

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RENITEC PLUS 20 mg/6 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 20 mg enalapriilmaleaati ja 6 mg hüdroklorotiasiidi.
INN. *Enalaprilum, hydrochlorothiazidum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 147,8 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid.

Sinine ümarate nurkadega kolmnurkne tablett, mille ühele küljele on graveeritud “MSD 734” ja teisele küljele on pressitud kolmnurk.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel enalapriili või hüdroklorotiasiidi monoterapia ei anna küllaldast efekti.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline annus on üks tablett 1 kord ööpäevas.

Eelnenud diureetikumravi

RENITEC PLUSi algannuse manustamisele võib järgneda sümptomaatiline hüpotensioon. Tõenäolisemalt tekib see haigetel, kelle organismi vedelikumaht või elektrolüütide sisaldus on eelnenud diureetikumravi tulemusel vähenenud. Diureetikumide manustamine tuleb lõpetada 2...3 päeva enne RENITEC PLUS-ravi algust (vt lõik 4.5).

Annustamine neerupuudulikkuse korral

Kuna keskmise raskusega neerupuudulikkuse (kreatiniinikliirens > 30 ml/min... < 80 ml/min) korral on enalapriili soovitatav algannus 5...10 mg ööpäevas, ei soovitata neile patsientidele esimese valiku ravimina RENITEC PLUSi (vt lõik 4.4). Kreatiniinikliirensiga ≤ 30 ml/min patsientidele on RENITEC PLUS vastunäidustatud.

Kasutamine lastel

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Kasutamine eakatel

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

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniinikliirens ≤ 30 ml/min).
- Anuuria.
- Anamneesis angioödeem seoses AKE-inhibiitori varasema kasutamisega.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Ülitundlikkus sulfoonamiidi derivaatide suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4. ja 4.6).
- Raske maksapuudulikkus.
- Rinnaga toitmine.
- RENITEC PLUSi samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*glomerular filtration rate*, GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Kombinatsioon sakubitriili/valsartaaniga suurenenud riski tõttu angioödeemi tekkeks. Ärge manustage RENITEC PLUSi 36 tunni jooksul enne või pärast sakubitriili/valsartaani - ravimit, mis sisaldab neprilüsiini inhibiitorit (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enalapriilmaleaat + hüdroklorotiasiid

Hüpotensioon ning vee ja elektrolüütide tasakaaluhäire

Tüsistumata hüpertensiooniga haigetel esineb sümptomaatilist hüpotensiooni harva. Hüpertensiooniga haigetel, kes saavad raviks RENITEC PLUSi, võib sümptomaatiline hüpotensioon tõenäoliselt tekkida tsirkuleeriva plasma hulga vähenemise foonil, nt diureetilise ravi toimel, soolapiirangutega dieedi toimel, kõhulahtisuse või oksendamise korral (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sellistel haigetel tuleb regulaarselt kontrollida elektrolüütide sisaldust seerumis. Ravi määramisel südame isheemiatõvega või ajuveresoonte haigustega patsientidele tuleb olla ettevaatlik, sest tugev vererõhulangus võib neil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinsulti. Südamepuudulikkusega haigetel, kaasneva neerupuudulikkusega või ilma on täheldatud sümptomaatilist hüpotensiooni.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb haige panna lamama ja vajadusel manustada veeniinfusiooni teel isotoonilist naatriumkloriidilahust. Mööduv vererõhu langus ei ole vastunäidustuseks ravimi edasisele manustamisele, millega ei kaasne tavaliselt probleeme, kui eelnevalt on vererõhku tõstetud veremahu suurendamise teel.

Neerutalitluse häired

Neerupuudulikkuse korral (kreatiniinikliirens < 80 ml/min ja > 30 ml/min) ei tohi RENITEC PLUSi manustada enne, kui enalapriili tiitrimine on näidanud, et haige vajab just vastavas tablettis sisalduvat ravimiannust (vt lõik 4.2).

Mõnel hüpertensiooniga haigel, kellel varem ei ole ilmset neeruhaigust esinenud, on enalapriili ja diureetikumi koosmanustamisel tekkinud tavaliselt vähene ja mööduv urea- ja kreatiniinisalduse suurenemine seerumis (vt lõik 4.4, Enalapriilmaleaat, Neerutalitluse häired; Hüdroklorotiasiid,

Neerutalitluse häired). Sel juhul tuleb RENITEC PLUSi manustamine lõpetada. Selline situatsioon võiks viidata võimalikule neeruarteri stenoosi olemasolule (vt lõik 4.4, Enalapriilmaleaat, Renovaskulaarne stenoos).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

Hüperkaleemia

Enalapriili ja madalas annuses diureetikumide kombinatsiooni kasutamisel ei saa välistada hüperkaleemia teket (vt lõik 4.4, Enalapriilmaleaat, Hüperkaleemia).

Liitium

Liitiumi samaaegne manustamine enalapriili ja diureetikumidega ei ole üldiselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Enalapriilmaleaat

Aordistenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Vasaku vatsakese väljavoolu takistusega patsientidele tuleb AKE-inhibiitoreid, nagu ka teisi vasodilataatoreid, manustada ettevaatusega ning vältida nende kasutamist kardiogeense šoki ja hemodünaamiliselt märkimisväärselt väljendunud takistuse puhul.

