

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enap-H, 10 mg/25 mg tabletid
Enap-HL, 10 mg/12,5 mg tabletid
Enap-HL, 20 mg/12,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Enap-H tablett sisaldab 10 mg enalapriilmaleaati ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
Enap-HL 10 mg/12,5mg tablett sisaldab 10 mg enalapriilmaleaati ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Enap-HL 20 mg/12,5mg tablett sisaldab 20 mg enalapriilmaleaati ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omavad ahiained:

	Enap-H 10 mg/25 mg	Enap-HL 10 mg/12.5 mg	Enap-HL 20 mg/12.5 mg
laktoos	114,02 mg	123,58 mg	116,05 mg
naatrium	1,4 mg	1,4 mg	2,79 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Tablett.

Enap-H: 10 mg/25 mg tabletid on kollased, ümara kujuga, tableti ühel küljel on poolitusvagu. Poolitusjoon ei ole mõeldud tableti poolitamiseks.
Enap-HL 10 mg/12,5 mg: tabletid on valged, ümara kujuga, tableti ühel küljel on poolitusvagu. Poolitusjoon ei ole mõeldud tableti poolitamiseks.
Enap-HL 20 mg/12,5 mg: tabletid on valged, ümara kujuga, tableti ühel küljel on poolitusvagu. Poolitusjoon ei ole mõeldud tableti poolitamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon, kui enalapriili või hüdroklorotiasiidi monoterapia ei ole küllaldase toimega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Hüpertensiooni ravi ei alustata kunagi kombinatsioonpreparaadiga. Esmalt tehakse kindlaks kombinatsioonraviskeemi üksikkomponentide optimaalsed annused. Annused tuleb kohandada alati vastavalt konkreetse patsiendi vajadustele.

Annustamine

Tavaline annus on 1...2 tabletti 1 kord ööpäevas.

Tabletid tuleb alla neelata tervelt, söögi ajal või pärast sööki, koos vedelikuga. Tablette tuleb võtta regulaarselt, eelistatavalt hommikuti ning iga päev ühel ja samal kellaajal. Kui ühe annuse võtmine jääb vahele, tuleks see manustada niipea, kui see meenub, kuid juhul kui järgmise annuse manustamiseni on jäänud ainult mõned tunnid, tuleks see annus vahele jätta. Annust ei tohi mitte

kunagi kahekordistada!

Enamikule patsientidest on 20 mg (erandjuhtudel 40 mg) enalapriili või 50 mg hüdroklorotiasiidi küllaldane ööpäevane annus, seetõttu ei ole soovitatav manustada rohkem kui kaks Enap-H või Enap-HL tabletti ööpäevas. Kui küllaldast ravitulemust selle annusega ei saavutata, on soovitatav määrata patsiendile lisaks kolmas ravim või muuta raviskeemi.

Patsientidel, kes juba saavad diureetikume, tuleb vähemalt kolm päeva enne Enap-H või Enap-HL ravi alustamist diureetikumravi katkestada või diureetikumi annuseid vähendada, et hoida ära vererõhu väga järsku langust. Enne ravi alustamist tuleb jälgida neerufunktsiooni.

Ravi kestus ei ole piiratud.

Neerukahjustusega patsiendid

Patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on üle 0,5 ml/s või vereseerumi kreatiniini tase alla 265 µmol/l (3 mg/100 ml), võib Enap-H ja Enap-HL tablette manustada tavalistes annustes.

Eakad

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

Lapsed

Ravimi ohutust ja efektiivsust lastel ei ole kindlaks tehtud.

Manustamisviis

Tabletid tuleb neelata alla koos vedelikuga söögi ajal või pärast sööki. Tablette tuleb võtta regulaarselt, soovitatavalt hommikuti, iga päev samal ajal. Kui annus ununeb võtmata, siis tuleks see sisse võtta kohe kui meenub, välja arvatud juhul, kui järgmise annuse võtmiseni on aega paar tundi, millisel juhul tuleb annus vahele jätta. Mitte kunagi ei tohi võtta topeltannust!

