

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enap, 1,25mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust (1 ampull) sisaldab toimeainena 1,25 mg enalapriilaati.
INN. *Enalaprilatum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

1 ml süstelahust (1 ampull) sisaldab 9 mg bensüülalkoholi ja 2,5 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Süstelahus on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi juhul, kui suukaudne ravi ei ole võimalik.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Tavaline soovitatav annus arteriaalse hüpertensiooni ja hüpertensiivse kriisi korral on 1,25 mg enalapriilaati (1 ampull) iga 6 tunni järel. Tavaliselt kestab enalapriilaatravi 48 tundi. Seejärel tuleks patsient üle viia suukaudsele ravile enalapriili tablettidega.

Hüpertensiooniga patsientidel, kes viiakse suukaudselt enalapriilravilt üle ravile süstitava enalapriilaadiga, on annuseks 1,25 mg (1 ampull) iga 6 tunni järel. Intravenoosselt ravilt suukaudsele ravile üle minnes on enalapriili soovitatavaks algannuseks 5 mg üks kord ööpäevas, millele järgneb vajadusel annuse täpsem kohandamine.

Enalapriilaadi annused kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel sõltuvad nende kreatiniini kliirensi väärtusest.

Eakad

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

Neerukahjustusega patsiendid

Patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on üle 0,5 ml/s (kreatiniinisaldus seerumis kuni 265 µmol/l) manustatakse enalapriilaati tavalises annuses – 1,25 mg (1 ml) iga 6 tunni järel. Patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on alla 0,5 ml/s (kreatiniini sisaldus seerumis üle 265 µmol/l), manustatakse enalapriilaati algannuses 0,625 mg (0,5 ml). Kui ühe tunni möödudes on kliiniline toime ebapiisav, võib korrata 0,625 mg (0,5 ml) annuse manustamist. Järgnevate annuste suurus on 1,25 mg (1 ml) iga

6 tunni järel.

Minnes üle intravenoosselt ravilt suukaudsele ravile, on patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on üle 0,5 ml/s (kreatiniini kontsentratsioon seerumis kuni 265 µmol/l) enalapriili tablettide soovitatavaks algannuseks 5 mg üks kord ööpäevas ning nendel patsientidel, kellel on kreatiniini kliirens alla 0,5 ml/s (kreatiniinisaldus seerumis üle 265 µmol/l) 2,5 mg üks kord ööpäevas.

Hemodialüüsipatsientidel on soovitatavaks annuseks 0,625 mg (0,5 ml) enalapriilaati iga 6 tunni järel. Diureetikumravigil patsientidele on soovitatav algannus 0,625 mg enalapriilaati (0,5 ml). Kui ühe tunni möödudes on kliiniline toime ebapiisav, võib korrata 0,625 mg (0,5 ml) annuse manustamist.

Järgnevate annuste suurus on 1,25 mg (1 ml) 6-tunniste intervallide järel. Minnes üle suukaudsele ravile patsientidel, kellel piisava kliinilise toime andis enalapriilaadi annustamisskeem 0,625 mg iga 6 tunni järel, on neil enalapriili soovitatavaks annuseks 2,5 mg üks kord ööpäevas.

Hemodialüüsipatsiendid

Hemodialüüsipatsientidel on soovitatavaks annuseks 0,625 mg (0,5 ml) enalapriilaati iga 6 tunni järel.

Lapsed

Enap süstelahuse ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18- aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Enalapriilaati tuleb manustada aeglase intravenoosse süstena, mis kestab vähemalt 5 minutit. Süstelahuse võib lahjendada ka 50 ml sobivas infusioonilahuses (5% glükoos, füsioloogiline naatriumkloriidi lahus, 5% glükoos füsioloogilises naatriumkloriidi lahuses, 5% glükoos Ringer-laktaadis).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Varasema AKE inhibiitorite manustamisega seoses tekkinud angioödeem.
- Pärilik angioödeem või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Enap süstelahuse 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).
- Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Enap'iga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sümptomaatiline hüpotensioon