Neerutalitluse häired

Enalapriiliga seoses on kirjeldatud neerupuudulikkuse teket. Seda enamasti patsientidel, kellel esineb raske südamepuudulikkus või raske neeruhaigus (sh neeruarteri stenoos). Haiguse viivitamatul äratundmisel ja ravimisel on enalapriiliga seoses tekkinud neerupuudulikkus üldiselt pöörduv (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4, Enalapriilmaleaat + hüdroklorotiasiid, Neerutalitluse häired; Hüdroklorotiasiid, Neerutalitluse häired).

Renovaskulaarne stenoos

Kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel AKE-inhibiitoritega on täheldatud hüpotensiooni riski tõusu ja neerupuudulikkust. Neerutalitluse langusega võivad kaasneda vaid väikesed seerumi kreatiniini muutused. Nende patsientide puhul tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ja jälgides neerutalitlust.

Neerusiirdamine

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

Hemodialüüsi saavad haiged

Enalapriil ei ole näidustatud neerupuudulikkuse tõttu dialüüsiravi saavate haigete raviks. Patsientidel, kelle ravis kasutati kõrge voolutusvõimega dialüüsimembraane (nt AN 69[®]) ja samal ajal manustati ka AKE-inhibiitoreid, on esinenud anafülaktoideid reaktioone. Nende haigete korral tuleb mõelda teist tüüpi dialüüsimembraani või antihüpertensiivse preparaadi kasutamisele.

Maksapuudulikkus

Harvadel juhtudel on AKE-inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega 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 (vt lõik 4.4, Hüdroklorotiasiid, Maksahaigus).

Neutropeenia/ agranulotsütoos

AKE-inhibiitoreid manustavatel patsientidel on kirjeldatud neutropeenia/ agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia teket. Normaalse neerutalitluse ja teiste komplitseerivate faktoriteta patsientidel tekib neutropeeniat harva. Enalapriili tuleb äärmise ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb veresoonte kollageenhaigus, kes saavad immunosupresseerivat ravi, kes manustavad allopurinooli või prokaiinamiidi või kellel on mitu komplitseerivat faktorit samaaegselt. Eelnev kehtib eriti neerutalitluse 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.

Hüperkaleemia

AKE-inhibiitoreid (sh enalapriili) manustanud patsientidel on täheldatud kaaliumisisalduse tõusu seerumis. Hüperkaleemia riskifaktorid on neerupuudulikkus, neerutalitluse halvenemine, vanus (> 70 eluaasta), suhkurtõbi, kaasuvad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge kardiaalne decompensatsioon, metaboolne atsidoos ja kaaliumisäästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumipreparaatide ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajate samaaegne kasutamine või selliste ravimite manustamine, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust seerumis (nt hepariin). Kaaliumipreparaatide, kaaliumisäästvate diureetikumide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine eriti neerutalitluse häiretega patsientidel võib viia seerumi kaaliumisisalduse olulise suurenemiseni. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõnikord surmaga lõppevaid südame rütmihäireid. Kui enalapriili või mõne eespool nimetatud ravimi samaaegne manustamine on vajalik, tuleb neid kasutada ettevaatusega ning määrata sageli kaaliumisisaldust seerumis (vt lõik 4.4, Enalapriilmaleaat + hüdroklorotiasiid, Hüperkaleemia; Hüdroklorotiasiid, Toimed ainevahetusele ja sisenõristusele ja lõik 4.5).

Hüpopglükeemia

Suukaudseid diabeediravimeid manustavaid või insuliinravi saavaid diabeediga patsiente, kes alustavad AKE-inhibiitori kasutamist, tuleb õpetada ennast hoolikalt jälgima hüpopglükeemia suhtes, eriti kombineeritud ravi esimestel kuudel (vt lõik 4.4, Hüdroklorotiasiid, Toimed ainevahetusele ja sisenõristusele ja lõik 4.5).

Ülitundlikkus/ angioneurootiline turse

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

Angioödeemiga seotud kõri- või keeletursest tingitud surmajuhtumeid on kirjeldatud väga harva. Kui tursest on haaratud keel, häälepaelad või kõri, tekib suurema tõenäosusega hingamisteede

obstruktsioon, eriti kui anamneesis on hingamisteede operatsioon. Kui keel, häälepaelad või kõri on turses haaratud, mis tõenäoliselt põhjustab hingamisteede obstruktsiooni, tuleb haigele kohe manustada naha alla adrenaliini 1 : 1000 lahust (0,3 ml...0,5 ml) ja/või hoida hingamisteed vabad.

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

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

Patsientidel, kellele manustatakse samaaegselt AKE-inhibiitorit ja mTORi (imetajate rapamütsiinimärklaua) inhibiitorit (nt temsiroliimus, siroliimus, everoliimus), võib olla suurenenud risk angioödeemi tekkeks.

Patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi AKE-inhibiitori ja neprilüsiini inhibiitoriga (nt sakubitriil, ratsekadotriil), võib olla suurenenud risk angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.5). Enalapriili kombinatsioon sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud suurenenud riski tõttu angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.3). Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada 36 tunni jooksul pärast enalapriil-ravi viimase annuse võtmist. Sakubitriili/valsartaaniga ravi lõpetamisel ei tohi ravi enalapriiliga alustada enne, kui sakubitriili/valsartaani viimase annuse võtmisest on möödunud 36 tundi (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Anafülaktoidsed reaktsioonid mesilasmürgiga hüposensibilisatsiooni ajal

Harva on eluohtlikke anafülaktoideid tekkinud haigetel, kes said AKE-inhibiitorideid desensibilisatsioonravi ajal mesilasmürgiga. Neid reaktsioone välditi AKE-inhibiitorravi ajutise katkestamisega enne iga desensibilisatsiooni korda.

Anafülaktilised reaktsioonid LDL-afereesi ajal

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

Köha

Mõnikord tekib AKE-inhibiitorite kasutamisel köha. Tüüpiline köha on kuiv, püsiv ja laheneb pärast ravi lõppu. AKE-inhibiitoritest tingitud köhaga tuleb arvestada köha diferentsiaaldiagnoosimisel.

Kirurgia/ anesteesia

Suurte operatsioonide või anesteesia ajal, kus kasutatakse hüpotensiivseid aineid, blokeerib enalapriil angiotensiin II tekke reniini kompensatoorse vabanemise järgselt. Kui hüpotensiooni tekke põhjuseks on eeltoodud mehhanism, saab seda korrigeerida veremahu suurendamisega (vt lõik 4.5).

Rasedus

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

Etnilised erinevused

Sarnaselt kõikidele AKE-inhibiitoritele vähendab ka enalapriil mustanahalistel vererõhku vähem efektiivselt kui mittemustanahalistel. Seda tõenäoliselt seoses madala reniini taseme kõrge levimusega mustanahaliste hüpertensiooniga patsientide populatsioonis.

Hüdroklorotiasiid

Neerutalitluse häired

Neerukahjustuse korral võib tiasiiddiureetikum osutada sobimatuks, sest tiasiidid ei toimi, kui kreatiniinikliirens on 30 ml/min või väiksem (mõõdukas või raske neerupuudulikkus) (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4, Enalapriilmaleaat + hüdroklorotiasiid, Neerutalitluse häired; Enalapriilmaleaat, Neerutalitluse häired).

Maksahaigus

Tiasiide tuleb kasutada ettevaatlikult maksafunktsiooni häirega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, sest väikesed muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakooma (vt lõik 4.4, Enalapriilmaleaat, Maksapuudulikkus).

Toimed ainevahetusele ja sisenõristusele

Ravi tiasiidiga võib kahjustada glükoosi taluvust. Vajalikuks võib osutada antidiabeetiliste ravimite, sh insuliini, annuse muutmise (vt lõik 4.4, Enalapriilmaleaat, Hüpoglükeemia).

Tiasiidi diureetilise raviga võib seostada kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemist, kuid 12,5 mg hüdroklorotiasiidiga teatati minimaalsest mõjust või selle puudumisest. Ja veel, kliinilistes uuringutes 6 mg hüdroklorotiasiidiga ei teatud olulisest mõjust glükoosi-, kolesterooli-, triglütseriidide, naatriumi-, magneesiumi- ega kaaliumisisaldusele.

Teatud patsientidel on tiasiidravi seostatud hüperurikeemia ja/või podagra tekkega.

Hüperurikeemiline toime tundub olevat annusest sõltuv ning see ei ole RENITEC PLUSis sisalduva 6 mg annuse hüdroklorotiasiid kasutamisel kliiniliselt oluline. Lisaks võib enalapriil tõsta kusihappe hulka uriinis ning sel viisil hüdroklorotiasiid hüperurikeemilist toimet vähendada.

Igal patsiendil, kes saab ravi diureetikumidega, on vajalik perioodiliselt määrata elektrolüütide sisaldus seerumis.

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad põhjustada vee või elektrolüütide tasakaaluhäiret (hüpokaleemiat, hüponatreemiat ja hüpokloreemilist alkaloosi). Vee või elektrolüütide tasakaaluhäire hoiatustunnusteks on suu kuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasvalu või -krampid, lihaste väsimus, madal vererõhk, oliguuria, tahhükardia ja seedetrakti häired nagu iiveldus ja oksendamine.

Kuigi hüpokaleemia võib tekkida tiasiidide kasutamisel, siis samaaegne ravi enalapriiliga võib vähendada diureetikumist tingitud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia oht on suurim patsientidel, kel on maksatsirroos, sage diurees, kes suukaudu ei saa piisavalt elektrolüüte ja kes samaaegselt saavad ravi kortikosteroididega või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) (vt lõik 4.5).

Kuuma ilmaga võib tursetega patsientidel tekkida hüponatreemia. Kloriidide puudus on üldiselt kerge ja tavaliselt ei vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada uriiniga kaltsiumi eritumist ja põhjustada sellega vahelduva ja väikese kaltsiumisisalduse tõusu seerumis juhul, kui ei ole teadaolevaid kaltsiumi ainevahetuse häireid. Tähelepanud hüperkaltseemia võib olla viide varjatud hüperparatüreoidismile. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni määramist tuleb tiasiidravi lõpetada.

Tiasiidid on suurendanud magneesiumi eritumist uriiniga. Selle tulemuseks võib olla hüpomagneseemia.