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, hüdroklorotiasiidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Anamneesis angioödeem seoses AKE inhibiitori varasema kasutamisega.

Pärilik või idiopaatiline angioödeem.

Neerutransplantatsioonijärgne seisund.

Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min).

Anuuria.

Raske maksapuudulikkus.

Ülitundlikkus sulfoonamiidi derivaatide suhtes.

Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4. ja 4.6).

Enap-H või Enap-HL'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 on hüpertensiivset ravi saavatel patsientidel tõenäolisem, kui patsiendil on hüповoleemia, 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 peaaju atakini. 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

Enap-H või Enap-HL'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, ilma manifestse neeruhaigusega patsientidel, 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 Enap-H või Enap-HL ravi ajal, tuleb ravi lõpetada. Sellise situatsiooni korral on suurenenud olemasoleva neeruarteri stenoosi tõenäosus (vt lõik 4.4 - Enalapriilmaleaat, Renovaskulaarne hüpertensioon).

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).

Enalapriilmaleaat

Aordistenoos / hüpertroofiline kardiomiopaatia

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 - Enalapriilmaleaathüdroklorotiasiid, Neerufunktsiooni kahjustus; Hüdroklorotiasiid, Neerufunktsiooni kahjustus).

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.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Hüpertensiiivsetel 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 kaasnenud sündroom, mis algab kolestaatilise 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 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel, 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 infektsiooni nähust.

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), suhkruhaigus; samaaegsetest tüsistustest eeskätt dehüdratsioon, äge südamepuudulikkus, metaboolne atsidoos ja kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktooni, eplerenooni, triamtereeni või amilorüüdi), 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 - Enalapriilmaleaathüdroklorotiasiid, Hüperkaleemia; Hüdroklorotiasiid, Metaboolsed ja endokriinsed toimed ja lõik 4.5).

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 enalapriilmaleaadiga ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilisest ödeemist. See võib tekkida ravi jooksul igal ajal. Sellisel juhul tuleb 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 köhast. Selline köha on iseloomult mitteproduktiivne, püsiv ja kaob pärast ravi lõpetamist. Köha diferentsiaaldiagnoosimine peab hõlmama ka AKE inhibiitorist põhjustatud köha.

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).

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi AKE inhibiitoritega. Rasedust plaanivad patsiendid tuleb üle viia alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, mille rasedusaegne ohutusprofiil on teada, välja arvatud juhul, kui on jätkuv AKE inhibiitorravi äärmiselt vajalik. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Etmilised 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 kreatiini 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 elektrolüütide tasakaalu väikesed nihked võivad põhjustada maksakoomat, tuleb maksa funktsiooni kahjustuse või progresseeruva maksahaigusega patsientidele manustada tiasiide 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). Tiasiiddiureetikumravi võib põhjustada kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi Enap-H või Enap-HL koostisse kuuluva 12,5 mg annuse puhul on teatatud minimaalsest toimest või ei ole sellest teatatud. Lisaks selgub kliinilistes uuringutes, et 6 mg hüdroklorotiasiidil puudub kliiniliselt märkimisväärne toime glükoosile, kolesteroolile, triglütseriididele, naatriumile, magneesiumile või kaaliumile.

Tiasiidravi võib teatud patsientidel soodustada hüperurikeemia ja/või podagra teket. Samas võib enalapriil suurendada kusihappe sisaldust uriinis ning seega leevendada hüdroklorotiasiidi 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. Kloori puudulikkus on üldjuhul kerge ning ei vaja tavaliselt ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada seerumi kaltsiumitaseme vahelduvat ja vähest tõusu, kusjuures ei ole teada kaltsiumi ainevahetuse häiret. Ilmne hüperkalteemia 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 hüpomagneemia.

Dopingukontroll

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib dopingukontrollis anda valepositiivseid tulemusi.

Ülitundlikkus

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

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Patsiendid, kes põevad harva esinevat pärilikku galaktoosi talumatust, laktaasipuudulikkust või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni, ei tohiks seda ravimit võtta.

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.

