

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enalapril Vitabalans, 5 mg tabletid
Enalapril Vitabalans, 10 mg tabletid
Enalapril Vitabalans, 20 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 5 mg, 10 mg või 20 mg enalapriilmaleaati.
INN. *Enalaprilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Enalapril Vitabalans, 5 mg: Tabletid on valged, ümarad ja lamedad, mille ühel küljel on poolitusjoon. Diameeter on 8 mm.

Enalapril Vitabalans, 10 mg: Tabletid on punakaspruunid, ümarad ja lamedad, mille ühel küljel on poolitusjoon. Diameeter on 8 mm.

Enalapril Vitabalans, 20 mg: Tabletid on heleoranžid, ümarad ja lamedad, mille ühel küljel on poolitusjoon. Diameeter on 8 mm.

Tabletid saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

Südamepuudulikkus.

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse vältimine vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel (väljutusfraktsioon < 35%), vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annus määratakse individuaalselt, lähtudes patsiendi seisundist ja vererõhu allumisest ravile (vt lõik 4.4).

Hüpertensioon

Sõltuvalt hüpertensiooni raskusastmest ja patsiendi seisundist (vt allpool) on algannus 5 mg...20 mg (maksimaalselt). Enalapriili võetakse üks kord ööpäevas. Kerge hüpertensiooni puhul on soovitatav algannus 5 mg...10 mg ööpäevas. Tugevalt aktiveeritud reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemiga patsientidel (näiteks renovaskulaarne hüpertensioon, soolade ja/või vedelikupuudus, kardiaalne dekompensatsioon või raske hüpertensioon) võib algannuse manustamine kutsuda esile tugeva vererõhu languse. Sellistel juhtudel on soovitatavaks algannuseks 5 mg või vähem ning ravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all.

Kui eelnevalt on saadud ravi suurtes annustes diureetikumidega, võib ravi alustamine enalapriiliga põhjustada vedelikupuudust ja suurendada hüpotensiooni riski. Selliste patsientide puhul soovitatakse ravi alustada 5 mg või veel väiksema annusega. Võimaluse korral on soovitatav diureetilise ravi äräjätmine 2...3 päeva enne enalapriili manustama hakkamist. Jälgida tuleb neerufunktsiooni ja kaaliumi taset vereseerumis.

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

Südamepuudulikkus/vasaku vatsakese asümptomaatiline düsfunktsioon

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse ravis kasutatakse enalapriili täiendava ravimina diureetikumidele ja vajaduse korral digitaalile või beeta-blokaatoritele. Sümptomaatilise südamepuudulikkuse või vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooni korral on Enalapril Vitabalans'i algannus 2,5 mg. Ravi tuleb alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, et määrata kindlaks ravimi algoime vererõhule. Kui ravi algul sümptomaatilist hüpotensiooni ei teki (või pärast selle efektiivset ravimist), tuleb Enalapril Vitabalans'i annust järk-järgult suurendada kuni tavalise säilitusannuseni 20 mg, mida manustatakse kas korraga või kaheks annuseks jaotatuna, olenevalt ravimi taluvusest patsiendi poolt. Annuse tiitrimist soovitatakse läbi viia 2...4 nädala jooksul. Maksimaalne annus on 40 mg ööpäevas, mida manustatakse kaheks annuseks jaotatuna.

Soovitatav enalapriili annuste tiitrimine südamepuudulikkuse/vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga patsientidel:

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

* Neerufunktsiooni langusega või diureetikume võtvate patsientide puhul tuleb järgida ettevaatusabinõusid (vt lõik 4.4).

Enne ja pärast enalapriilravi alustamist tuleb jälgida vererõhku ja neerufunktsiooni (vt lõik 4.4), kuna on kirjeldatud hüpotensiooni ja (harvem) kaasuva neerupuudulikkuse teket. Diureetikume saavatel patsientidel tuleb võimaluse korral nende annust vähendada enne enalapriilravi alustamist. Pärast enalapriili esimese annuse manustamist ilmnev hüpotensioon on tavaliselt mööduv ega takista edasist ravi. Samuti tuleb jälgida kaaliumisisaldust seerumis ja neerufunktsiooni.

Annustamine neerupuudulikkuse korral

Enalapriili manustamise intervalle tuleb tavaliselt pikendada ja/või annust vähendada.

Kreatiiniini kliirens (CrCl) ml/min	Algannus mg ööpäevas
30 < CrCl < 80 ml/min	5...10 mg
10 < CrCl < 30 ml/min	2,5 mg
CrCl ≤ 10 ml/min	2,5 mg dialüüsipäeval*

* vt lõik 4.4 - Hemodialüüsravi saavad haiged.