Tüsistumata hüpertensiooniga haigetel esineb sümptomaatilist hüpotensiooni harva. Hüpertensiooniga haigetel, kes saavad raviks Enap süstelahust, võib hüpotensioon tõenäoliselt tekkida tsirkuleeriva plasma hulga vähenemise foonil, st diureetilise ravi toimel, soolapiirangutega dieedi toimel, dialüüsravigil, aga ka diarröa või oksendamise korral (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümptomaatilist hüpotensiooni on täheldatud südamepuudulikkusega haigetel, kaasneva neerupuudulikkusega või ilma. Sagedamini võib see esineda südamepuudulikkuse raskemate vormidega haigetel, kelle ravis kasutatakse suurtes annustes lingudiureetikume, kellel esinevad hüponatreemia või neerufunktsiooni häired. Neil patsientidel tuleb ravi alustada arstliku järelevalve all ning nad tuleb alati jälgimisele jätta ka Enap süstelahuse ja/või diureetikumi annuse korrigeerimise ajaks. Samuti tuleb jälgida südame isheemiatõve ja ajuveresoonkonna haigustega patsiente, kellel võib tugev vererõhu langus lõppeda müokardiinfarkti või ajuinsuldiga.

Hüpotensioon ja selle põhjustatud rasked tagajärjed on haruldased ja mööduvad. Seda saab vältida, lõpetades diureetikumide kasutamise ja kui võimalik, siis enne ravi alustamist Enap'iga olla madala soolasisaldusega dieedil. Teistel mainitud tingimustel või kui ravi diureetikumidega ei ole võimalik

katkestada, on soovitatav alustada ravi poolega tavalisest enalapriilaadi annusest (½ ampulli).

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamama madala peaalusega asemele. Vajadusel tuleb vereplasma mahtu korrigeerida 0,9% naatriumkloriidi lahuse infusiooniga. Hüpotensioon ja selle tõsisemad tagajärjed on harvad ja loomult ajutised. Mõõduv hüpotensioon ei ole vastunäidustuseks edasisele enalapriilaat-ravile. Sellega ei kaasne tavaliselt probleeme, kui eelnevalt on vererõhku tõstetud veremahu suurendamise teel.

Mõnel südamepuudulikkusega patsiendil, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib Enap süstelahuse toimele vererõhk veelgi langeda. Selline vastus ravimile on prognoositav ja ei ole tavaliselt ravi lõpetamise näidustuseks. Hüpotensiooni sümptomite ilmnemisel võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine ja/või diureetikumi ja/või Enap süstelahuse 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 järelevalve 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.

Neerufunktsiooni häired

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

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 uurea ja kreatiniinisalduse suurenemist. Vajalikuks võib osutada enalapriili annuste vähendamine ja/või diureetikumi manustamise lõpetamine. Selline situatsioon viitab neeruarteri stenoosi võimalusele (vt lõik 4.4).

Renovaskulaarne stenoos

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 järelevalve all, kasutades madalaid annuseid, tõstes ravimi annust ettevaatlikult ja jälgides samaaegselt neerufunktsiooni.

Neerusiirdamine

Hiljuti siirdatud neeruga patsientide puhul Enap süstelahuse kasutamise kogemused puuduvad. Seetõttu ei ole ravi Enap süstelahusega soovitatav.

Maksakahjustus

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

Neutropeenia/agranulotsütoos

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

Ülitundlikkus/angioneurootiline turse

AKE inhibiitorite, sh Enap'i süstelahuse kasutamisel on esinenud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilist turset. Turse võib tekkida kogu ravi vältel. Sellistel juhtudel tuleb Enap süstelahuse manustamine viivitamatult lõpetada ja tagada haige pidev järelevalve kuni sümptomite täieliku kadumiseni. Isegi kui turse haarab ainult keele, ilma respiratoorse distressita, võib haige vajada pikemaajalist jälgimist, sest ravi antihistamiinikumide ja kortikosteroididega ei pruugi olla piisav.

Angioödeemiga seotud kõri- või 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 naha alla adrenaliini 1:1000 lahust (0,3 ml...0,5 ml) ja/või hoida hingamisteed vabad.

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).

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast enalapriili annust. Ravi enalapriiliga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib suurendada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos hingamishäirega või ilma) riski (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

Anafülaktilised 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.

Anafülaktilised 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 igat 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.

Hüpopglükeemia

Suukaudseid diabeediravimeid manustavaid või insuliinravi saavaid diabeediga patsiente, kes alustavad AKE inhibiitori kasutamist, tuleb õpetada ennast hoolikalt jälgima hüpopglükeemia suhtes, eriti kombineeritud ravi esimestel kuudel (Vt lõik 4.5)

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 angiotensiin II tekke reniini kompensatoorse vabanemise järgselt. Kui hüpotensiooni tekke põhjuseks on eeltoodud mehhanism, saab seda korrigeerida veremahu suurendamisega.