Dopinguvastane test

Selles ravimis olev hüdroklorotiasiid võib anda positiivse analüütilise tulemuse dopinguvastasele testile.

Ülitundlikkus

Tiasiidide kasutamisega seotud ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida nii haigetel, kellel on varem esinenud allergia või bronhiaalastma, kui ka neil, kellel varasem allergia anamneesis puudub. Tiasiidide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosluupuse ägenemist või tekkimist.

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes epidemioloogilises uuringus, mis põhinesid Taani riiklikul vähiregistril, täheldati mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemist seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse ekspositsiooni suurenemisega. Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Enalapriilmaleaat + hüdroklorotiasiid

RAAS-i kahekordne blokaad

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAAS-i kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Muu antihüpertensiivne ravi

Kasutades koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega võib enalapriilmaleaati ja hüdroklorotiasiidi hüpotensiivne toime suurened. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatorite samaaegne kasutamine võib vererõhku alandada veelgi.

Liitium

AKE-inhibiitorite ja liitiumi samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud pöörduvat liitiumisisalduse tõusu seerumis ja toksiliste toimete sagenemist. Tiasiidide samaaegne kasutamine võib liitiumi taset veelgi tõsta ja suurendada riski AKE-inhibiitoritest tingitud liitiumi toksiliste nähtude tekkeks. RENITEC PLUSi manustamine koos liitiumiga ei ole soovitatav. Kuid kui see kombinatsioon osutub aga vajalikuks, tuleks hoolikalt jälgida liitiumi taset seerumis (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) kaasa arvatud selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), kaasa arvatud selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid, võivad vähendada diureetikumide ja antihüpertensiivsete ravimite toimet. Seetõttu võib diureetikumide või angiotensiin II retseptori antagonistide ja AKE-inhibiitorite antihüpertensiivne toime MSPVA-de, kaasa arvatud selektiivsed COX-2 inhibiitorid, mõjul nõrgeneda.

MSPVA-de (kaasa arvatud COX-2 inhibiitorid) ja angiotensiin II retseptori antagonistide või AKE-inhibiitorite koosmanustamisel avaldub kaaliumi taset tõstev toime ning see võib põhjustada neerutalitluse häire süvenemist. Need toimed on tavaliselt mööduvad. Harvadel juhtudel võib tekkida äge neerupuudulikkus, seda eelkõige neerutalitluse häirega patsientidel (nt vanuritel või vähenenud

vedelikumahuga, sh diureetilist ravi saavatel patsientidel). Seetõttu tuleb seda kombinatsiooni neerutalitluse häirega patsientidele manustada ettevaatusega.

Enalapriilmaleaat

Kaaliumit säästvad diureetikumid või kaaliumipreparaadid

AKE-inhibiitorid vähendavad diureetikumist tingitud hüpokaleemiat. Hüperkaleemia tekke ohuteguriteks on samaaegne kaaliumit säästvate diureetikumide kasutamine (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumipreparaatide ja samuti kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine. Kui hüpokaleemia esinemisega seoses on nende ravimite samaaegne kasutamine näidustatud, tuleb seda teha ettevaatusega ja sageli kontrollida kaaliumisisaldust seerumis (vt lõik 4.4).

Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Kui eelnevalt on saadud ravi kõrgetes annustes diureetikumidega, võib ravi alustamine enalapriiliga põhjustada vedelikupuudust ja suurendada hüpotensiooni riski (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Hüpotensiivset toimet saab vähendada diureetikumide ärajätmisega või vedeliku või soolade manustamise suurendamisega.

Tritsüklilised antidepressandid/ antipsühhootikumid/ anesteetikumid

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

Sümpatomimeetikumid

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

Diabeediravimid

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

Alkohol

Alkohol tugevdab AKE-inhibiitorite hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.5).

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütilised ravimid ja beetablokaatorid

Enalapriili manustamine koos (kardioloogilistes annustes) atsetüülsalitsüülhappe, trombolüütiliste ravimite ja beetablokaatoritega on ohutu.

Kullapreparaadid

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

mTORi (imetajate rapamütsiinimärklaua) inhibiitorid

Patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi mTORi inhibiitoriga (nt temsiroliimus, siroliimus, everoliimus), võib olla suurem angioödeemi tekkerisk (vt lõik 4.4).

Neprilüsiini inhibiitorid

Patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi AKE-inhibiitori ja neprilüsiini inhibiitoriga (nt sakubitriil, ratsekadotriil), võib olla suurenenud risk angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.4). Enalapriili samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, sest neprilüsiini ja AKE samaaegne inhibeerimine võib suurendada riski angioödeemi tekkeks. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi

alustada 36 tunni jooksul pärast enalapriilravi viimase annuse võtmist. Ravi enalapriiliga ei tohi alustada enne, kui sakubitriili/valsartaani viimase annuse võtmisest on möödunud 36 tundi (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid

Tiasiidid võivad suurendada organismi reaktsiooni tubokurariinile.

Alkohol, barbituraadid või opioidsed analgeetikumid

Võimalik on ortostaatilise hüpotensiooni tugevnemine (vt lõik 4.5).