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

Liitiumi samaaegsel manustamisel koos AKE inhibiitoritega on teatatud pöörduvast liitiumi

konsentratsiooni suurenemisest seerumis ja toksilisusest. Tiasiiddiureetikumide samaaegne kasutamine võib veelgi suurendada liitiumi sisaldust ja võimendada riski liitiumi ja AKE inhibiitorite toksilisuse tekkeks.

Enap-H või Enap-HL 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), kaasa arvatud selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorite 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).

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 voluumeni vähenemise 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 hüpopglükeemilised ravimid) võib suurendada veresuhkru taset langetavat toimet ja hüpopglükeemia 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 (kardioloogiliste annuste), 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 digitaalise toksilisele toimele (nt suurenenud vatsakeste erutuvus).

Kortikosteroidid, AKTH
Elektrolüütide eritumise suurenemine, eeskätt hüpokaleemia võimalus.

Kaaliumi välja viivad diureetikumid (nt furosemiid), karbenoksoloon või lahtistite väärkasutamine
Hüdroklorotiasiid võib suurendada kaaliumi ja/või magneesiumi kadu.

Pressor-amiinid (nt noradrenaliin)
Pressor-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

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ei ole veenvat epidemioloogilist tõestusmaterjali, mis näitaks AKE inhibiitorite teratogeenset toimet kasutamisel raseduse esimese trimestri ajal, siiski ei saa välistada vähest riski suurenemise võimalust. Väljaarvatud juhul, kui ravi jätkamist AKE inhibiitoritega peetakse vältimatuks, tuleb patsientidel, kes plaanivad rasedust, kasutada alternatiivset hüpertensioonivastast ravimit, millel on tõestatud raseduseaegne ohutusprofiil. Kui diagnoositakse rasedus, tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Kokkupuude AKE inhibiitoritega raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab teadaolevalt inimesel fetotoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdramnion, koljuluude luustumise peetus) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (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 kokkupuude AKE inhibiitoriga on ilmnenud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut ultraheliga kontrollida. Imikuid, kelle emad on võtnud AKE inhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni esinemise suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid:

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse, eriti esimese trimestri, ajal ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Arvestades hüdroklorotiasiidi farmakoloogilist mehhanismi, võib selle kasutamine teise ja kolmanda trimestri ajal halvendada fetoplasentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedustursete, rasedusaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral, kuna on risk plasmamahu vähenemisele ning platsentaarsele hüpoperfusioonile, ilma soodsas mõjuta haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedatel naistel essentsiaalse hüpertensiooni raviks välja arvatud harvadel juhtudel, mil teised ravimeetodid on välistatud.

Imetamine

Enalapriil:

Piiratud farmakokineetilised andmed näitavad enalapriili väga madalat kontsentratsiooni rinnapiimas (vt lõik 5.2). Kuigi need kontsentratsioonid tunduvad olevat kliiniliselt ebaolulised, ei soovitata Enap-H ja Enap-HL 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-H ja Enap-HL kasutamist rinnaga toitmise ajal kaaluda juhul, kui ravi on emale vajalik ja last jälgitakse võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Hüdroklorotiasiid:

Hüdroklorotiasiid eritub inimese rinnapiima väikestes kogustes. Suurtes annustes tiasiidid põhjustavad tugevat diureesi ning võivad pärssida piima tootmist.

Enap-H ja Enap-HL kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Enap-H'd või Enap-HL'i kasutatakse imetamise ajal, peavad annused olema võimalikult väikesed.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Enap-H ja Enap-HL –l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele. Autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et mõnikord võib esineda peeringlust või väsimust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

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

- Väga sage ($\geq 1/10$);
- Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata sagedusega (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), hüpomagneseemia, 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 pneumonia

Seedetrakti häired:

väga sage: iiveldus

sage: kõhulahtisus, kõhuvalu

aeg-ajalt: iileus, pankreatiit, oksendamine, düspepsia, kõhukinnisus, isutus, maoärritus, suukuivus, seedehaavand, 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, eksfoliatiivne dermatiit, toksiline epidermaalne nekrolüüs, purpur, naha erütematoosne luupus, erüthrodermia, pemfigus

