

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENAPRİL® PLUS tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet

Enalapril maleat 20 mg
Hidroklorotiyazid 12,5 mg

içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit 4,10 mg
Laktoz monohidrat 176,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, bir yüzü çentikli düz tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Bu sabit doz kombinasyonu tek başına enalapril ile kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir. Bu sabit doz aynı zamanda 20 mg enalapril maleat ve 12,5 mg hidroklorotiyazidin ayrı ayrı ilaçlar halinde verildiği tansiyonu stabilize edilmiş hastalarda bu ilaçların yerine kullanılabilir. Bu sabit doz kombinasyonu 1. evre tansiyon tedavisinde endike değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ENAPRİL PLUS günde bir defa tek doz olarak yemeklerle birlikte ya da aç karnına kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1). Her iki etkin madde için de doz titrasyonu önerilir. Klinik olarak uygun olan durumlarda doğrudan ADE inhibitörü monoterapisinden sabit doz kombinasyonuna geçiş düşünülebilir.

Genel kullanım dozu günde 1 defa 1 tablettir.

Uygulama şekli:

ENAPRİL PLUS'ın emilimi yiyeceklerden etkilenmediğinden yemek öncesinde, sırasında veya sonrasında yeterli miktarda sıvı ile oral yolla alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klirensi 30 ml/dk'dan büyük olan hastalarda:

Sabit doz kombinasyonuna geçilmeden önce enalapril doz titrasyonu yapılmalıdır. Kıvrım diüretikleri bu popülasyonda tiyazidlere tercih edilir. Bu grup hastalarda enalapril maleat ve

hidroklorotiyazid dozu olabildiğince düşük tutulmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4)

Bu hastalarda düzenli olarak (ör: tedavi stabilize edildikten sonra her 2 ayda bir) potasyum ve kreatinin düzeyleri takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Kreatinin klirensi < 30 ml/dk olan ciddi ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Enalaprilin hipertansiyonu olan pediyatrik hastalarda (<18 yaş) kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda ENAPRİL PLUS kullanımının gençlerdeki kadar iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir. Fizyolojik böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlamasının sabit doz kombinasyonundan önce enalapril ile yapılması tavsiye edilmektedir. (bkz. Bölüm 4.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Enalapril maleata, diğer ADE inhibitörlerine, hidroklorotiyazide ya da bu ürünün bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi \leq 30 ml/dak)
- Anürisi olan hastalarda,
- Daha önce bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjiyonörotik ödem öyküsü bulunan hastalarda,
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödemli olan hastalarda,
- Sülfonamid türevi ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Gebelikte (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Laktasyon döneminde,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Renal arter stenozu olan hastalarda,
- ENAPRİL PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- ENALAPRİL + HİDROKLOROTİYAZİD KOMBİNASYONU:

Hipotansiyon ve elektrolit dengesizliği:

Komplikasyonsuz hipertansif hastalarda semptomatik hipotansiyon nadiren görülmüştür. Enalapril tedavisi gören hipertansif hastalarda hipotansiyon olasılığı; diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare ya da kusma gibi nedenlerle volüm azalması olanlarda daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). Bu hastalarda, uygun aralıklarla serum elektrolit düzeylerinin düzenli olarak kontrol edilmesi gerekir. Kan basıncında aşırı bir düşmenin miyokard enfarktüsüne veya serebrovasküler kazaya yol açabileceği iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı bulunan hastalara özellikle dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan ya da olmayan konjestif kalp yetmezliği hastalarında semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu durum, yüksek doz diüretik kullanımı, hiponatremi veya böbrek fonksiyon

bozukluğundan da anlaşılacağı gibi daha çok şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda görülmektedir. Bu hastalarda tedavi tıbbi gözetim altında, tercihen hastanelerde başlatılmalı ve ENAPRİL PLUS ve/veya diüretik dozu her ayarlandığında hastalar yakından izlenmelidir. Kan basıncındaki aşırı bir düşmenin kalp krizi ya da felce (CVA) yol açabileceği iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı olan hastalarda da aynı yaklaşım uygulanabilir.

Eğer hipotansiyon ortaya çıkarsa hasta sırtüstü yatırılmalı ve eğer gerekliyse intravenöz yolla serum fizyolojik infüzyonu yapılmalıdır. Geçici hipotansif yanıt daha sonraki dozlar için bir kontrendikasyon değildir. Kan basıncı hacim artışı ile bir kez yükseldikten sonra, bu dozlar genellikle zorluk çıkmadan uygulanabilir.