Hüperkaleemia

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime oluline. Hüperkaleemia riskifaktorid on neerupuudulikkus, hüpoaldosteronism, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70 eluaasta), diabeet, kaasuvad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge kardiaalne dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandite ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate samaaegne kasutamine või selliste ravimite manustamine, mis võivad suurendada kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin, trimetoprim või ko-trimoksaasool ehk trimetoprim/sulfametoksaasool ja eriti aldosterooni antagonistid või angiotensiini retseptorite blokaatorid). Kaaliumilisandite, kaaliumi säästvate 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. AKE inhibiitoreid kasutavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja enalapriili samaaegne manustamine ei ole üldiselt soovitatav (vt lõik 4.5). AKE inhibiitori ja angiotensiini retseptori blokaatori samaaegne manustamine AKE inhibiitori kombineerimine angiotensiin II retseptori antagonistiga peab piirduma individuaalselt määratletud juhtudega koos neerufunktsiooni, vere kaaliumisisalduse ja vererõhu hoolika jälgimisega (vt lõik 4.5).

Lapsed

Enalapriili ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel piisavalt uuritud.

Rasedus

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).

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.

Enap sisaldab bensüülalkoholi ja naatriumi.

See ravim sisaldab 9 mg bensüülalkoholi ühes ampullis. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Suuri koguseid tuleb kasutada ettevaatusega ja ainult vajadusel, eriti maksa- ja neerukahjustuse korral kumuleerumise ja toksilisuse (metaboolne atsidoos) riski tõttu.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes ampullis, see tähendab on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kaaliumit säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel enalapriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid) ning kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine võib põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka enalapriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Seetõttu ei ole enalapriili kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui nende ravimite samaaegne kasutamine on näidustatud, tuleb seda teha ettevaatusega ja seerumi kaaliumisisaldust sageli kontrollides (vt lõik 4.4).

Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

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

Teised antihüpertensiivsed ravimid

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

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 pöörduvat liitiumi sisalduse tõusu seerumis ja toksiliste toimete sagenemist. Tiasiid-diureetikumide samaaegne kasutamine võib liitiumi taset veelgi tõsta ja suurendada riski liitiumi toksiliste nähtude tekkeks. Enalapriili manustamine koos liitiumiga ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon osutub aga vajalikuks, tuleb hoolikalt jälgida liitiumi taset seerumis (vt lõik 4.4).

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid/narkootilised ained

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

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd)

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd), kaasa arvatud selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid, võivad vähendada diureetikumide ja antihüpertensiivsete ravimite toimet. Seetõttu võib diureetikumide või angiotensiin II retseptori antagonistide ja AKE inhibiitorite

antihüpertensiivne toime MSPVAde, kaasa arvatud selektiivsed COX-2 inhibiitorid, mõjul nõrgeneda. MSPVAde (kaasa arvatud COX-2 inhibiitorid) ja angiotensiin II retseptori antagonistide või AKE inhibiitorite koosmanustamisel avaldub kaaliumitaset tõstev toime ning see võib põhjustada neerufunktsiooni häire süvenemist. Need toimed on tavaliselt mööduvad. Harvadel juhtudel võib tekkida äge neerupuudulikkus, seda eelkõige neerufunktsiooni häirega patsientidel (näiteks vanuritel või vähenenud vedelikumahuga, sh diureetilist ravi saavatel patsientidel). Seetõttu tuleb seda kombinatsiooni neerufunktsiooni häirega patsientidele manustada ettevaatusega. 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).

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet vähendada.

Sakubitriil/valsartaan

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ratsekadotriil, mTORi (imetajate rapamütsiini märklaua) inhibiitorid ja vildagliptiin

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotriili, mTORi inhibiitori (nt temsiroliimus, siroliimus, everoliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4).

Ko-trimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksaasool)

Samaaegselt ko-trimoksaasooli (trimetoprim/sulfametoksaasool) saavatel patsientidel on suurem risk hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).

Diabeediravimid

Epidemioloogiliste uuringute põhjal võib AKE inhibiitorite ja diabeedivastaste ravimite (insuliin, peroraalsed hüpopglükeemilised ravimid) koos manustamine põhjustada veresuhkrut alandava toime tugevnemist ja ohtu hüpopglükeemia tekkeks. Tõenäosus sellise koostoime tekkeks oli suurem kombineeritud ravi kasutamise esimestel nädalatel ja neerupuudulikkusega patsientidel. (vt lõigud 4.4 ja 4.8.)