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

Kasutamine eakatel

Annuste määramisel tuleb eakate patsientide puhul lähtuda neerufunktsioonist (vt lõik 4.4 – Neerufunktsiooni häired).

Lapsed

Enalapriili kliinilise kasutamise kogemused hüpertensiooniga lastel on piiratud (vt lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2). Tablette neelata oskavatele lastele määratakse annus individuaalselt, arvestades patsiendi seisundit ja vererõhu alluvust ravile. Soovitavaks algannuseks on 20...50 kg kehakaaluga patsientidele 2,5 mg ja ≥ 50 kg kehakaaluga patsientidele 5 mg. Enalapriili manustatakse üks kord ööpäevas. Annus tuleb kohandada vastavalt patsiendi vajadustele. Maksimaalne ööpäevane annus on: 20...50 kg kehakaaluga patsientidele 20 mg ≥ 50 kg kehakaaluga patsientidele 40 mg (vt lõik 4.4).

Vastavate andmete puudumise tõttu ei soovitata enalapriili kasutada vastsündinutel ja lastel, kelle glomerulaarfiltratsioon on < 30 ml/min/1,73m².

Manustamisviis

Manustamisviis: suukaudne.

Toit ei mõjuta enalapriili imendumist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste AKE-inhibiitorite suhtes.
- Varasema AKE-inhibiitorite manustamisega seoses tekkinud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi enalapriiliga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Enalapril Vitabalans'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sümptomaatiline hüpotensioon

Tüsistumata hüpertensiooniga haigetel esineb sümptomaatilist hüpotensiooni harva. Hüpertensiooniga haigetel, kes saavad raviks enalapriili, võib hüpotensioon tõenäoliselt tekkida tsirkuleeriva plasma hulga vähenemise foonil, st diureetilise ravi toimetel, soolapiirangutega dieedi toimetel, dialüüsravil, 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 raviks 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 enalapriili ja/või diureetikumi annuse korrigeerimise ajaks. Samuti tuleb jälgida südame isheemiatõve või ajuveresoonkonna haigustega patsiente, kellel võib tugev vererõhu langus lõppeda müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarse atakiga.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb haige panna lamama ja vajadusel manustada veeni füsioloogilist lahust. Mööduv hüpotensioon ei ole vastunäidustuseks ravimi edasisele kasutamisele. Sellega ei kaasne tavaliselt probleeme, kui eelnevalt on vererõhku tõstetud veremahu suurendamise teel.

Mõnel südamepuudulikkusega patsiendil, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib enalapriili toimetel vererõhk veelgi langeda. Selline vastus ravimile on prognoositav ja ei ole tavaliselt ravi lõpetamise näidustuseks. Hüpotensiooni sümptomite ilmnemisel võib vajalikuks osutada annuse vähendamine ja/või diureetikumi ja/või enalapriili manustamise lõpetamine.

Aordi- või mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega, tuleb vasaku vatsakese väljavoolu takistusega patsientidele manustada AKE-inhibiitoreid ettevaatlikult ning vältida nende kasutamist kardiogeense šoki ja hemodünaamiliselt märkimisväärselt väljendunud takistuse puhul.

Neerufunktsiooni häired

Neerukahjustusega (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.

Enalapriiliga seoses on kirjeldatud neerupuudulikkuse teket. Seda enamasti patsientidel, kellel esineb raske südamepuudulikkus või raske neeruhaigus (mh neeruarteri stenoos). Haiguse viivitamatul äratundmisel ja ravimisel on enalapriiliga seoses tekkinud neerupuudulikkus üldiselt pöörduv.

Mõnel patsiendil, kellel ei ole varem ilmset neeruhaigust esinenud, on enalapriili ja diureetikumide koosmanustamisel tekkinud vähene ja mööduv vere urea ja seerumi kreatiniinisalduse suurenemine. Vajalikuks võib osutada enalapriili annuste vähendamise ja/või diureetikumi manustamise lõpetamine. Selline situatsioon võiks viidata võimalikule neeruarteri stenoosi olemasolule (vt lõik 4.4 – Renovaskulaarne stenoos).

Renovaskulaarne hüpertensioon

Kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru puhul ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientide ravimisel AKE-inhibiitoritega on täheldatud hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse riski tõusu. Neerufunktsiooni langusega võivad kaasneda vaid väikesed seerumi kreatiniini muutused. Nende patsientide puhul tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, kasutades madalaid annuseid, tõstes ravimiannust ettevaatlikult ja jälgides samaaegselt neerufunktsiooni.