Kan basıncı normal ya da düşük olan konjestif kalp yetmezliği bulunan bazı hastalarda ENAPRİL PLUS tedavisi ile sistemik kan basıncı daha da düşebilir. Bu etki öngörülebilir ve genellikle tedaviyi kesmek için bir neden değildir. Eğer hipotansiyon semptomatik hale gelirse, ENAPRİL PLUS ve/veya diüretik tedavilerinin dozunda bir azaltma yapmak ve/veya kesmek gerekebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Özellikle şiddetli kalp yetmezliği ya da renal arter stenozu dahil, altta yatan renal hastalığı olan hastalarda, enalapril kullanımına bağlı olarak renal yetmezlik bildirilmiştir. Eğer erken fark edilir ve uygun bir şekilde tedavi edilirse, tedaviye bağlı renal yetmezlik genellikle geri dönüşlüdür.

Enalapril titrasyonu bu formülasyonda mevcut değere ihtiyaç olduğunu gösterene kadar ENAPRİL PLUS böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klirensi <80 ml/dak ve >30 ml/dak) uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Görünürde geçirilmiş nefropati öyküsü bulunmayan bazı hipertansif hastalarda enalapril ile bir diüretik'in birlikte kullanımında kan üre ve kreatinin düzeylerinde yükselme görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4 ENALAPRİL: Böbrek fonksiyon bozukluğu; HİDROKLOROTİYAZİD: Böbrek fonksiyon bozukluğu). Eğer ENAPRİL PLUS kullanımı sırasında buna benzer bir durum görülürse ENAPRİL PLUS kombinasyonu uygulaması kesilmelidir. Daha düşük bir dozla tedaviye devam edilebilir ya da her iki etkin maddeden biri tek başına uygulanabilir. Bu durum altta yatan renal arter stenozunun bir belirtisi olabilir (bkz. Bölüm 4.4 ENALAPRİL: Renovasküler hipertansiyon).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Hiperkalemi:

Enalapril ile düşük dozlu diüretik kombinasyonu, hiperkalemi oluşumu riskini ortadan kaldırmamaktadır (bkz. Bölüm 4.4 ENALAPRİL: Hiperkalemi).

Lityum:

Lityum ile kombinasyon genellikle önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Laktoz:

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz – galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

• ENALAPRİL:

Aortik stenoz/Hipertrofik kardiyomiyopati:

Tüm vazodilatörler gibi, ADE inhibitörleri, sol ventrikülün kapakçık ve aortik çıkış yolunda obstrüksiyonu olan hastalarda dikkatli verilmeli ve kardiyojenik şok ve hemodinamik olarak anlamlı obstrüksiyon durumlarında kaçınılmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Özellikle şiddetli kalp yetmezliği ya da renal arter stenozu dahil, altta yatan renal hastalığı olan hastalarda, enalapril kullanımına bağlı olarak renal yetmezlik bildirilmiştir. Eğer erken farkedilir ve uygun bir şekilde tedavi edilirse, tedaviye bağlı renal yetmezlik genellikle geri dönüşlüdür (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4 ENALAPRİL + HİDROKLOROTİYAZİD KOMBİNASYONU: Böbrek fonksiyon bozukluğu; HİDROKLOROTİYAZİD: Böbrek fonksiyon bozukluğu).

Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral böbrek arter stenozu veya tek fonksiyonel böbrekte arteryostenozu olan hastalar ADE inhibitörleriyle tedavi edildiğinde hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artar. Böbrek fonksiyonları serum kreatinindeki hafif değişiklikler şeklinde azalabilir. Bu tür hastalarda tedavi düşük dozlarla, dikkatli doz ayarlandığı ve böbrek fonksiyonlarının izlendiği tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır.

Hemodiyaliz hastaları:

Böbrek yetmezliği için diyaliz gereken hastalarda enalapril kullanılmamalıdır. High-flux membranları (örn. AN 69) ile diyalize edilirken birlikte ADE inhibitörü kullanan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle, bu hastalarda bu özellikteki membranların kullanılmaması veya başka sınıf bir antihipertansif ajan kullanılması tavsiye edilir.

Böbrek nakli:

Böbrek nakli yapılan hastalarda enalapril uygulanmasıyla ilgili hiç bir deneyim olmadığı için enalaprilin bu hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Nadiren, ADE inhibitörleri kolestatik sarılık veya sarılık ile başlayan fulminan hepatik nekrozla devam eden ve bazen ölüme sonuçlanan sendromlarla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması bilinmemektedir. Sarılık gelişen ve hepatik enzimleri yükselen hastalarda ADE inhibitörü kullanımına devam edilmemeli ve gerekli tıbbi gözetim başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 HİDROKLOROTİYAZİD: Karaciğer yetmezliği).