Diabeediravimid (suukaudsed ravimid ja insuliin)

Vajalik võib olla diabeediravimite annuste korrigeerimine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kolestüramiin ja kolestipool (ioonvahetusvaigud)

Ionvahetusvaikude juuresolekul väheneb hüdroklorotiasiidi imendumine. Nii kolestüramiini kui ka kolestipooli ühekordne manustamine seob hüdroklorotiasiidi ja vähendab selle imendumist seedetraktist vastavalt kuni 85 ja 43%.

QT-intervalli pikendavad ravimid (nt kinidiin, prokainamiid, amiodaroon, sotalool)

Suurendavad riski *Torsades de pointes* tekkeks.

Südameglükosiidid

Hüpokaleemia võib digitaalsete toksilisi efekte südamesse suurendada või muuta südame nende suhtes tundlikumaks (nt südamevatsakeste erutuvuse tõus).

Kortikosteroidid, AKTH

Elektrolüütide varude tühjenemine, eelkõige hüpokaleemia teke.

Kaliureetilised diureetikumid (nt furosemiid), karbenoksoloon või lahtistite liigtarvitamine

Hüdroklorotiasiid võib suurendada kaaliumi ja/või magneesiumi kadu.

Vasopressoorse toimega amiinid (nt noradrenaliin)

Vasopressorite toime võib väheneda (vt lõik 4.5).

Tsütostaatikumid (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müelosupressiivseid toimeid.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE-inhibiitorid

AKE-inhibiitoreid ei soovitata kasutada raseduse esimese trimestri jooksul (vt lõik 4.4).

AKE-inhibiitorite kasutamine on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri jooksul (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei näita teratogeensuse riski pärast kokkupuudet AKE-inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril; siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Välja arvatud juhul, kui

AKE-inhibiitorravi jätkamist peetakse vältimatuks, tuleb rasestuda kavatsevad patsiendid üle viia mõne muu antihüpertensiivse ravimi kasutamisele, millel on tõestatud ohutusprofiil raseduse ajal.

Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE-inhibiitoritega otsekohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

On teada, et kokkupuude AKE-inhibiitoritega raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab fetotoksilisust (neerutalitluse langus, oligohüdramnion, aeglustunud kolju luustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Tekkinud on oligohüdramnion, mis eeldatavasti näitab loote neerutalitluse langust ning mille tagajärjel võivad tekkida jäsemete kontraktuurid, näokolju arenguhäired ja kopsude hüpoplaasia.

Kui kokkupuude AKE-inhibiitoritega on toimunud raseduse teisel trimestril, on soovitatav neerutalitluse ja kolju ultraheliuuring.

Lapsi, kelle emad on võtnud AKE-inhibiitoreid, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi raseduse ajal (eriti raseduse esimesel trimestril) kasutamise kogemus on piiratud. Loomkatsetest saadud andmed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine teisel ja kolmandal trimestril kahjustada fetoplasentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusaegsete tursete, rasedusaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral, sest ravim võib vähendada plasmamahtu ja põhjustada platsenta hüpoperfusiooni, omamata kasulikku toimet haiguse kulule.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvaesinevates olukordades, kus alternatiivseid ravivõimalusi ei saa kasutada.

Imetamine

Enalapriil

Piiratud farmakokineetilised andmed näitavad rinnapiimas väga väikesi kontsentratsioone (vt lõik 5.2). Kuigi need kontsentratsioonid paistavad kliiniliselt olevat ebatähtsad, ei soovitata RENITEC PLUSi kasutada esimestel nädalatel pärast sünnitust ja enneaegsete vastsündinute imetamise ajal võimalike riskide tõttu toimele südameveresoonkonnale ja neerudele ning kuna kliinilist kogemust ei ole piisavalt. Vanema vastsündinu korral võib kaaluda RENITEC PLUSi kasutamist imetaval emal, kui see ravi on emale vajalik ja last jälgitakse mis tahes kõrvaltoime osas.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub rinnapiima väikestes kogustes. Suurtes annustes rohket kuse eritust põhjustavad tiasiidid võivad pärssida rinnapiima teket. RENITEC PLUSi ei soovitata imetamise ajal kasutada. Kui RENITEC PLUSi kasutatakse imetamise ajal, tuleb annused hoida võimalikult väikesed.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel tuleb arvestada, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida peeringlus või väsimus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

RENITEC PLUS on tavaliselt hästi talutav. Kliinilistes uuringutes on kõrvaltoimed olnud tavaliselt kerged ja mööduvad ning ravi katkestamine ei ole suuremal osal juhtudest olnud vajalik.

Kõige sagedasemad RENITEC PLUSi kliinilise uuringu ajal teatatud kõrvaltoimed olid peavalu ja köha.