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

Lihaskraan, sidekoe ja luude kahjustused:

sage: lihaskrambid**

aeg-ajalt: liigesevalu*

Neerude ja kuseteede häired:

aeg-ajalt: neerufunktsiooni kahjustus, neerupuudulikkus, proteiinuuria

harv: oliguuria, interstitsiaalne nefriit

Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired:

aeg-ajalt: impotentsus

harv: günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

väga sage: asteenia

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 Enap-H ja Enap-HL 12,5 mg ja 25 mg hüdroklorotiasiidi annuste korral.

** Leitud on lihaskrampide sageduse sõltuvus hüdroklorotiasiidi annuste 12,5 mg ja 25 mg Enap-H ja Enap-HL korral, kuigi sündmuste sagedus on aeg-ajaline kui see puutub 6 mg hüdroklorotiasiidi annustesse.

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

Enap-H ja Enap-HL üleannuse ravi kohta puudub spetsiifiline informatsioon. Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi Enap-H ja Enap-HL'iga tuleb lõpetada ning patsienti hoolikalt jälgida. Soovitavate 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 400 mg enalapriilmaleaadi sissevõtmist on teatatud enalapriilaadi tasemest seerumis, mis ületab 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 digitaalpreparaate, siis võib hüpokaleemia soodustada südame rütmihäirete teket.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Enap-H ja Enap-HL on kombinatsioonpreparaadid, mis sisaldavad toimeainetena AKE inhibiitorit enalapriilmaleaati ja diureetikumi hüdroklorotiasiidi.

Enalapriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor. Organismis muundub enalapriil kiiresti tugeva AKE inhibeeriva toimega enalapriilaadiks.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibeerimise peamisteks tulemusteks on: angiotensiin II ja aldosterooni kontsentratsiooni vähenemine tsirkuleerivas veres, kudede angiotensiin II aktiivsuse pärssimine, reniini vabanemise suurenemine, vasodepressoorse kallikreiin-kiniini süsteemi stimulatsioon, sümpaatilise närvisüsteemi supressioon ning prostaglandiinide ning endoteliaalset päriolu lõõgastava faktori produktsiooni suurenemine.

Enalapriili antihüpertensiivne ja hemodünaamiline toime põhinevad resistentsete veresoonte dilatatsioonil ja kogu perifeerse resistentsuse vähenemisel, mille tulemusel väheneb järk-järgult ka vererõhk. Südame löögisagedus ja minutimaht jäävad tavaliselt muutumatuks. Enalapriil vähendab venooset eelkoormust ja järelkoormust, kergendades sellega vatsakeste tööd, vähendab vatsakeste hüpertroofiat, kollageeni ekspansiooni ja hoiab ära südamelihaskude kahjustust. Südame töö paranedes paraneb ka hemodünaamika ning väheneb südamelihase rakkude hapnikutarbimine. Selle tulemusel väheneb südamelihase tundlikkus isheemilisele kahjustusele ning väheneb ka ohtlike südame rütmihäirete tekkeoht.

Enalapriili maksimaalne toimetugevus avaldub 6...8 tunni möödumisel. Toime kestab tavaliselt kuni 24 tundi, see võimaldab ravimit võtta üks või kaks korda ööpäevas.

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 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. Südameveresoonekonnaga 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 diureetikum. Tiasiiddiureetikumid vähendavad eeskätt neerude lahjendusvõimet distaalsetes neerutuubulites, hoides selles nefroni osas ära Na^+ ja Cl^- reabsorptsiooni. Selle tulemusel suurendavad nad naatriumi-, kaaliumi- ja kloorioonide ning vee eritumist.

Hüdroklorotiasiidravi alustamisel leiab vee ja soolade eritumise tõttu alguses aset tsirkuleeriva vedelikumahu vähenemine, mille tulemusel langeb vererõhk ning väheneb südame minutimaht.