Nötropeni/Agranülositoz:

ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonları olan ve başka komplikasyonu olmayan hastalarda

nötropeni nadiren görülür. Enalapril kollajen damar hastalığı olan, immünosupresif tedavi gören, allopurinol ya da prokainamid kullanan ya da bu faktörleri birlikte içeren, özellikle de mevcut böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Bazı hastalarda yoğun antibiyotik tedavisine cevap vermeyen enfeksiyon vakaları da gözlenmiştir. Enalaprilin bu hastalarda kullanılması durumunda lökosit sayısı periyodik olarak kontrol edilmeli ve hastalara herhangi bir enfeksiyon belirtisini anında doktorlarına bildirmeleri gerektiği anlatılmalıdır.

Hiperkalemi:

Aralarında enalaprilin de bulunduğu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda serum potasyum değerlerinde yükselme gözlenmiştir.

Hiperkalemi gelişmesinde risk faktörleri: Böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi, yaş (>70 yaş), diabetes mellitus, belirgin dehidrasyona eşlik eden durumlar, akut kardiyak yetmezlik, metabolik asidoz ve potasyum tutucu diüretiklerle birlikte kullanım (örn: spironolakton, eplerenon, triamteren veya amilorid), potasyum takviyesi veya potasyum içeren tuz replasmanı olduğu gibi, serum potasyum seviyelerinin yükselmesiyle ilişkilendirilen diğer ilaçlarla birlikte kullanılması (ör: heparin). Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda potasyum takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler ya da potasyum içeren tuz substitütiflerinin kullanımı serum potasyumunda önemli bir artışa neden olabilir. Hiperkalemi ciddi, bazen fatal aritmiyle neden olabilir. Eğer yukarıda belirtilen maddelerden herhangi biriyle birlikte kullanımı gerekiyorsa serum potasyum seviyelerinin düzenli takibi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ENALAPRİL + HİDROKLOTİYAZİD KOMBİNASYONU: Hiperkalemi; HİDROKLOTİYAZİD: Metabolik ve endokrin etkiler ve 4.5).

Hipoglisemi:

Oral antidiyabetik ajanlar ya da insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalara ADE inhibitörü tedavisine başlarken kombinasyon tedavisinin özellikle ilk ayında hipoglisemi bakımından yakından takip edilecekleri söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 HİDROKLOTİYAZİD: Metabolik ve endokrin etkiler ve 4.5).

Aşırı duyarlılık / Anjiyönötik ödem:

Aralarında enalapril maleatın da bulunduğu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda nadiren yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glottis ve/veya larenkste anjiyönötik ödem geliştiği bildirilmiştir. Bu durum tedavinin herhangi bir anında ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda ENAPRİL PLUS hemen kesilmeli ve şişlik ortadan kalkıncaya dek hasta dikkatle gözlenmelidir. Solunum güçlüğü görülmezsin sadece dilin şiştiği durumlarda, antihistaminler ve kortikosteroidlerle tedavi yeterli olmadığından hastaların uzun süreli gözlemlenmesi gerekebilir.

Çok nadir olarak larenks ödemi veya dil ödemeine bağlı anjiyoödem ile ilişkili ölümler bildirilmiştir. Özellikle solunum yolu cerrahisi geçirmiş olanlar olmak üzere dil, glottis ya da larenks tutulumu olan hastalarda solunum yolu tıkanıklığının oluşması muhtemeldir. Larenks ödemi gelişen anjiyönötik ödem ölümle sonuçlanabilir. Dil, glottis veya larenksin hava yolunun kapanmasına yol açabilecek şekilde olaya katılması halinde uygun bir tedavi, örneğin, deri altına hemen 1:1000'lik epinefrin çözeltisi (0,3 ml ila 0,5 ml) uygulanmalıdır.

ADE inhibitörleri alan siyah hastaların beyaz hastalara göre daha yüksek anjiyoödem insidansına sahip oldukları bildirilmiştir. Ancak, genel olarak yüksek anjiyoödem riski siyah ırkta görülür.

ADE inhibitörü tedavisi ile ilgili olmayan bir anjiyoödem öyküsü olan hastalar da, ADE inhibitörü kullanırken artmış anjiyoödem riski altında olabilirler (Ayrıca bkz. Bölüm 4.3).

Eş zamanlı ADE inhibitörü ve mTOR (rapamisin memeli hedefi) inhibitörü (örn. temsirolimus, sirolimus, everolimus) tedavisi gören hastalarda anjiyoödem riskinde artış olabilir.

