

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.

INN. *Enalaprilum, hydrochlorothiazidum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

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

Täiskasvanud

Essentsiaalne hüpertensioon

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.

Neerukahjustus

Patsientidel, kelle kreatiini kliirens on üle 0,5 ml/s või vereseerumi kreatiini 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 abiainetes suhtes.

Anamneesis angioödeem seoses AKE inhibiitori varasema kasutamisega.

Pärilik või idiopaatiline angioödeem.

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

Anuuria.

Raske maksapuudulikkus.

Neeruarteri stenoos.

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).

Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Enap-H või Enap HL'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

Enalapriilmaleaat – hüdroklorotiasiid

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 äge neerupuudulikkus) 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.

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 ajuveresoonkonna haigus, sest liigne vererõhu langetamine võib viia müokardiinfarkti või ajuinsuldini. Patsientidel, kellel on hüpertensioon ja südamepuudulikkus, millega võib, aga ei pruugi kaasned ajuinsuldilikkus, on täheldatud sümptomaatilist hüpotensiooni. Sagedamini võib see esineda südamepuudulikkuse raskemate vormidega haigetel, kellel kasutatakse suurtes annustes lingudiureetikume, kellel esinevad hüponatreemia või neerutalitluse häired. Neil patsientidel tuleb ravi alustada arstliku järelevalve all ning neid tuleb hoolikalt jälgida Enap H 10 mg/25 mg ja/või diureetikumi annuse kohandamise ajal. Samuti tuleb jälgida südame isheemiatõve ja ajuveresoonkonna haigustega patsiente, kellel võib tugev vererõhu langus lõppeda müokardiinfarkti või ajuinsuldiga.

Hüpotensiooni korral tuleb patsient panna lamama ning vajadusel infundeerida veeni isotoonilist naatriumkloriidilahust. Mõõduv hüpotensioon ei ole vastunäidustuseks edasiste annuste manustamisel. Pärast vererõhu ja veremahu taastamist võib raviga taasalustada väiksemates annustes (võimalik ka ainult ühe toimeainega).

Mõnel südamepuudulikkusega patsiendil, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib süsteemne vererõhk Enap-H või Enap-HL'i kasutamisel veelgi langeda. See toime on ootuspärane ja ei tingi tavaliselt ravi katkestamist. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib vajalikuks osutuda diureetikumi ja/või Enap-H või Enap-HL'i annuse vähendamine ja/või katkestamine.

Neerufunktsiooni kahjustus

On täheldatud neerupuudulikkuse seost enalapriiliga, peamiselt raske südamepuudulikkuse või kaasneva neeruhaigusega patsientidel, sh neeruarteri stenoosi korral. Kiirel avastamisel ja vastava raviga on enalapriilist tingitud neerupuudulikkus tavaliselt pöörduv.

Enalapriili ja hüdroklorotiasiidi 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 urea 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 väikesaannuselise 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).

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole kindlaks tehtud.

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).

Renovaskulaarne hüpertensioon

Hüpertensioonilistel 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 anafülaktooidsetest reaktsioonidest. Neil patsientidel tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraane või mõne muu klassi hüpertensioonivastast ravimit.

Maksapuudulikkus

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisega kaasnenum sündroom, mis algab 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

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime oluline. Hüperkaleemia riskitegurid on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (>70 aasta), suhkurtõbi; samaaegsetest tüsistustest eeskätt dehüdratsioon, äge südamepuudulikkus, metaboolne atsidoos ja kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandite ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate samaaegne kasutamine või teiste ravimite kasutamine, mis

suurendavad kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin, trimetoprim või ko-trimoksaasool ehk trimetoprim/sulfametoksaasool ja eriti aldosteroonid antagonistid või angiotensiini retseptorite blokaatorid). Kaaliumilisandite, 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. AKE inhibiitoreid kasutataval patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

Hüpoplükeemia

Kui diabeediga patsientidel, kes saavad raviks suukaudseid diabeedivastaseid ravimeid või insuliini, alustatakse ravi AKE inhibiitoriga, tuleb neile öelda, et nad jälgiksid ennast hoolikalt hüpoplükeemia 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 kasutataval 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).

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.

Anafülaktoidsed reaktsioonid mesilasmürgi vastu desensibiliseerimise ajal

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

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL afereesi ajal

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

Köha

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

Kirurgia/anesteesia

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

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.

Hüdroklorotasiid

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Enap-H^d või Enap-HLⁱ ei tohi manustada neerupuudulikkusega patsientidele (kreatiniini kliirens ≤ 80 ml/min), enne kui üksikkomponentide tiitrimisel on selgunud, et vajatakse selles kombinatsioonravimi tabletis olevaid annuseid.

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 hüdroklorotasiidil puudub kliiniliselt märkimisväärne toime glükoosile, kolesteroolile, triglütseriididele, naatriumile, magneesiumile või kaaliumile.