Neerusiirdamine

Hiljuti siirdatud neeruga patsientide puhul enalapriili kasutamise kogemused puuduvad. Seetõttu ei ole ravi enalapriiliga soovitatav.

Maksapuudulikkus

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 aktiivsuse tõus, tuleb AKE-inhibiitorite manustamine lõpetada ja teostada vastavat järelkontrolli.

Neutropeenia/agranulotsütoos

AKE-inhibiitorite manustavatel patsientidel on kirjeldatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia teket. Normaalse neerufunktsiooni ja teiste komplikatsioonide 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 komplikatsioonivastast faktorit samaaegselt. Eelnev kehtib eelkõige neerufunktsiooni häire 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 kasutamisel on esinenud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilist turset. Turse võib tekkida kogu ravi vältel. Sellistel juhtudel tuleb enalapriili manustamine viivitamatult lõpetada ja tagada haige pidev järelevalve kuni sümptomite täieliku kadumiseni. Ka juhtudel, kui turse haarab ainult keele, ilma hingamisraskusteta, vajab patsient pikemaajalist jälgimist, kuna ravi antihistamiinikumide ja kortikosteroididega ei pruugi olla piisav.

Väga harva on teatatud kõri- või keeletursega seotud angioödeemi lõppemisest surmaga. Patsientidel, kellel on turses haaratud keel, häälepaelad või kõri, võib tekkida hingamisteede sulgus, eriti on see oht neil patsientidel, kellel on varem olnud hingamisteede operatsioon. Kui keel, häälepaelad või kõri

on tursesest haaratud ja tekib hingamisteede obstruktsiooni oht, tuleb haigele kohe manustada naha alla adrenaliini 1:1000 lahust (0,3 ml...0,5 ml) ja/või hoida hingamisteed vabad.

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 põhjustada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos hingamishäirega või ilma) suurenenud 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.

Mustanahalistel patsientidel, kes saavad ravi AKE-inhibiitoritega, on kirjeldatud suuremat angioödeemi esinemissagedust kui mitte-mustanahalistel patsientidel.

Kui haigel on varem esinenud AKE-inhibiitorraviga mitteseotud angioödeemi, siis AKE-inhibiitorite manustamisel võib oht angioödeemi tekkeks olla suurenenud (vt lõik 4.3).

Anafülaktoidsed reaktsioonid mesilasemürgiga teostatud desensitisatsiooni ajal

Harva on eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone esinenud patsientidel, kes said mesilasmürgiga samaaegselt AKE-inhibiitoreid. Neid reaktsioone välditi enne iga desensitisatsiooni AKE-inhibiitorite manustamise ajutise katkestamisega.

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Harva on eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone esinenud patsientidel, kes said dekstraansulfaadiga läbiviidud LDL (madala tihedusega lipoproteiinide) -afereesiga samaaegselt AKE-inhibiitoreid. Neid reaktsioone välditi enne iga afereesi AKE-inhibiitorite manustamise ajutise katkestamisega.

Hemodialüüsravi

Hemodialüüsravi saaval patsientidel, kelle ravis kasutati kõrge voolutusvõimega dialüüsimembraane (nt AN 69) ja samal ajal ka AKE-inhibiitoreid, on kirjeldatud anafülaktoidsete reaktsioonide teket. Nende patsientide puhul tuleb kasutada teist tüüpi dialüüsimembraani või muusse klassi kuuluvat antihüpertensiivset ravimit.

Hüpopglükeemia

Peroraalseid diabeediravimeid manustavate või insuliinravi saavate patsientide puhul tuleb hoolikalt jälgida vere glükoosisisaldust seerumis, eriti AKE-inhibiitorraviga esimestel kuudel (vt lõik 4.5).

Köha

AKE-inhibiitorite kasutamise ajal on esinenud köha. Tüüpiline köha on kuiv, püsiv ja kaob pärast ravi lõppu. AKE-inhibiitoritest tingitud köha tuleks 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-inhibiitoreid (sh enalapriili) manustanud mõnedel patsientidel on täheldatud kaaliumi sisalduse tõusu seerumis. Riskifaktorid hüperkaleemia tekkeks on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70 aasta), diabeet, dehüdratsioon, äge kardiaalne puudulikkus, metaboolne atsidoos ja samaaegne kaaliumisäästvate diureetikumide (näit. spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine ning selliste ravimite manustamine, mis võivad suurendada kaaliumi sisaldust seerumis (näiteks hepariin).