Hymenoptera (arı, karınca vs. böcek sınıfı) duyarsızlaştırma tedavisi sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

Hymenoptera duyarsızlaştırma tedavisi sırasında ADE inhibitörü alan hastalarda nadiren yaşamı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Bu reaksiyonlar ADE inhibitörü tedavisine geçici olarak ara verilerek önlenir.

LDL aferezi sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

ADE inhibitörü alan hastalarda LDL aferezi sırasında nadiren hayatı tehdit eden anafilaktoid reaksiyonlar görülür. Bu reaksiyonlar her aferezden önce ADE inhibitörü tedavisine geçici olarak ara verilmesiyle önlenmiştir.

Öksürük:

ADE inhibitörleri kullanımı ile öksürük bildirimleri vardır. Bu öksürük karakteristik olarak kuru ve inatçıdır, ancak tedavinin sonlandırılmasıyla kaybolur. Öksürüğün ayırıcı tanısında ADE inhibitörüne bağlı öksürük de göz önünde tutulmalıdır.

Cerrahi/Anestezi:

Büyük ameliyatlarda ya da hipotansiyona yol açan ilaçlarla anestezi alan hastalarda enalapril, kompensatuvar renin salımına bağlı sekonder anjiyotensin II oluşumunu engeller. Eğer hipotansiyon ortaya çıkarsa ve bu mekanizmayla olduğu düşünülürse, hacim replasmanı ile düzeltilebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik:

Gebelik süresince ADE inhibitörleri başlatılmamalıdır. Devam eden ADE inhibitörleri tedavisi gerekli olmadıkça, gebe kalmayı planlayan hastalar gebelikte kullanımı güvenli olduğu belirlenen antihipertansif tedavilere geçiş yapılmalıdır. Gebelik teşhis edildiğinde ADE inhibitörleri tedavisi hemen durdurulmalı ve gerektiğinde alternatif bir tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Etnik Farklar:

Diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinde olduğu gibi, enalapril siyah hipertansif popülasyondaki olası düşük-reninin yüksek prevelans durumu nedeniyle siyah ırk olmayanlara karşı siyah popülasyonda kan basıncının düşürülmesinde belirgin bir şekilde daha az etkilidir.

• **HİDROKLOROTİYAZİD:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Tiyazidler, böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kullanım için uygun bir diüretik olmayabilir ve 30 ml/dak ya da altındaki kreatinin klirensi değerlerinde etkisizdir (örn: orta veya şiddetli böbrek yetmezliği) (bkz. Bölüm 4.4 ENALAPRİL + HİDROKLOROTİYAZİD KOMBİNASYONU: Böbrek fonksiyon bozukluğu, ENALAPRİL: Böbrek fonksiyon bozukluğu).

Bireysel bileşenlerin bu tablet kombinasyonunda mevcut değere ihtiyaç olduğunu gösterene kadar ENAPRİL PLUS böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klirensi ≤ 80 ml/dak) uygulanmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan ya da ilerleyen karaciğer hastalığı bulunan hastalarda sıvı ve elektrolit dengesinde meydana gelecek küçük değişiklikler hepatik komaya neden olabileceğinden bu tür hastalarda tiyazidler dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ENALAPRİL: Karaciğer yetmezliği).

Metabolik ve endokrin etkiler:

Tiyazidler glukoz toleransını bozabilir. Diyabetli hastalarda insülin ya da diğer hipoglisemik ajanların dozlarının ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 ENALAPRİL: Hipoglisemi). Tiyazidler sodyum, magnezyum ve potasyum seviyelerini düşürebilir.

Kolesterol ve trigliserid seviyelerindeki yükselmeler tiyazid diüretik tedavisiyle ilişkili olabilir; ancak ENAPRİL PLUS içeriğindeki 12,5 mg'lık hidroklorotiyazid dozunda minimum etki ya da hiçbir etki olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca 6 mg hidroklorotiyazid ile yapılan klinik çalışmalarda glukoz, kolesterol, trigliseridler, sodyum, magnezyum ya da potasyum üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki bildirilmemiştir.

Tiyazidler üriner kalsiyum atılımını azaltabilir ve bilinen bir kalsiyum metabolizması bozukluğu olmaksızın serum kalsiyumunda aralıklı ya da hafif artışlara neden olabilir. Belirgin hiperkalsemi gizli hiperparatiroidizm belirtisi olabilir. Paratiroid fonksiyonu test edilmeden önce tiyazidler kesilmelidir.