Alkohol

Alkohol tugevdab AKE inhibiitorite hüpotensiivset toimet.

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütilised ravimid ja beeta-blokaatorid

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

Tsüklosporiin

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hepariin

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE inhibiitoreid ei soovitata kasutada raseduse esimese trimestri jooksul (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri jooksul (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei näita teratogeensuse riski pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril; siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist.

Välja arvatud juhul, kui AKE inhibiitorravi jätkamist peetakse vältimatuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia mõne muu antihüpertensiivse ravimi kasutamisele, millel on tõestatud ohutusprofiil raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

Ravi AKE inhibiitoritega raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdramnion, aeglustunud kolju luustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). 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 inhibiitoritega on toimunud raseduse teisel trimestril, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Lapsi, kelle emad on võtnud AKE inhibiitoreid, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

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

Puuduvad tõendid Enap süstelahuse mõju kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Autojuhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvestada, et aeg-ajalt võib enalapriili kasutamisel tekkida peeringlus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

- 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)

Kõrvaltoimete tabel

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			aneemia (sh aplastiline ja hemolüütiline)	neutropeenia, hemoglobiini vähenemine, hematokriti langus, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, luuüdi depressioon, pantsütopeenia, lümfadenopaatia,		

				autoimmuun- haigused		
<i>Endokriin- süsteemi häired</i>						anti- diureetilise hormooni ebakohase sekretsiooni sündroom (SIADH).
<i>Ainevahetus- ja toitumis- häired</i>			hüpoglükeemia (vt lõik 4.4)			
<i>Psühhiaatri- lised häired</i>		depressioon	segasus, närvilisus, insomnia	ebaharilikud unenäod, unehäired		
<i>Närvisüsteemi häired</i>	pearinglus	peavalu, sünkoop, maitsetund- likkuse häired	somnolentsus, paresteesia, vertiigo.			
<i>Silma kahjustused</i>	ähmane nägemine					
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>			tinnitus			
<i>Südame häired</i>		valu rindkeres, rütmihäired, stenokardia, tahhükardia	südame- pekslemine, müokardi- infarkt või insult, kõrge riskiga haigetel on võimalik sekundaarne teke süveneva hüpotensiooni tõttu (vt lõik 4.4).			
<i>Vaskulaarsed häired</i>		hüpotensioon (sh ortostaatiline hüpotensioon), sünkoop	õhetus, ortostaatiline hüpotensioon	Raynaud' fenomen		
<i>Respiratoor- sed, rindkere ja medias- tiinumi häired</i>	köha	düspnoe	rinorröa, kurgu valu, hääle kähedus, bronhospasm/ astma	kopsuinfiltraadid, riniit, allergiline alveoliit/ eosinofiilne pneumoonia		
<i>Seedetrakti häired</i>	iiveldus	Kõhulahtisus, köhuvalu, maitse- tundlikkuse häire	soolesulgus, kõhunäärme- põletik, oksendamine, düspepsia, kõhukinnisus, anoreksia, maoärritus, suukuivus,	stomatiit/ aftoosne haavandumine, glossiit	Soole angio- ödeem	

			maohaavand			
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				maksapuudulikkus, hepatiit – hepatotsellulaarne või kolestaatiline, hepatiit sh nekroos, kolestaas (sh nahakollasus)		
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		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		
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			lihaskrambid			
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			neeru talitlushäire, neerupuudulikkus, valkkusesus	kusevähesus		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinmanäärme häired</i>			impotentsus	günekomastia		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	asteenia	väsimus	halb enesetunne, palavik			
<i>Uuringud</i>		hüperkaleemia, kreatiini tõus seerumis	uurea tõus seerumis, hüponatreemia	maksaensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiini tõus seerumis		

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

Sümptomid

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.

Ravi

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient asetada lamavasse asendisse ja paigutada pea alla madal padi. Tavaliseks ravivõtteks on 0,9% naatriumkloriidi lahuse intravenoosne infusioon. Võimalusel võib kaaluda angiotensiin II infusiooni ja/või katehoolamiinide intravenoosset manustamist. 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 kreatiniini kontsentratsioone vereseerumis.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Enalapriilaat on parenteraalselt manustatav hüpertensioonivastane ravim, mis kuulub angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite ravimrühma.