Vastusena vererõhu langusele ja südame minutimahu langusele nihkub vedelik interstitsiaalruumist intravaskulaarsele ning seetõttu normaliseeruvad 3...4 kuu jooksul veresoonte maht ning südame väljutusmaht. Ravimi kestval manustamisel langeb perifeerne vaskulaarne resistentsus ning saavutab taseme, mis jääb allapoole ravieelset taset. Selle toime mehhanismi ei ole täielikult välja selgitatud.

Kergema hüpertensiooniga ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annab ravi tiasiiddiureetikumidega sama hea või isegi parem tulemus kui ravi lingudiureetikumidega.

Hüpotensiivne vastus kujuneb järk-järgult ning ei ole sõltuvuses ravimi seerumikontsentratsioonist.

Diurees vallandub tavaliselt 2 tundi pärast hüdroklorotiasiidid manustamist ning maksimaalne efekt on täheldatav 3...4 tunni möödumisel; toime kestab 6...12 tundi. Hüpotensiivne toime on täheldatav pärast 3...4-päevast ravi ning saavutab maksimaaltaseme 3...4-nädalase ravi järgsel. Pärast ravi katkestamist püsib antihüpertensiivne toime veel kuni 7 päeva jooksul. Mõõdukas soola piiramine dieedis suurendab veelgi ravimi efektiivsust ning vähendab hüpokaleemia tekkeriski.

Kõrvaltoimete esinemine tiasiiddiureetikumide kasutamisel on annusest sõltuv ning seetõttu ravitakse kergelt ja mõõdukat hüpertensiooni praegusel ajal väiksemate tiasiidiannustega kui varem.

Ravimkombinatsiooni toimed

Hüdroklorotiasiidravi alguses väheneb vee ja soolade eritumise tõttu tsirkuleeriva vere maht, selle tulemusel langeb vererõhk ning väheneb südame minutimaht.

Hüponatreemia ja organismi vedelikumahu languse tõttu aktiveerub reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteem. Angiotensiin II kontsentratsiooni reaktiivne suurenemine piirab osaliselt vererõhu langust, mis võiks vastasel korral ohtlikuks muutuda. Ravi edasises käigus alaneb hüdroklorotiasiidid toimele perifeerne vaskulaarne resistentsus ning saavutab taseme, mis jääb allapoole ravieelset taset.

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi aktivatsiooni tagajärjel toimuvad muutused plasma elektrolüütide, kusihappe, glükoosi ja lipiidide metabolismis, mis neutraliseerivad samuti osaliselt antihüpertensiivse ravi efekti. Kuigi tiasiidid alandavad tõhusalt vererõhku, ei vähenda nad südames ja veresoonekonnas aset leidnud struktuurset muutusi. Kuigi tiasiidravi alandab tserebrovaskulaarse insuldi tekkesagedust, ei hoiu nad ära vasaku vatsakese hüpertrofeerumist ega südame koronaarhaigust. Mõnede uuringute andmetel võivad tiasiiddiureetikumid diastoolset ventrikulaarset funktsiooni isegi halvendada ja müokardi isheemiat süvendada ning suurendada äkksurma sagedust. Enalapriili antihüpertensiivne toime põhineb reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi, s.t angiotensiin II produktsiooni ja tema toimete pärssimises. Lisaks sellele vähendab ta aldosterooni sekretsiooni, tugevdab bradükiniini toimet ja soodustab prostaglandiinide vabanemist. Seetõttu avaldab ta sageli olulist diureetilist toimet, mis võib hüdroklorotiasiidid toimet tugevdada.