RENITEC PLUSi, CO-RENITECi, ainult enalapriili või ainult hüdroklorotiasiidi manustamisel kas kliinilistes uuringutes või pärast seda kui ravim oli juba turul on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Esinemissagedused on määratletud kui: 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 ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. RENITEC PLUSi kõrvaltoimed

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	<i>Teadmata:</i> mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)
Vere ja lümfisüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt:</i> aneemia (sh aplastiline ja hemolüütiline) <i>Harv:</i> neutropeenia, hemoglobiini, hematokriti vähenemine, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, luuüdi depressioon, leukopeenia, pantsütopeenia, lümfadenopaatia, autoimmuunhaigused
Endokriinsüsteemi häired	<i>Teadmata:</i> antidiureetilise hormooni puuduliku sekretsiooni sündroom
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Sage:</i> hüpokaleemia, kolesterooli-, triglütseriidide sisalduse suurenemine, hüperurikeemia <i>Aeg-ajalt:</i> hüpoplükeemia (vt lõik 4.4), hüpomagneseemia, podagra** <i>Harv:</i> veresuhkru sisalduse suurenemine <i>Väga harv:</i> hüperkaltseemia (vt lõik 4.4)
Närvisüsteemi ja psühhiaatrilised häired	<i>Sage:</i> peavalu, depressioon, sünnikoop, maitsetundlikkuse muutus <i>Aeg-ajalt:</i> segasus, somnolentsus, unetus, närvilisus, paresteesia, vertiigo, liibido langus** <i>Harv:</i> ebanormaalsed unenäod, unehäired, (hüpokaleemiast tingitud) parees
Silma kahjustused	<i>Väga sage:</i> ähmane nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Aeg-ajalt:</i> tinnitus
Südame ja vaskulaarsed häired	<i>Väga sage:</i> peeringlus <i>Sage:</i> hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, rütmihäired, stenokardia, tahhükardia <i>Aeg-ajalt:</i> punastamine, südame-pekslemine, müokardiinfarkt või tserebrovaskulaarne tüsistus* (kõrge riskiga haigetel on võimalik sekundaarne teke ülemäärase hüpotensiooni tagajärjel (vt lõik 4.4)) <i>Harv:</i> Raynaud' fenomen
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Väga sage:</i> köha <i>Sage:</i> düspnoe <i>Aeg-ajalt:</i> rinorröa, kurguvalu ja häälekähedus, bronhospasm/ astma <i>Harv:</i> kopsuinfiltraadid, respiratoorne distress (sh pneumoniit ja kopsuturse), riniit, allergiline alveoliit/ eosinofiilne pneumoonia

Seedetrakti häired	<i>Väga sage:</i> iiveldus <i>Sage:</i> kõhulahtisus, kõhuvalu <i>Aeg-ajalt:</i> soolesulgus, kõhunäärmepõletik, oksendamise, düspepsia, kõhukinnisus, isutus, maoärritus, suukuivus, peptiline haavand, kõhupuhitus** <i>Harv:</i> stomatiit/ aftoosne haavandumine, glossiit <i>Väga harv:</i> soole angioödeem
Maksa ja sapiteede häired	<i>Harv:</i> maksapuudulikkus, maksanekroos (võib olla fataalne), hepatiit – hepatotsellulaarne või kolestaatiline, kollatõbi, koletsüstiit (eriti sapikivitõvega patsientidel)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Sage:</i> lööve, (eksanteem), ülitundlikkus/ angioneurootiline ödeem: teatatud on näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioneurootilisest ödeemist (vt lõik 4.4) <i>Aeg-ajalt:</i> higistamine, nahasügelus, nõgestõbi, alopeetsia <i>Harv:</i> multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliatiivne dermatiit, toksiline epidermaalne nekrolüüs, purpur, erütematoosluupus, erüthroderma, pemfigus <i>Teadmata:</i> teatatud on haigusnähtude kompleksist, mille hulka võivad kuuluda mõned või kõik järgnevad sümptomid: palavik, serosiit, vaskuliit, lihasvalu/ -põletik, liigesvalu/ -põletik, positiivsed antinukleaarsed antikehad, settereaktsiooni kiirenemine, eosinofiilia ja leukotsütoos. Võib esineda ka löövet, valgustundlikkust või teisi nahapähte.
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<i>Sage:</i> lihaskrambid*** <i>Aeg-ajalt:</i> liigesevalu **
Neerude ja kuseteede häired	<i>Aeg-ajalt:</i> neerutalitluse häire, neerupuudulikkus, proteiinuuria <i>Harv:</i> oliguuria, interstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<i>Aeg-ajalt:</i> impotentsus <i>Harv:</i> günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Väga sage:</i> astenia <i>Sage:</i> valu rindkeres, väsimus <i>Aeg-ajalt:</i> halb enesetunne, palavik
Uuringud	<i>Sage:</i> hüperkaleemia, kreatiniinisalduse tõus seerumis <i>Aeg-ajalt:</i> vere ureasisalduse suurenemine, hüponatreemia <i>Harv:</i> maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, bilirubiinisalduse suurenemine seerumis

* Kliinilistes uuringutes olid esinemissagedused võrreldavad platseebogrupid ja aktiivse ravi kontrollgruppides täheldatuga.

** Täheldatud ainult 12,5 mg ja 25 mg hüdroklorotiasiidi annustega.

*** Esinemissagedus „sage“ kehtib 12,5 mg ja 25 mg hüdroklorotiasiidi annuste kohta; 6 mg hüdroklorotiasiidi annusega on sagedus „aeg-ajalt“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

RENITEC PLUSi mürgistuse ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub. Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravimi manustamine tuleb lõpetada ja patsienti jälgida. Kui ravim võeti sisse hiljuti, soovitatakse esile kutsuda oksendamist, manustada aktiivsütt või lahtisteid ning samuti tuleb korrigeerida elektrolüütide tasakaaluhäired ning ravida dehüdratsiooni ja hüpotensiooni.

