või muutus minimaalselt. Enalapriili manustamise järgselt suurenes neerude perfusioon; glomerulaarfiltratsiooni kiirus ei muutunud. Ei tekkinud naatriumi ega vee retentsiooni. Patsientidel, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus oli enne ravi madal, see tavaliselt suurenes.

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

Tiasiiddiureetikumide ja enalapriili samaaegsel manustamisel tugevneb viimase vererõhku alandav toime vähemalt aditiivsel tasemel. Enalapriil võib vähendada või ära hoida tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemiat.

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

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

Mitmekeskeselises, platseebokontrolliga, topeltpimedas uuringus (SOLVD preventsiioniuuring) hinnati enalapriili toimet vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga (LVEF<35%) patsiendil. 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 langus: 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 tekkega või senise seisundi halvenemisega (riski langus 20%; 95% CI; 9...30%; p<0,001).

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimedas uuringus (SOLVD raviuuring) hinnati süstoolsest düsfunktsioonist (väljutusfraktsioon <35%) tingitud sümptomaatilise kongestiivse südamepuudulikkusega populatsiooni. 2569 südamepuudulikkuse tavapärast 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 haigustest tingitud surmajuhtu võrreldes 399-ga enalapriili grupis (riski vähenemine 18%, 95% CI, 6...28%, p<0,002), peamiselt seoses progressiivsest südamepuudulikkusest tingitud surmajuhtude arvu langusega (251 platseebogrupis vs 209 enalapriili grupis, riski langus 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 enalapriil 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).

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.

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

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

Suu kaudu manustatud enalapriil hüdrolüüsitakse pärast imendumist kiiresti ja ulatuslikult enalapriiliks, mis on tugevatoimeline angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor. Enalapriilaadi maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis saabub umbes 4 tundi pärast enalapriili suukaudse annuse manustamist. Akumuleerunud enalapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg pärast enalapriili annuste korduvat suukaudset manustamist on 11 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga isikutel saavutati enalapriilaadi tasakaalukontsentratsioon vereseerumis 4-päevase ravi järel.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Peale muutumise enalapriiliks ei ole enalapriili puhul tõendeid teiste oluliste ainevahetusreaktsioonide kohta.

Eliminatsioon

Enalapriilat eritub peamiselt neerude kaudu. Põhikomponendid uriinis on enalapriilat (ligikaudu 40% manustatud annusest) ja muutumatul kujul enalapriil (ligikaudu 20%).

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidel suureneb enalapriili ja enalapriilaadi sisaldus seerumis. Kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 40...60 ml/min) oli pärast 5 mg enalapriili üks kord päevas manustamist enalapriilaadi püsiseisundi AUC ligikaudu kaks korda kõrgem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens ≤ 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.

Lapsed ja noorukid

Korduvannuste farmakokineetika uuring viidi läbi 40-l hüpertensiooniga poisil ja tüdrukul vanuses 2 kuud kuni ≤ 16 aastat. Eelnevalt manustati suukaudselt 0,07...0,14 mg/kg enalapriilmaleaati päevas. Lastel ei erinenud enalapriilaadi farmakokineetika oluliselt täiskasvanute omast. Olemasolevad andmed viitavad vananemisega kaasnevale AUC (kohandatud annusele kehakaalu järgi) suurenemisele. Kui aga andmeid kohandatakse kehapiinna järgi, siis AUC suurenemist ei ilmne. Püsiseisundi tingimustes oli enalapriilaadi kuhjumise keskmine efektiivne poolväärtusaeg 14 tundi.

Imetamine

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavapärased farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud spetsiaalseid kahjulikke toimeid inimesele.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidel ei ole näidanud enalapriili kahjulikku toimet viljakusele

ja reproduktiivsetele võimetele, samuti pole täheldatud teratogeenset toimet. Uuringus, kus emastele rottidele manustati ravimit enne viljastumist ja kogu tiinuse vältel, tõusis laktatsiooniperioodis järglaste suremusmäär. On näidatud, et ravimi läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima. Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui ravimiklassi puhul on kirjeldatud toksilisi toimeid lootele (põhjustavad loote kahjustumist ja/või surma), kui neid manustada teisel või kolmandal rasedustrimestril.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Enap 5 mg tabletid:

laktoosmonohüdraat
hüdroksüpropüültselluloos
maisitärklis
naatriumvesinikkarbonaat
talk
magneesiumstearaat

Enap 10 mg ja 20 mg tabletid:

laktoosmonohüdraat
maisitärklis
naatriumvesinikkarbonaat
talk
magneesiumstearaat

raudoksiid (E 172)

20 mg tablettides on lisaks: kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al-fooliumist ja OPA/Al/PVC-fooliumist blisterpakendid pappkarbis.

5 mg tabletid: 20, 30, 60 või 90 tabletti karbis.

10 mg tabletid: 20, 30, 60 või 90 tabletti karbis.

20 mg tabletid: 20, 30, 60 või 90 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Enap 5 mg tabletid: 169397
Enap 10 mg tabletid: 071794
Enap 20 mg tabletid: 071894

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Enap 5 mg tabletid: 16.08.2002/4.03.2013
Enap 10 mg tabletid: 17.12.1999/31.05.2010
Enap 20 mg tabletid: 17.12.1999/31.05.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015