Enalapriil alandab südame eel- ja järelkoormust, lõõgastab vatsakesi, vähendab vatsakeste hüpertroofiat, kollageeni ekspansiooni ja hoiab ära südamelihaskude kahjustust. Südame löögisageduse vähenemise ja südamelihase lõõgastumise (südame paispuudulikkus korral) tulemusel paraneb koronaarvereringe ning südamelihaskude hapnikuga varustus. Selle tulemusel väheneb südamelihase tundlikkus isheemilisele kahjustusele ning langeb ohtlike ventrikulaarste rütmihäirete tekkesagedus. Ravimil on soodne toime hüpertensiooni ja krooniliste kardiovaskulaarsete haigustega patsientide peaaegu vereringele. Ta hoiab ära glomerulaarse mesangiumi kahjustumise ning glomeruloskleroosi kujunemise, aitab säilitada ja parandab neerufunktsiooni ning aeglustab krooniliste progresseeruvate neeruhaiguste kulgu ka patsientidel, kellel selleks hetkeks ei ole hüpertensiooni kujunenud.

Üldiselt on teada, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite antihüpertensiivne toime on tugevam hüponatreemia, hüpotensioon ja seerumi kõrge reniinitasemega patsientidel, samas kui diureetikumide toime ei sõltu patsiendi seerumi reniinitasemest. Seega on enalapriili ja

hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivne toime aditiivsed. Lisaks sellele aitab enalapriil vältida või nõrgendada diureetikumravist tingitud toimeid ainevahetusele ning avaldab südame ja veresoonekonna struktuurset muutust takistavat toimet.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori ja hüdroklorotiasiidi samaaegne kasutamine on põhjendatud sellisel juhul, kui kummagi ravimiga üksikult ei ole võimalik soovitud toimet saavutada. Ravimite kombineeritud kasutamine teeb võimalikuks parema ravitulemuse saavutamise enalapriili ja hüdroklorotiasiidi väiksemate annuste kasutamisel ning vähendab kõrvaltoimete esinemist.

Ravimikombinatsiooni hüpertensioonivastane toime kestab tavaliselt 24 tundi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Enalapriil

Imendumine

Enalapriil imendub seedetraktist kiiresti ning imendub 60% ulatuses. Toit ei mõjuta enalapriili imendumist. Maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis saabub 1 tunni jooksul; 4 tunni möödumisel langeb seerumikontsentratsioon kiiresti. Maksas metaboliseerub enalapriil toimivaks enalapriilaks. 60% ravimist eritub uriiniga ja 33% väljaheitega (peamiselt enalapriilina).

Jaotumine

Enalapriil jaotub peaaegu kõigisse organismi kudedesse, peamiselt kopsudesse, neerudesse ja veresoontesse; aju ta teadaolevalt terapeutilistes annustes ei tunge. Jaotumise poolväärtusaeg on 4 tundi. 50...60% ravimist seondub vereplasma valkudega. Alla 8 ng/ml kontsentratsiooni korral seondub ravim suure afiinsuse kuid väikese arvu seondumiskohtadega (tõenäoliselt tsirkuleeriva AKE-ga); suurtes kontsentratsioonides aga seondub ravim aga väiksema afiinsusega kuid arvukamate seondumiskohtadega (tõenäoliselt kudede angiotensiini konverteeriva ensüümiga). Enalapriil täiendavalt ei metaboliseeru ning eritub 100% ulatuses uriiniga. Eritumine toimub kombineeritult glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Enalapriili ja enalapriilina renaalne kliirens on vastavalt 0,005 ml/s (18 L/h) ja 0,00225...0,00264 ml/s (8,1...9,5 L/h).

Eritumine

Eritumine toimub mitmefaasiliselt ning preparaadi pikk poolväärtusaeg eliminatsiooni terminaalfaasis viitab enalapriilina ja vereplasma angiotensiini konverteeriva ensüümi vahelisele tugevale sidemele. Enalapriili korduval manustamisel on enalapriilina metaboolne poolväärtusaeg 11 tundi. Enalapriilina eliminatsiooni poolväärtusaeg on 35 tundi.

Imetamine

Pärast ühekordse 20 mg suukaudse annuse manustamist viiele sünnitusjärgses perioodis naisele oli enalapriili keskmine maksimaalne sisaldus rinnapiimas 1,7 µg/l (vahemik: 0,54...5,9 µg/l) 4...6 tundi pärast manustamist.