Enalapriilmaleaat

Tänaseni teatatud üleannustamise nähtudest on olulisim ligikaudu kuus tundi pärast ravimi manustamist algav märgatav hüpotensioon, millega kaasneb reniin-angiotensiinsüsteemi blokaad 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 suureneb enalapriilisaldus seerumis vastavalt 100- ja 200-kordseks, võrreldes tavaliste terapeutiliste annuste manustamisega.

Tavaliselt soovitatakse üleannustamise korral infusiooni füsioloogilise soolalahusega. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient asetada šokiasendisse. Võimalusel infundeerida angiotensiin II ja/või katehoolamiine. Kui ravimit võeti hiljuti, võtta kasutusele enalapriilmaleaadi elimineerimiseks sobivad meetmed (nt oksendamise esilekutsumine, maoloputus, absorbentide ja naatriumsulfaadi manustamine). Enalapriil on vereringest hemodialüüsi abil eemaldatav (vt lõik 4.4). Ravile allumatu bradükardia puhul tuleb paigaldada südamestimulaator. Pidevalt tuleb jälgida seerumi elektrolüütide tasakaalu, elulisi näitajaid ja seerumi kreatiniini taset.

Hüdroklorotiasiid

Sagedamini esinevad nähud ja sümptomid on põhjustatud elektrolüütide väljaviimisest (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja liigsest diureesist tingitud dehüdratsioonist. Kui haigele on manustatud ka südameglükosiide, võib hüpokaleemia süvendada südame rütmihäireid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

RENITEC PLUS (enalapriilmaleaat ja hüdroklorotiasiid) on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (enalapriilmaleaat) ja diureetikumi (hüdroklorotiasiid) kombineeritud preparaat, mis on efektiivne hüpertensiooni vastane ravim. Angiotensiini konverteeriv ensüüm (AKE) on peptidüüldipeptidaas, mis katalüüsib angiotensiin I konversiooni pressoorseks aineks – angiotensiin II–ks. Pärast imendumist hüdroklorotiasidetakse enalapriil enalapriilaadiks, mis pärsib angiotensiini konverteerivat ensüümi. AKE inhibeerimise tagajärjena väheneb angiotensiin II sisaldus seerumis, mis viib plasma reniini aktiivsuse suurenemiseni (reniini vabanemise negatiivse tagasiside blokeerimise tõttu) ja aldosterooni sekretsiooni vähenemiseni. Hüdroklorotiasiid on diureetiline ning antihüpertensiivne aine, mis suurendab plasma reniini aktiivsust. Tiasiidide antihüpertensiivse toime mehhanism on teadmata. Hüdroklorotiasiid ei mõjuta tavalist vererõhku.

RENITEC PLUSil on antihüpertensiivne ning diureetiline toime. Enalapriilmaleaati ja hüdroklorotiasidi on hüpertensiooni raviks kasutatud koos ja eraldi. Kuigi 6 mg hüdroklorotiasidi ei anna kliiniliselt olulist antihüpertensiivset efekti võrreldes platseeboga, on 6 mg hüdroklorotiasidi ja enalapriili koosmanustamisel toime vererõhule sünergistlik. Vererõhku alandav toime on märkimisväärselt suurem kui ainult enalapriili manustamisel. Lisaks püsib RENITEC PLUSi antihüpertensiivne toime vähemalt 24 tundi.

AKE on identne kininaas II-ga. Seega võib enalapriil blokeerida ka bradükiniini, tugevatoimelise vasodilataatorpeptiidi degradatsiooni. Kuid selle roll enalapriili terapeutilise toime juures vajab selgitamist.

Toimemehhanism

Samal ajal kui enalapriili vererõhku langetava toime mehhanism arvatakse peamiselt seisnevat RAAS-i (millel on põhiroll vererõhu regulatsioonis) pärssimises, avaldab enalapriil antihüpertensiivset toimet isegi seerumi madala reniinisisaldusega patsientidel.

Farmakodünaamilised toimed

Hüpertooniaga patsientidele enalapriilmaleaadi manustamisel alaneb vererõhk nii lamades kui seistes ning südame löögisagedus oluliselt ei muutu.

Väga harva tekib sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Mõnel patsiendil võtab optimaalse vererõhu languse saavutamine aega mitu ravinädalat. Enalapriilmaleaadi manustamise järsul katkestamisel ei ole täheldatud kiiret vererõhu tõusu.

Enalapriili üksikannuse suukaudsel manustamisel saabub efektiivne AKE inhibitsioon 2 kuni 4 tunni möödudes. Antihüpertensiivset toimet võib märgata ühe tunni möödudes ning maksimaalne vererõhku langetav toime ilmneb 4...6 tundi peale manustamist. Toime kestus sõltub kasutatud annusest. Kuid soovitatavate annuste kasutamisel kestab antihüpertensiivne ja hemodünaamiline toime 24 tundi.

Enalapriiliga teostatud hemodünaamika uuringutes osalenud essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel kaasnes vererõhu langusega perifeerse vastupanu vähenemine, mis suurendas südame väljutusmahtu, kuid südamelöögisagedus muutus vähe või üldsegi mitte. Enalapriilmaleaadi manustamise järgselt paranes verevoolutus neerudes, glomerulaarfiltratsioon ei muutunud. Puuduvad viited naatriumi või vee retentsiooni kohta. Kuid ravielset madala glomerulaarfiltratsiooniga patsientidel vastavad näitajad paranesid.