Tiasiidravi võib teatud patsientidel soodustada hüperurikeemia ja/või podagra teket. Toime hüperurikeemiale on ilmselt annusest sõltuv. Samas võib enalapriil suurendada kusihappe sisaldust uriinis ning seega leevendada hüdroklorotasiidi 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 hüperkaltsemia võib osutada latentsele hüperparatüreoidismile. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada kõrvalkilpnäärme funktsiooni testide teostamise ajaks.

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

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.

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati suureneva kumulatiivse kokkupuute korral hüdroklorotiasiidiga mitte-melanoomse nahavähi (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitava neil regulaarselt kontrollida nahka uute kahjustuste suhtes ja kõikidest kahtlastest nahakahjustustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral asjakohaseid kaitsevahendeid. Kahtlaseid nahakahjustusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Silma soonkesta efusioon, äge müopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tavaliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutada, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia.

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit

kasutada.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpertensiooni, 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 kontsentratsiooni 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, kaasa arvatud selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d), kaasa arvatud selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid võivad vähendada diureetikumide ja teiste hüpertensioonivastaste ravimite toimet. Seega võib angiotensiin II retseptori antagonistide, AKE inhibiitorite või diureetikumide hüpertensioonivastane toime olla nõrgestatud MSPVA-de, kaasa arvatud COX-2 inhibiitorite, tõttu. MSPVA-de (sh COX-2 inhibiitorid) ja angiotensiin II retseptori antagonistide või AKE inhibiitorite koosmanustamine avaldab 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). Seetõttu tuleb vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel sellist kombinatsiooni manustada ettevaatusega.

Enalapriilmaleaat

Kaaliumi 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, triamtereen või amiloriid), kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine võib põhjustada seerumi kaaliumisisalduse olulist suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka enalapriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksaasool), 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 ning seerumi kaaliumisisaldust sageli kontrollides (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).

Sakubitriil/valsartaan

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

Ratsekadotriil, mTOR'i (imetajate rapamütsiini märklaua) inhibiitorid (nt temsiroliimus, siroliimus, everoliimus) 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-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool)

Ko-trimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) samaaegselt võtvatel patsientidel on suurem oht hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet (vt lõik 4.5).

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 lõigud 4.4 ja 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 öhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

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.

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 lõigud 4.4 ja 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.

Digitaalsglükosiidid

Hüpokaleemia võib sensibiliseerida või suurendada südame vastust digitaalse 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 (vt lõik 4.5).

Tsütostaatikumid (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

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

Lapsed

Koostoime uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE inhibiitorid

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, oligohüdratsioon, koljuluude luustumise peetus) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Emal on esinenud oligohüdratsiooni, eeldatavasti loote neerufunktsiooni nõrgenemise tõttu, ning see võib põhjustada jäsemete kontraktuure, näo-kolju väärarendeid ja kopsude hüpoplastilist arengut. Kui kokkupuude AKE inhibiitoriga on ilmnunud 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 vastündinul 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 soodsa 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

Enalapriil/hüdroklorotiasiid on tavaliselt hästi talutav. Kliinilistes uuringutes tekkinud kõrvaltoimed on olnud tavaliselt kerged ja mööduvad ning ravi katkestamine ei ole suuremal osal juhtudest olnud vajalik.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest on teatatud enalapriili/hüdroklorotiasiidiga kliiniliste uuringute käigus, olid peavalu ja köha.

Kõrvaltoimed, millest on teatatud enalapriili/hüdroklorotiasiidi, ainult enalapriili või ainult hüdroklorotiasiidi manustamisel, kas kliiniliste uuringute või turuletulekujärgse kogemuse jooksul, on määratletud järgmiste esinemissagedustega:

- 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sh tsüstid ja polüübid):

teadmata: mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

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

teadmata: silma soonkesta efusioon

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 angioödem

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 ödem: 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, artralgiartriit, positiivne ANA, kiirenenud ESR, eosinofiilia ja leukotsütoos. Võivad esineda lööve, valgustundlikkus või teised dermatoloogilised nähud.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:

sage: lihaskrambid†
aeg-ajalt: liigesevalu**

Neerude ja kuseteede häired:

aeg-ajalt: neerufunktsiooni kahjustus, neerupuudulikkus, proteiinuuria
harv: oliguuria, interstitsiaalne nefriit

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

aeg-ajalt: impotentsus
harv: günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

väga sage: astenia
sage: valu rinnus, väsimus
aeg-ajalt: halb enesetunne, palavik

Uuringud:

sage: hüperkaleemia, kreatiniini taseme tõus seerumis
aeg-ajalt: vere urea sisalduse suurenemine, hüponatreemia
harv: maksaensüümide aktiivsuse tõus, seerumi bilirubiini tõus

*Kliinilistes uuringutes olid esinemissagedused platseeborühmas võrreldavad aktiivse ravi kontrollrühmas täheldatuga.

**Täheldatud ainult 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.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada 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. Soovitatavate meetmete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine, aktiivsöe 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 digitaalsepreparaate, 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.