Farmakodünaamilised toimed

Enalapriilaadi intravenoosel manustamisel väikestes annustes pärsib ravim kiiresti angiotensiini konverteeriva ensüümi toime. AKE inhibeerimise tulemusel toimub veresoonte laienemine ja seeläbi perifeerse vastupanu alanemine, süstoolse ja diastoolse vererõhu ning kopsuarteri keskmise rõhu alanemine, koronaaride verevoolu ajutine tõus, südame indeksi ja väljutusmahu suurenemine (samaaegselt löögisagedus ei suurene või suureneb veidi) ning verevoolu jätkumine elutähtsatesse organitesse.

Kliiniline toime on äratuntav 15 minutit peale enalapriilaadi intravenoosset manustamist. Maksimaalne hüpotensiivne toime ilmneb 4 tunniga, toime kestab umbes 6 tundi. Järgneval süstimisel kumulatiivseid efekte hemodünaamikale ega neurohormonaalsele talitlusele ei esine.

Ravimi toime on võrdväärne mõlemal sugupoolel ja igasuguses vanuses. Sarnaselt teistele AKE inhibiitoritele on ka enalapriilaat monoterapiiana efektiivne umbes 60% patsientidest. Koos soolavaese dieedi ja/või diureetikumidega tõuseb efektiivsus umbes 90%-ni.

Ravim ei mõjuta glükoosi, lipoproteiinide, kusihappe ega kolesterooli ainevahetust. Ravimit võib manustada ka patsientidele, kellel lisaks hüpertensioonile esinevad diabeet või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, stenokardia või südame paispuudulikkus.

Kuna ravim elimineerub neerude kaudu, tuleb neerupuudulikkusega patsientidel annuseid korrigeerida.

Loomkatsed ja kliinilised uurigud inimestel on näidanud, et enalapriilil ja enalapriilaadil on südamepuudulikkuse ja müokardiinfarktist tingitud vasaku vatsakese kahjustusega patsientidele kasulik toime.

Enalapriilaatravi järel lähevad patsiendid üldiselt üle enalapriilravile, seetõttu võib eeldada ravimi head talutavust, vererõhu pikaajalist kontrolli all hoidmist, neerufunktsiooni paranemist ja patsientide elukvaliteedi paranemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reniin-angiotensiin-aldosteroonüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) uuriti kombinatsioonravi ACE-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 ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-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 ACE-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 tõsisest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub enalapriilaat halvasti ja on praktiliselt inaktiivne, seetõttu manustatakse seda ainult veenisiseselt.

Jaotumine

Enalapriilaat jaotub süstimise järel hästi peaaegu kõigisse organismi kudedesse. Ta on plasmast detekteeritav veel kuni 96 tundi pärast süstimist. Jaotumise poolväärtusaeg on 4 tundi, maksimaalne kontsentratsioon kujuneb vereplasmas 3...5 tunniga.

Seondumises angiotensiini konverteeriva ensüümiga esineb kaks faasi. Väikeste kontsentratsioonide korral (alla 8 ng/ml) seondub enalapriilaat suure afiinsuse ja väikese mahtuvusega seondumiskohtadele, kõige tõenäolisemalt tsirkuleeriva angiotensiini konverteeriva ensüümiga. Kõrgete plasmakontsentratsioonide korral seondub enalapriilaat madala afiinsuse ja suure mahtuvusega seondumiskohtadele, kõige tõenäolisemalt kudedes leiduva angiotensiini konverteeriva ensüümiga. Loomkatsed ja inimestelt saadud kliinilised andmed näitavad, et angiotensiini konverteeriva ensüümiga seondunud enalapriilaadi kogus on alati ühesugune ja ei sõltu annusest. Suuremate annuste kasutamisel pikeneb küll angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibeerimise kestus, kuid mitte inhibeerimise intensiivsus.

Umbes 60% enalapriilaadist seondub vereplasma valkudega.

Madalas kontsentratsioonis (10 ng/ml) inhibeerib enalapriilaat efektiivselt angiotensiin II formeerumist. Pikaajalisel kasutamisel on järgnevad enalapriilaadi annused eelnevaist pisut väiksema efektiivsusega. Kõige tõenäolisemalt on selle nähtuse põhjuseks angiotensiini konverteeriva ensüümi induktsioon, mitte tahhüfülaksia.

Enalapriilaat on eriti afiinne neerukoe suhtes ja ta ei läbi hematoentsefaalbarjääri.