Kaaliumilisandite, kaaliumisäästvate diureetikumide ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eeskätt neerutalituse häiretega patsientidel, võib põhjustada märkimisväärse kaaliumisisalduse tõusu vereseerumis. Hüperkaleemia võib põhjustada raskeid, mõnikord surmaga lõppevaid rütmihäireid. Kui eespool nimetatud ravimite koosmanustamine enalapriiliga on vältimatu, tuleb seda teha ettevaatusega ja regulaarselt määrata kaaliumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.5).

Seerumi kaaliumisisaldus

AKE-inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime oluline. Siiski võib hüperkaleemia esineda neerutalitluse häirega patsientidel ja/või patsientidel, kes võtavad kaaliumilisandeid (sealhulgas soolaasendajaid), kaaliumi säästvaid diureetikume, trimetoprimi või kotrimoksasooli, mida tuntakse ka trimetoprimi/sulfametoksasoolina, ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid. AKE-inhibiitoreid manustavatel 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).

Lapsed

Üle 6-aastastel hüpertensiooniga patsientidel on kogemused ravimi ohutuse ja efektiivsuse osas piiratud, kuid teiste näidustuste osas puuduvad kogemused täielikult. Farmakokineetika andmed üle 2 kuu vanuste laste kohta on piiratud (vt lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2). Enalapriili kasutamise näidustuseks lastel on ainult hüpertensioon.

Andmete puudumise tõttu ei soovitata enalapriili kasutada vastündinutel ning lastel, kellel neerude glomerulaarfiltratsioon on $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (vt lõik 4.2).

Rasedus

Ravi AKE-inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Kui just pidev ravi AKE inhibiitoritega ei ole hädavajalik, tuleks rasedust planeerivatel patsientidel määrata muu antihüpertensiivne ravi, mida on rasedusel ajal ohutu kasutada. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt lõpetada ning sobivusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Etnilised erinevused

Sarnaselt kõikidele teistele AKE-inhibiitoritele vähendab ka enalapriil mustanahalistel vererõhku vähem efektiivselt, võrreldes mitte-mustanahalistega. Seda tõenäoliselt seoses madala reniini taseme kõrge levimusega mustanahaliste hüpertensiooniga patsientide populatsioonis.

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 järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, mis suurendavad angioödeemi tekkimise riski

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

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

Kaaliumit säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad
AKE-inhibiitorid vähendavad diureetikumide poolt esile kutsutud kaaliumikadu. Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel enalapriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad 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 kooskasutamine on näidustatud, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatlikult ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

Tsüklosporiin

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

Hepariin

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

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, tarbitava vedeliku- või soolakoguse suurendamisega või alustades ravi enalapriili väikeste annustega (vt lõik 4.2).

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.

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 (MSPVA-d)

MSPVA-de pidev kasutamine võib vähendada AKE-inhibiitorite vererõhku langetavat toimet.

MSPVA-d (sealhulgas COX-2 inhibiitorid) ja AKE-inhibiitorid avaldavad kaaliumitaset tõstvat toimet ning võivad põhjustada neerufunktsiooni häire süvenemist. Toimed on tavaliselt pöörduva iseloomuga. Harvadel juhtudel võib tekkida äge neerupuudulikkus, seda eelkõige neerufunktsiooni häirega patsientidel, nagu eakad või dehüdreeritud patsiendid, sealhulgas diureetikumravi saavatel patsientidel. Patsiendid peavad olema adekvaatselt hüdreeritud, samaaegse ravi korral tuleb ravi alustamisel ja seejärel perioodiliste ajavahemike tagant kaaluda neerufunktsiooni jälgimise vajadust.

Kuld

Harva on teatatud nitritoidsete reaktsioonide tekkest (sümptomiteks on näopunetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes tarvitavad koos süstitavaid kullapreparaate (naatrium aurotiomalaat) ja AKE- inhibiitoreid, sh enalapriili.

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad AKE-inhibiitorite antihüpertensiivset toimet vähendada.

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 neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Alkohol

Alkohol tugevdab AKE-inhibiitorite hüpotensiivset toimet.

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütilised ained ja beeta-blokaatorid

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

Allopurinool, immunosuppressandid ja prokaiinamiid

Samaaegne manustamine koos AKE-inhibiitoritega suurendab leukopeenia tekke riski.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon 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 hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Kuigi pole piisavalt epidemioloogilisi andmeid teratogeensuse riski kohta AKE-inhibiitorite tarvitamisel raseduse esimesel trimestril, ei saa välistada väikest riski olemasolu. Juhul, kui AKE-inhibiitorite tarvitamine pole vältimatu, tuleks raseduse planeerimise korral nii kiiresti kui võimalik minna üle alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on kindlakstehtud ohutusprofiil kasutamiseks rasedatel. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi AKE-inhibiitoriga lõpetada koheselt ning võimalusel alustada ravi teise ravimiga.