Enalapriilina 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 enalapriilina maksimaalne sisaldus 0,75 µg/l umbes 9 tundi pärast ravimi manustamist. Enalapriili ja enalapriilina kogusisaldus piimas 24 tunni jooksul oli vastavalt 1,44 µg/l ja 0,63 µg/l. Enalapriilina 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.

Neerukahjustus

Enalapriilina on vereringest võimalik elimineerida hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel.

Enalapriilina kliirens hemodialüüsil on 0,63...1,03 ml/s (38...62 ml/min); 4-tunnise kestusega hemodialüüsil väheneb enalapriilina kontsentratsioon seerumis 45...57% võrra.

Neerupuudulikkusega patsientidel on eliminatsioon aeglasem, seetõttu tuleb tingimata annuseid vastavalt neerufunktsioonile kohandada; väga oluline on see raske neerukahjustusega patsientide korral.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel on enalapriili metabolism oluliselt aeglasem, kuid ravimi farmakodünaamilisi omadusi see ei mõjuta.

Muud patsientide erigrupid

Südamepuudulikkusega patsientidel toimub enalapriili imendumine ja metabolism aeglasemalt ning ka jaotusruumala on väiksem. Võimaliku kaasneva neerupuudulikkuse tõttu võib nendel patsientidel enalapriili eliminatsioon olla veelgi aeglasem.

Enalapriili farmakokineetika võib olla erinev ka eakatel patsientidel, seda valdavalt kaasnevate haiguste aga mitte patsiendi vanuse tõttu.

Hüdroklorotiasiid

Imendumine

Hüdroklorotiasiid imendub peamiselt kaksteistsõrmiksoolest ja tühisoole ülaosast. Manustatud annusest imendub 70% ning see väärtus suureneb 10% võrra kui hüdroklorotiasiidi manustatakse koos toiduga. Maksimaalne tase vereseerumis kujuneb 1,5...5 tunniga.

Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 3 L/kg. 40% ravimist seondub vereplasma valkudega. Samuti koguneb see toimeaine erütrotsüütidesse, kuid selle ilmingu mehhanism ei ole teada.

Eritumine

Hüdroklorotiasiid valdavalt ei metaboliseeru, enam kui 95% metaboliseerimata hüdroklorotiasiidist eritub uriiniga. Eritumine toimub tubulaarsekretsiooni tulemusel. Nii tervetel vabatahtlikel kui ka hüpertensiooniga patsientidel on hüdroklorotiasiidi renaalne kliirens ligikaudu 5,58 ml/s (335 ml/min). Endogeensed happelise reaktsiooniga metaboliidid (tavaliselt tekivad need neeru- või maksakahjustusega patsientidel) või eksogeensed nõrgad happed (näiteks probenetsiid, salitsülaadid ja penitsilliin) võivad hüdroklorotiasiidi tubulaarsekretsiooni takistada. Hüdroklorotiasiidi eliminatsioon toimub kahefaasiliselt. Poolväärtusaeg plasmas on 2,5 tundi, eliminatsiooni poolväärtusaeg 5,6...14,8 tundi.

Hüdroklorotiasiid tungib efektiivselt läbi platsentaarbarjääri ja kumuleerub amnioniõõne vedelikus. Umbilikaalverest määratud seerumi hüdroklorotiasiidi tase on ligikaudu sama mis ema seerumis määratud tase. Toimeaine kontsentratsioon amnioniõõne vedelikus ületab umbilikaalvere seerumis esineva kontsentratsiooni isegi kuni 19-kordselt. Hüdroklorotiasiid tase inimese rinnapiimas on väga madal. Imikute vereseerumis, kelle emad kasutasid hüdroklorotiasiidi rinnaga toitmise ajal, ei olnud hüdroklorotiasiidi sisaldus määratav.

Eakad

Eakatel patsientidel ei mõjuta hüdroklorotiasiid enalapriili farmakokineetikat, kuid enalapriilaadi kontsentratsioon vereseerumis on neil kõrgem. Arvatakse, et see on vähenenud glomerulaarfiltratsiooni tulemus, mille põhjuseks omakorda on hüdroklorotiasiidi toime või enalapriili ja hüdroklorotiasiidi üheaegne sekretsioon neerutorkestes.