Enalapriilaat läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima.

Biotransformatsioon

Ei metaboliseeru.

Eritumine

Eliminatsiooni peamine tee on renaalne, koosnedes nii glomerulaarfiltratsioonist kui ka tubulaarsekretsioonist. Eliminatsioon on mitmefaasiline, see on seletatav enalapriilaadi tugeva seondumisega seerumi angiotensiini konverteeriva ensüümiga. Enalapriilaadi renaalne kliirens on 8,1...9,5 l/t. Eliminatsiooni algfaasis on poolväärtusaeg umbes 11 tundi ja terminaalfaasis umbes 35 tundi.

Neerukahjustus

Eelneva neerukahjustusega patsientidel on enalapriilaadi eliminatsioon aeglustunud ning seetõttu tuleb annuseid kohandada täpselt vastavalt neerufunktsioonile (vt *Annustamine ja manustamisviis*).

Enalapriilaadi on võimalik vereringest eemaldada hemodialüüsi abil. Mõningate kirjandusandmete põhjal on hemodialüüsil enalapriilaadi plasma kliirens 39 ml/min, teistel andmetel 62 ml/min.

Teised eripopulatsioonid

Maksakahjustuse ja südame paispuudulikkusega patsientidel võivad enalapriili biotransformatsioon ja farmakokineetika häiritud olla. Need haigused ei oma aga mõju enalapriilaadi farmakodünaamikale ja farmakokineetikale.

Eakad

Mõningate uuringute andmetel on eakatel patsientidel enalapriilaadi renaalne kliirens väiksem ning on vastavuses kreatiniini kliirensiga. Tundlikkus AKE inhibiitorite sh. enalapriilaadi suhtes on võrdväärne kõigis vanusrühmades.

Loomkatsed ja uuringud inimestel viitavad võimalusel, et enalapriilaadi farmakokineetikat mõjutab tõenäoliselt ka ööpäevane rütm.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Erinevatel katseloomaliikidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes on näidatud, et nii enalapriilmaleaat kui enalapriilaat on ühekordse manustamise järgselt madala toksilisusega. Enalapriilmaleaadi DL_{50} väärtus närilistel (hiirtel ja rottidel) oli suukaudsel manustamisel üle 2 g/kg kohta (või pisut alla selle väärtuse). Koertel oli letaalne annus 250 mg/kg (isastel) ja 125 mg/kg (emastel). DL_{50} väärtus närilistel intraperitoneaalse manustamise järgselt oli vahemikus 300...600 mg/kg, subkutaanse manustamise järgselt üle 1 g/kg ja intravenoosse manustamise järgselt ligi 900 mg/kg. Intraperitoneaalsel ja intravenoosel manustamisel oli enalapriilaat hiirtel mittetoksiline – DL_{50} väärtus oli >7 g/kg. DL_{50} väärtust rottidel intraperitoneaalse ja intravenoosse manustamise järgselt ei ole määratud (>600 mg/kg).

Korduva toksilisuse uuringutes osutus enalapriilmaleaadi madala toksilisusega aineks, kuid suurte annuste pikaajaline kasutamine võib põhjustada neerufunktsiooni ja –morfoloogia muutuseid. KRKA toodetava Enapi korduval intravenoosel ja intramuskulaarsel süstimisel ei avaldunud süsteemseid toksilisi toimeid. Siiski esines Enap süstelahuse rühmas veidi rohkem paikseid kahjustusi (veresoonte ja lihaste vigastusi) kui kontrollrühmas.

Reproduktiivsusuuringutes teratogeenset toimet ei ilmnunud, kuid katseloomadel esines fetotoksilisi toimeid.

Enalapriilmaleaat ja enalapriilaat ei indutseerinud *in vivo* ega *in vitro* testides mutageensust.

Kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol
Naatriumkloriid
Naatriumhüdrokksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

0,1 mg/ml amfoteritsiin B ja 1,25 mg/ml enalapriilaadi segamisel 5%-ses dekstroosi vesilahuses moodustus lahuse säilitamisel temperatuuril 21 °C 4 tunni jooksul lahuses kihiline hõljuv hägu. Täheldatud on ka kohest kristallilise sademe teket. See tekkis 4 tunni jooksul 1,25 mg/ml enalapriilaadi ja 1 mg/ml fenütoiini segamisel 0,9% naatriumkloriidi lahuses.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml ampullid, 5 tk pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

169297

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9.05.1997

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2019