Kokkupuude AKE-inhibiitoritega raseduse teises ja kolmandas trimestris põhjustab inimestel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdrarnion, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Tekkinud on oligohüdrarnion, mis eeldatavasti näitab loote neerutalitluse langust ning mille tagajärjel võivad tekkida jäsemete kontraktuurid, näokolju arenguhäired ja kopsude hüpoplaasia.

Kui alates raseduse teisest trimestrist on manustatud AKE-inhibiitoreid, tuleks neerufunktsiooni ja kolju hindamiseks teostada ultraheliuuringuid. Imikuid, kelle emad on raseduse ajal kasutanud AKE-inhibiitoreid, tuleks põhjalikult uurida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Piiratud farmakokineetilised uuringuandmed on näidanud väga madalaid kontsentratsioone rinnapiimas (vt lõik 5.2). Kuigi need kontsentratsioonid tunduvad olevat kliiniliselt ebaolulised, on Enalapril Vitabalans'i kasutamine imetamise ajal mittesoovitatav enneaegsete imikute korral ning esimeste nädalate jooksul peale sünnitust, kuna esineb hüpotetiline risk kardiovaskulaarsete ja renaalsete kõrvaltoimete tekkeks, samuti kuna puudub piisav kliiniline kogemus. Vanemate imikute puhul võib Enalapril Vitabalans'i kasutamist imetamise ajal kaaluda juhul, kui see on vajalik emale ning lapsel ei esine mingeid kõrvaltoimeid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Enalapril Vitabalans avaldab vähest mõju autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele. Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada, et mõnel juhul võivad tekkida pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus on järgmine:

Väga sage ($\geq 1/10$),

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

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

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$),

Väga harv ($< 1/10\ 000$),

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Enalapriili kasutamisega on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: aneemia (sh aplastiline ja hemolüütiline).

Harv: neutropeenia, hemoglobiini vähenemine, hematokriti langus, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, luuüdi depressioon, pantsütopeenia, lümfadenopaatia, autoimmuunhaigused.

Endokriinsüsteemi häired

Teadmata: antidiureetilise hormooni ebakohase sekretsiooni sündroom (SIADH).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: hüpoplükeemia (vt lõik 4.4).

Psühhiaatrilised häired

Sage: depressioon.

Aeg-ajalt: segasus, insomniat, närvilisus.

Harv: ebaharilikud unenäod, unehäired.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu.

Aeg-ajalt: somnolentsus, paresteesia, vertiigo.

Silma kahjustused

Väga sage: ähmane nägemine.

Südame häired

Sage: valu rindkeres, rütmihäired, stenokardia, tahhükardia.

Aeg-ajalt: südamepekslemine, müokardiinfarkt*.

Vaskulaarsed häired

Väga sage: pearinglus.

Sage: hüpotensioon (sh ortostaatiline hüpotensioon), sünkoop.

Aeg-ajalt: ortostaatiline hüpotensioon, insult* (kõrge riskiga haigetel on võimalik sekundaarne teke süveneva hüpotensiooni tõttu (vt lõik 4.4).

Harv: Raynaud' fenomen.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga sage: köha.

Sage: düspnoe.

Aeg-ajalt: rinorröa, kurgu valu, hääle kähedus, bronhospasm/astma.
Harv: kopsuinfiltraadid, riniit, allergiline alveoliit/eosinofiilne pneumoonia.

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus.
Sage: kõhulahtisus, kõhuvalu, maitsetundlikkuse häire.
Aeg-ajalt: soolesulgus, kõhunäärme põletik, oksendamine, düspepsia, kõhukinnisus, anoreksia, maoärritus, suukuivus, maohaavand.
Harv: stomatiit/aftoosne haavandumine, glossiit.
Väga harv: soole angioödeem.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: maksapuudulikkus, hepatiit – hepatotsellulaarne või kolestaatiline, hepatiit sh nekroos, kolestaas (sh nahakollasus).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, ülilitundlikkus/angioneurootiline ödeem: on teatatud näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilisest ödeemist (vt lõik 4.4).
Aeg-ajalt: higistamine, nahasügelus, nõgestõbi, alopeetsia.
Harv: multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliatiivne dermatiit, toksiline epidermaalne nekrolüüs, pemfigus, erütroderma.

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

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: neeru talitlushäire, neerupuudulikkus, valkkusesus.
Harv: kusevähesus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: impotentsus.
Harv: günekomastia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: astenia.
Sage: väsimus.
Aeg-ajalt: lihaskrambid, nahaõhetus, tinnitus, halb enesetunne, palavik.