Antihüpertensiivne ravi enalapriiliga viib vasaku vatsakese hüpertroofia märkimisväärsele regressioonile, kusjuures samaaegselt säilib vasaku vatsakese süstoolne jõud.

Fikseeritud annustega enalapriili ja hüdroklorotiasiidi mõju haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud.

Kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud kontrollitud uuringus (ONTARGET ehk *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* ja VA NEPHRON-D ehk *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna 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 südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

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

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile 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.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete alusel on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, kus oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontrollisikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% CI: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% CI: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi puhul täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus näidati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidi ekspositsiooni 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% CI: 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).

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. Suukaudse enalapriili imendumist ei mõjuta toidu olemasolu seedetraktis.

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. Enalapriil eritub peamiselt neerude kaudu. 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 ACE-le seondumisega. Normaalse neerutalitlusega isikutel saavutati enalapriilaadi seerumikontsentratsioonide püsiseisund neljandaks enalapriilmaleaadi manustamise päevaks. Enalapriili imendumise ja hüdrolüüsi ulatus on raviannuste piires sarnane.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Enalapriilaat eritub peamiselt neerude kaudu. Põhikomponendid uriinis on enalapriilaat (umbes 40% annusest) ning muutumatul kujul enalapriil (umbes 20%). Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiiresti neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudselt manustatud annusest eritub muutumatul kujul 24 tunni jooksul.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidel suureneb enalapriili ja enalapriilaadi sisaldus seerumis. Kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniinikliirens 40...60 ml/min) oli pärast 5 mg enalapriili üks kord päevas manustamist enalapriilaadi AUC püsiseisundis ligikaudu kaks korda kõrgem võrreldes normaalse neerutalitlusega patsientidega. Raske neerupuudulikkuse korral (kreatiniinikliirens ≤ 30 ml/min) suurenes AUC ligikaudu 8 korda. Enalapriilmaleaadi korduvannuste manustamise järgselt saavutatud enalapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg on sellise raskusastme neerupuudulikkuse puhul pikenenud ja aeg püsiseisundi saavutamiseni edasilükkunud. (Vt lõik 4.2.) Enalapriilaati saab üldvereringest hemodialüüsi teel eemaldada. Dialüüsi kliirens on 62 ml/min.

Imetamine

Viiel sünnitanud naisel oli enalapriili keskmine maksimumkontsentratsioon rinnapiimas pärast 20 mg suukaudset üksikannust 1,7 $\mu\text{g/l}$ (vahemik 0,54...5,9 $\mu\text{g/l}$) 4...6 tundi pärast annust. Enalapriilaadi keskmine maksimumkontsentratsioon oli 1,7 $\mu\text{g/l}$ (vahemik 1,2...2,3 $\mu\text{g/l}$). Maksimumkontsentratsioonid tekkisid 24-tunnise perioodi jooksul erinevatel aegadel. Kasutades maksimumkontsentratsiooni andmeid rinnapiimas, hinnatakse ainult rinnapiima toidul oleva vastsündinu maksimaalseks sissevõetavaks koguseks 0,16% ema kehakaalu järgi kohandatud annusest. Suukaudselt 10 mg enalapriili 11 kuud igapäevaselt võtnud naisel oli enalapriili maksimumkontsentratsioon rinnapiimas 2 $\mu\text{g/l}$ 4 tundi pärast annust ja enalapriilaadi maksimumkontsentratsioon oli 0,75 $\mu\text{g/l}$ umbes 9 tundi pärast annust. Rinnapiimas mõõdetud enalapriili ja enalapriilaadi üldkogus 24 tunni jooksul oli vastavalt 1,44 $\mu\text{g/l}$ ja 0,63 $\mu\text{g/l}$. Rinnapiimas oli enalapriilaadi kontsentratsioon ($< 0,2$ $\mu\text{g/l}$) tuvastamatu 4 tundi pärast 5 mg enalapriili üksikannust ühel emal ja 10 mg korral kahel emal; enalapriili kontsentratsioone ei määratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsoonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud enalapriili kahjulikku toimet rottide viljakusele ja reproduktiivsusele, samuti ei ole täheldatud loote vääringuid põhjustavat toimet. Uuringus, kus emastele rottidele manustati ravimit enne viljastumist ja kogu tiinuse vältel, tõusis laktatsiooniperioodis järglaste suremus. Ravim läbib platsentaarbarjääri ja imendub rinnapiima. AKE-inhibiitorite puhul on kirjeldatud loote tervisele kahjulikku toimet (põhjustab loote kahjustumist ja/või surma), kui ravimit manustada teisel ja kolmandal rasedustrimestril.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentaar- kuid mitte hemato-entsefaalbarjääri.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumvesinikkarbonaat
Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Eelgeelistatud tärklis
Värvaine indigotiin (E132)
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumblisterpakendid 28 tabletiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merck Sharp & Dohme OÜ
A. H. Tammsaare tee 47
11316 Tallinn
Eesti Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

316100

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14/06/2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27/09/2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2019