Enalapriilmaleaat

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.

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 tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Hüdroklorotiasiid

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 lingüdiureetikumidega.

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

Diurees vallandub tavaliselt 2 tundi pärast hüdroklorotiasiidi 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 järgselt. 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.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontrollisikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus $\geq 50\ 000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontrollisikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~25 000 mg) šansside

suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

Enalapriilmaleaat/hüdroklorotiasiid

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 hüdroklorotiasiidi toimele perifeerne vaskulaarne resistentsus ning saavutab taseme, mis jääb allapoole ravieelset taset.

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi aktivatsiooni tagajärjel toimuvad muutused plasma elektrolüütide, kusihaape, glükoosi ja lipiidide metabolismis, mis neutraliseerivad samuti osaliselt antihüpertensiivse ravi efekti. Kuigi tiasiidid alandavad tõhusalt vererõhku, ei vähenda nad südames ja veresoonkonnas 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 hüdroklorotiasiidi 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 tundlikus isheemilisele kahjustusele ning langeb ohtlike ventrikulaarsete 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, hüповolemia ja seerumi kõrgeenenud 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 veresoonkonna struktuurset muutuseid 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

Imendumine

Suu kaudu manustatud enalapriilmaleaat imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon seerumis saavutatakse ühe tunni möödudes. Uriini analüüsid näitavad, et suukaudsest enalapriilmaleaadist imendub ligikaudu 60% enalapriili. Imendumise järgselt metaboliseerub enalapriil kiiresti ja suurel määral maksas aktiivseks metaboliidiks – enalapriilaadiks, mis on tugevatoimeline angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor. Enalapriilaadi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 3...4 tundi pärast suukaudset manustamist. Põhikomponendid uriinis on enalapriilaat (umbes 40% annusest) ning muutumatul kujul enalapriil. Puuduvad muud andmed enalapriili olulise metaboliseerumise kohta, v.a enalapriilaadiks muundumine. Enalapriilaadi seerumikontsentratsiooni profiilile on iseloomulik pikenenud lõppfaas, mis on tõenäoliselt seostatav AKE-le seondumisega. Normaalse neerutalitlusega isikutel saavutati enalapriilaadi seerumikontsentratsioonide püsiseisund neljandaks

enalapriilmaleaadi manustamise päevaks. Suukaudse enalapriili imendumist ei mõjuta toidu olemasolu seedetraktis. Enalapriili imendumise ja hüdrolüüsi ulatus on soovitatud raviannuste piires sarnane.

Jaotumine

Uuringud koertel näitavad, et enalapriil läbib hematoentsefaalbarjääri halvasti, kui üldse; enalapriilaat ei tungi aju. Enalapriil läbib platsentaarbarjääri. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri.

Biotransformatsioon

Puuduvad muud andmed enalapriili olulise metaboliseerumise kohta, v.a enalapriilaadiks muundumine. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiiresti neerude kaudu.

Eritumine

Enalapriil eritub peamiselt neerude kaudu. Põhikomponendid uriinis on enalapriilaat (umbes 40% annusest) ning muutumatul kujul enalapriil. Enalapriili korduval manustamisel on enalapriilaadi metaboolne poolväärtusaeg 11 tundi. Hüdroklorotiasiidi plasmakontsentratsiooni jälgimisel vähemalt 24 tunni jooksul täheldati plasma poolväärtusaja kõikumist 5,6 ja 14,8 tunni vahel. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiiresti neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudselt manustatud annusest eritub muutumatul kujul 24 tunni jooksul.

Neerukahjustus

Enalapriilaati on vereringest võimalik elimineerida hemodialüüsi teel.

Imetamine

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

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

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline suhe

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes hiirtel ja rottidel ilmnis, 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 ravimikombinatsiooni pikaajalise kasutamise tulemuseks olid neerufunktsiooni muutused ning seedetrakti morfoloogilised kahjustused.

Enalapriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga klassikalisi reproduktiivsusuuringuid rottidel ja küülikutel teostatud ei ole. Üksikkomponentidega 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

laktoosmonohüdraat
kinoliinkollane värvaine (E104)
maisitärklis
eelželatiniseeritud tärklis
talk
naatriumvesinikkarbonaat
magneesiumstearaat

Enap-HL 10mg/12,5mg tabletid

laktoosmonohüdraat
maisitärklis
eelželatiniseeritud tärklis
talk
naatriumvesinikkarbonaat
magneesiumstearaat

Enap-HL 20mg/12,5mg tabletid

laktoosmonohüdraat
maisitärklis
naatriumvesinikkarbonaat
eelželatiniseeritud tärklis
talk
magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enap-H 10 mg/25 mg tabletid, Enap-HL 20 mg/12,5 mg tabletid: 5 aastat
Enap-HL 10 mg/12,5 mg tabletid: 3 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

Slovenia

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

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

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

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2020