Uuringud

Sage: hüperkaleemia, kreatiniini tõus seerumis.
Aeg-ajalt: uurea tõus seerumis, hüponatreemia.
Harv: maksaensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiini tõus seerumis.

* Kliinilistes uuringutes ilmnud võrreldavad tulemused platsebogrupis ja ravigrupis.

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

Üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. Olulisemad kirjeldatud üleannustamise nähud on ligikaudu 6 tundi pärast ravimi manustamist ilmnev hüpotensioon koos reniini-angiotensiini süsteemi blokeerimisega ja stuupor. AKE-inhibiitorite üleannustamisest tingitud nähtudena võivad muuhulgas

tekkida vereringešokk, elektrolüütide tasakaaluhäired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha. Pärast 300 mg ja 440 mg enalapriili sissevõtmist on suurenenud enalapriilaadi tase seerumis vastavalt 100- ja 200-kordseks, võrreldes tavaliste terapeutiliste annuste manustamisega.

Soovitav üleannustamise ravi on füsioloogilise lahuse intravenoosne infusioon. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient asetada šokiasendisse. Võimalusel kaaluda ravi ka angiotensiin II infusiooniga ja/või intravenoossete katehoolamiinidega. Kui ravimit võeti hiljuti, võtta kasutusele enalapriilmaleaadi elimineerimiseks sobivad meetmed (näiteks oksendamise esilekutsumine, maoloputus, absorbentide ja naatriumsulfaadi manustamine). Enalapriilaat on üldvereringest hemodialüüsi teel eemaldatav (vt lõik 4.4). Ravile allumatu bradükardia puhul on näidustatud südamestimulaatori kasutamine. Pidevalt tuleb jälgida seerumi elektrolüütide tasakaalu, elulisi näitajaid ja seerumi kreatiniini taset.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

AKE on identne kininaas II-ga. Seega võib enalapriilaat blokeerida ka bradükiniini, tugevatoimelise vasodilataatorpeptiidi degradatsiooni. Kuid selle roll Enalapril Vitabalans'i terapeutilise toime juures vajab selgitamist.

Toimemehhanism

Samal ajal kui enalapriili vererõhku langetava toime mehhanism arvatakse peamiselt seisnevat reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi (millel on põhiroll vererõhu regulatsioonis) pärssimises, avaldab enalapriil antihüpertensiivset toimet isegi seerumi madala reniinisaldusega patsientidel.

Farmakodünaamilised toimed

Hüpertensiooniga patsientidele enalapriili manustamise tagajärjel langeb vererõhk (nii lamavas kui seisvas asendis) ilma pulsisageduse olulise suurenemiseta.

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

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

Essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel läbiviidud hemodünaamika uuringutes kaasnes vererõhu langusega veresoonte perifeerse vastupanu vähenemine koos südame väljutusmahu suurenemisega; pulsisagedus ei muutunud või muutus minimaalselt. Enalapriili manustamise järgselt tekkis neerude perfusiooni suurenemine; glomerulaarfiltratsiooni kiirus ei muutunud. Ei tekkinud naatriumi ega vee

retentsiooni. Kuid patsientidel, kellel oli enne ravi madal glomerulaarfiltratsiooni kiirus, see tavaliselt suurenes.

Lühiajalistes kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi neeruhaigusega diabeetikutel ja mittediabeetikutel, täheldati pärast enalapriili manustamist albuminuuria ning IgG ja üldvalgu uriiniga eritumise vähenemist. Tiasiiddiureetikumide manustamine koos enalapriiliga potentseerib viimase vererõhku langetavat toimet. Enalapriil võib vähendada või ära hoida tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemiat.