Muud patsientide erigrupid

Kui hüdroklorotiasiidi manustati südamepuudulikkusega patsientidele, tehti kindlaks, et imendumine oli proportsionaalselt haiguse raskusega väiksem (20...70% võrra). Hüdroklorotiasiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli pikem, ulatudes kuni 28,9 tunnini, renaalne kliirens jäi vahemikku 0,17...3,12 ml/s (10...187 ml/min) (keskmine väärtus 1,28 ml/s (77 ml/min)).

Patsientidel, kellel on teostatud sooleanastomoosi operatsioon rasvumise tõttu, oli hüdroklorotiasiidi imendumine 30% võrra väiksem ning ravimi kontsentratsioon vereseerumis oli tervete vabatahtlikega võrreldes 50% võrra madalam.

Hüdroklorotiasiidi ja enalapriili samaaegne manustamine ei mõjuta kummagi ravimi biosaadavust ega farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes hiirtel ja rottidel ilmnas, et enalapriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toksilisus oli väiksem kui enalapriilil üksi. Ravimkombinatsiooni (suhtes 1:2,5) DL₅₀ väärtus hiirtel ja rottidel on suukaudsel manustamisel üle 5 g/kg kohta. Eelnimetatud ravimkombinatsiooni pikaajalise kasutamise tulemuseks olid neerufunktsiooni muutused ning seedetrakti morfoloogilised kahjustused.

Enalapriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga klassikalisi reproduktiivsusuuringuid rottidel ja küülikutel teostatud ei ole. Üsikkomponentidega teostatud reproduktiivtoksikoloogilistes uuringutes täheldati mõlema toimeaine puhul fetotoksilisi toimeid. Nende andmete alusel võiks öelda, et enalapriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon on raseduse ajal hüpertensiooni raviks vastunäidustatud.

Enalapriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonil ei ole mutageenset toimet täheldatud. Kuna enalapriil ja hüdroklorotiasiid üksikuna ei ole kantserogeensed, võib eeldada, et ka nende kombinatsioon ei ole seda.

6. FARMATSEUTILISED OMADUSED

6.1 Abiainete loetelu

Enap-H 10 mg/25 mg tabletid: laktoos (monohüdraadina), kinoliinkollane värvaine (E104), maisitärklis, preželatiniseeritud tärklis, talk, naatriumvesinikkarbonaat, magneesiumstearaat.

Enap-HL 10mg/12,5mg tabletid: laktoos (monohüdraadina), maisitärklis, preželatiniseeritud tärklis, talk, naatriumvesinikkarbonaat, magneesiumstearaat.

Enap-HL 20mg/12,5mg tabletid: laktoos (monohüdraadina), maisitärklis, naatriumvesinikkarbonaat, preželatiniseeritud tärklis, talk, magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enap-H 10 mg/25 mg tabletid: 5 aastat

Enap-HL 10 mg/12,5 mg tabletid: 3 aastat

Enap-HL 20 mg/12,5 mg tabletid: 5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Enap-H 10 mg/25 mg tabletid: (Al-fooliumist ja Al/polüamiid/PVC-fooliumist blisterpakend): 20, 30, 60 või 90 tabletti pakendis.

Enap-HL 10 mg/12,5mg tabletid: (Al-fooliumist ja Al/polüamiid/PVC-fooliumist blisterpakend): 20, 30, 60 või 90 tabletti pakendis.

Enap-HL 20 mg/12,5mg tabletid: (Al-fooliumist ja Al/polüamiid/PVC-fooliumist blisterpakend): 30 või 60 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Enap-H 10 mg/25 mg: 194898

Enap-HL 10 mg/12,5 mg: 194998

Enap-HL 20 mg/12,5 mg: 485505

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Enap-H ja Enap-HL 10 mg/12,5 mg tabletid: 30.04.1998/28.10.2013

Enap-HL 20 mg/12,5 mg tabletid: 26.08.2005/28.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015