Südamepuudulikkusega patsientidel, keda ravitakse südameglükosiididega ja diureetikumidega, on suukaudselt või süstimisega toimunud enalapriilravi seostatud perifeerse resistentsuse ja vererõhu langusega. Südame väljutusmaht suurenes, samal ajal kui pulsisagedus (mis on südamepuudulikkusega patsientidel tavaliselt suurenenud) vähenes. Vähenes ka kopsukapillaaride kiirõhk. Paranes koormustaluvus ja südamepuudulikkuse raskusaste (määratud New Yorgi Südameassotsiatsiooni – klassifikatsiooni järgi). Need toimed jäid püsima ka pikaajalise ravi vältel. Kerge ja mõõduka raskusega südamepuudulikkuse korral pidurdas enalapriil südame laienemist/suurenemist ja südamepuudulikkust, mis väljendus vasaku vatsakese diastoolse ja süstoolse lõppmahu vähenemises ja paranenud väljutusfraktsioonis.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimedas uuringus (SOLVD preventsooniuuring) hinnati enalapriili toimet vasaku vatsakese asümptomaatilise düsfunktsiooniga (LVEF<35%) populatsioonil. 4228 patsienti randomiseeriti kas platseebo- (n=2117) või enalapriili gruppi (n=2111). Platseebogrupis tekkis südamepuudulikkus või surm 818 patsiendil (38,6%) võrreldes 630-ga enalapriili grupis (29,8%) (riski langus: 29%; 95% CI; 21...36%; p<0,001). 518 patsienti platseebogrupist (24,5%) ja 434 enalapriili grupist (20,6%) surid või hospitaliseeriti seoses esmakordse südamepuudulikkuse tekkega või senise seisundi halvenemisega (riski langus 20%; 95% CI; 9...30%; p<0,001).

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimedas uuringus (SOLVD raviuuring) hinnati süstoolsest düsfunktsioonist (väljutusfraktsioon <35%) tingitud sümptomaatilise kongestiivse südamepuudulikkusega populatsiooni. 2569 südamepuudulikkuse tavapäraselt saavat patsienti randomiseeriti kas platseebo- (n=1284) või enalapriili gruppi (n=1285). Platseebogrupis tekkis 510 surmajuhtu (39,7%) võrreldes 452-ga enalapriili grupis (35,2%) (riski vähenemine, 16%; 95% CI, 5...26%; p=0,0036). Platseebogrupis tekkis 461 kardiovaskulaarsetest haigustest tingitud surmajuhtu võrreldes 399-ga enalapriili grupis (riski vähenemine 18%, 95% CI, 6...28%, p<0,002), peamiselt seoses progressiivsest südamepuudulikkusest tingitud surmajuhtude arvu langusega (251 platseebogrupis vs 209 enalapriili grupis, riski langus 22%, 95% CI, 6...35%). Südamepuudulikkuse süvenemise tõttu suri või hospitaliseeriti vähem patsiente (736 platseebogrupis ja 613 enalapriili grupis; riski vähenemine, 26%; 95% CI, 18...34%; p<0,0001). Kogu SOLVD uuringus vähendas enalapriil vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel müokardiinfarkti riski 23% (95% CI, 11...34%; p<0,001) ja ebastabiilsest stenokardiast tingitud hospitaliseerimise riski 20% (95% CI, 9...29%; p<0,001).

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) 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 monoterapiiaga 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 antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*)

oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonehaigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonehaigusega 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.

Lapsed

Üle 6-aastastel hüpertensiooniga lastel on ravimi kasutamise kogemused piiratud. Kliinilises uuringus osales 110 hüpertensiooniga 6...16-aastast patsienti, kelle kehakaal oli ≥ 20 kg ja glomerulaarfiltratsioon >30 ml/min/1,73 m². Patsiendid kehakaaluga <50 kg said kas 0,625; 2,5 või 20 mg enalapriili ööpäevas ja patsiendid kehakaaluga ≥ 50 kg said kas 1,25; 5 või 40 mg enalapriili ööpäevas. Üks kord ööpäevas manustatud enalapriil alandas vererõhu madalaimat näitajat annusest sõltuvalt. Enalapriili annusest sõltuv antihüpertensiivne efektiivsus oli ühtlane kõikides alagruppides (vanus, Tanneri skaala, sugu, rass). Kõige madalamad uuritud annused 0,625 mg ja 1,25 mg (vastasid keskmiselt annusele 0,02 mg/kg üks kord ööpäevas) ei näidanud aga püsivat antihüpertensiivset efektiivsust. Uuringus kasutatud maksimaalne annus oli 0,58 mg/kg (kuni 40 mg) üks kord ööpäevas. Laste kõrvaltoimete profiil ei erinenud täiskasvanute omast.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Suu kaudu manustatud enalapriil hüdrolüüsitakse pärast imendumist kiiresti ja ulatuslikult enalapriilaadiks, mis on tugevatoimeline ACE-inhibiitor. Enalapriilaadi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub ligikaudu 4 tundi pärast enalapriili suukaudse annuse manustamist. Enalapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg kumulatsiooniks pärast enalapriili annuste korduvat manustamist on 11 tundi. Normaalse neerufunktsiooniga isikutele saavutati enalapriilaadi püsikontsentratsioon 4-päevase ravi järel.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Lisaks muutumisele enalapriilaadiks ei ole enalapriili puhul tõestatud teisi olulisi ainevahetusreaktsioone.

Eritumine

Enalapriilaat eritub peamiselt neerude kaudu. Põhikomponendid uriinis on enalapriilaat (40%) ja muutumatul kujul enalapriil (ligikaudu 20%).

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel suureneb enalapriili ja enalapriilaadi sisaldus seerumis. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 40...60 ml/min) oli pärast 5 mg enalapriili üks kord ööpäevas manustamist enalapriilaadi püsiseisundi AUC ligikaudu kaks korda kõrgem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens <30 ml/min) suurenes AUC ligikaudu 8 korda. Enalapriilmaleaadi korduvannuste manustamise järgselt saavutatud enalapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg on sellise raskusastme neerupuudulikkuse puhul pikenenud ja aeg püsiseisundi saavutamiseni edasi lükkunud (vt lõik 4.2).

Enalapriilaati saab üldvereringest hemodialüüsi teel eemaldada. Dialüüsi kliirens on 62 ml/min.

Lapsed ja noorukid

Korduvannuste farmakokineetika uuring viidi läbi 40-l hüpertensiooniga poisil ja tüdrukul vanuses 2 kuud kuni ≤ 16 aasta. Eelnevalt manustati neile suukaudselt 0,07...0,14 mg/kg enalapriilmaleaati päevas. Laste puhul ei erinenud enalapriilaadi farmakokineetika täiskasvanute omast (varem uuritud). Andmed viitavad AUC tõusule (kehakaalu järgi kohandatud annus) ea tõustes. Kui aga annust kohandatakse kehapiinna järgi, siis ei ilmne AUC suurenemist. Püsiseisundi juures oli enalapriilaadi kuhjumise keskmine efektiivne poolväärtusaeg 14 tundi.

Imetamine

Peale 20 mg enalapriili ühekordset manustamist 5 sünnitanud naisele leiti, et keskmine kõrgeim enalapriili kontsentratsioon piimas oli 1,7 mikrogrammi/l (vahemik 0,54 kuni 5,9 mikrogrammi/l) 4 kuni 6 tundi peale manustamist. Keskmine kõrgeim enalapriilaadi kontsentratsioonide tase oli 1,7 mikrogrammi/l (vahemik 1,2 kuni 2,3 mikrogrammi/l); tippkontsentratsioonid ilmnesid erinevatel aegadel 24 tunni jooksul. Kasutades tippkontsentratsioonide andmeid piimas, on eeldatav maksimaalne kogus, mille rinnapiimatoidul olev imik võib rinnapiima kaudu saada, 0,16% ema kaalule kohaldatud annusest. Naisel, kes oli võtnud suukaudset enalapriili 10 mg ööpäevas 11 kuu jooksul, oli enalapriili tippkontsentratsioon rinnapiimas 2 mikrogrammi/l 4 tundi peale manustamist ja enalapriilaadi tippkontsentratsiooni tase 0,75 mikrogrammi/l ligikaudu 9 tundi peale manustamist. Enalapriili ning enalapriilaadi koguhulk, mõõdetuna rinnapiimas 24 tunni jooksul, oli vastavalt 1,44 mikrogrammi/l ja 0,63 mikrogrammi/l. Enalapriilaadi tase rinnapiimas polnud tuvastatav ($< 0,2$ mikrogrammi/l) 4 tunni möödudes ühekordsest 5 mg enalapriili manustamisest ühel emal ning ühekordsest 10 mg enalapriili manustamisest kahel emal; enalapriili taset ei määratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega ei ole näidanud enalapriili kahjulikku toimet viljakusele ja samuti pole täheldatud loote väärarenguid põhjustavat toimet. Uuringus kus emastele rottidele manustati ravimit enne viljastumist ja kogu tiinuse vältel, tõusis laktatsiooniperioodis järglaste suremus. Ravim läbib platsentaarbarjääri ja imendub piima. AKE-inhibiitorid on näidanud fetotoksilisust (põhjustab loote kahjustumist ja/või surma), kui manustada teisel või kolmandal trimestril.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Prežlatiniseeritud tärklis
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Talk
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon K-29/32
Naatriumvesinikkarbonaat

Enalapril Vitabalans 10 mg:
Punane raudoksiid (E 172)

Enalapril Vitabalans 20 mg:
Punane raudoksiid (E 172)
Kollane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

28, 30, 56, 60, 98, 100 tabletti blistris (Al/Al).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat ja jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Vitalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Soome
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Enalapril Vitalans 5 mg: 633909
Enalapril Vitalans 10 mg: 633709
Enalapril Vitalans 20 mg: 633809

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.05.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2020