Tiyazid tedavisi bazı hastalarda hiperürisemi ve/veya gutu başlatabilir. Hiperürisemi üzerindeki bu etkinin dozla ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, enalapril üriner ürik asidi artırabilir ve böylece hidroklorotiyazidin hiperürisemik etkisini azaltabilir.

Diüretik tedavisi alan tüm hastalarda olduğu gibi uygun aralıklarla serum elektrolit seviyeleri kontrol edilmelidir.

Hidroklorotiyazid dahil tiyazidler sıvı ya da elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz gibi) neden olabilirler. Ağız kuruluğu, susuzluk, güçsüzlük, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kas ağrıları ya da krampları, kaslarda güçsüzlük, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklar sıvı ya da elektrolit dengesizliğinin uyarı işaretleridir.

Tiyazid diüretiklerinin kullanımı sırasında hipokalemi görülebilse de, beraberinde kullanılan enapril, diüretik kaynaklı hipokalemi riskini azaltabilir. hipokalemi riskinin en yüksek olduğu hastalar karaciğer sirozu olan hastalar, canlı diürezi olan hastalar, oral yolla elektrolit alımı yetersiz olan hastalar ve kortikosteroidlerle ya da ACTH ile tedavi gören hastalardır (bkz. Bölüm 4.5).

Ödemi olan hastalarda sıcak havalarda hiponatremi görülebilir. Klorür eksikliği genellikle hafiftir ve çoğunlukla tedavi gerektirmez.

Tiyazidlerin magnezyumun üriner atılımını artırdığı ve bu şekilde hipomagnezemiye yol açabildiği gösterilmiştir.

Anti-doping testi:

Bu tıbbi ürünün içerisinde bulunan hidroklorotiyazid antidoping testinde pozitif analitik sonuca neden olabilir.

Aşırı duyarlılık:

Alerji ya da bronşiyal astımı bulunan ya da bulunmayan hastalarda duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Tiyazidlerin kullanımı ile sistemik lupus eritematozusun şiddetlendiği ya da aktivasyonu bildirilmiştir.

Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- ENALAPRİL + HİDROKLOROTİYAZİD KOMBİNASYONU:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin çift blokajı:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Diğer antihipertansif ajanlar:

ENAPRİL PLUS, diğer antihipertansif tedavilerle birlikte verildiğinde aditif bir etki ortaya çıkabilir. Nitrogliserin ve diğer nitratlar veya vazodilatörler kan basıncını daha da düşürebilir.

Lityum:

Lityum ve ADE inhibitörlerinin beraber uygulanmasının serum lityum konsantrasyonlarını geri dönüşlü olarak artırdığı ve lityum toksisitesine neden olduğu belirtilmiştir. Tiyazid diüretikleriyle eşzamanı kullanım lityum seviyelerini daha da yükseltebilir ve ADE inhibitörleriyle olan lityum toksisite riskini artırabilir.

ENAPRİL PLUS'ın lityum ile beraber kullanımı tavsiye edilmemektedir, fakat bu kombinasyon gerekli ise serum lityum düzeyleri dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Seçici siklooksijenaz-2-(COX-2) inhibitörleri içeren non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler):

Seçici siklooksijenaz-2-(COX-2) inhibitörleri içeren NSAİİ'lerin kronik kullanımı diüretiklerin ve diğer antihipertansif ilaçların antihipertansif etkilerinin azalmasına yol açabilir. Bu nedenle, anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkisi, ADE inhibitörleri ya da diüretikler seçici COX-2- inhibitörlerini içeren NSAİİ'ler tarafından azaltılabilir.

NSAİİ'ler (COX-2 inhibitörleri dahil) ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri veya ADE inhibitörlerinin serum potasyum seviyelerinin yükselmesi üzerinde aditif etkisi vardır ve renal fonksiyonun kötüleşmesine yol açabilir. Bu durum genellikle geri dönüşlüdür. Nadiren, özellikle yaşlılar veya dehidrate olmuş kişiler gibi kompromize renal fonksiyonu olan hastalarda akut renal yetmezlik görülebilir. NSAİİ'lerin kronik kullanımı ADE inhibitörlerinin etkisini azaltabilir. NSAİİ'lerin kullanımı hidroklorotiyazidin diüretik, natriüretik ve

antihipertansif etkilerini azaltabilir. Dolayısıyla kombinasyon böbrek fonksiyonu riski taşıyan hastalara dikkatli uygulanmalıdır.

- ENALAPRİL:

Potasyum tutucu diüretikler ya da potasyum takviyesi:

ADE inhibitörleri diüretikler tarafından indüklenen potasyum kaybını azaltır. Potasyum desteğinin, potasyum tutucu diüretiklerin (örneğin spironolakton, eplerenon, triamteren ya da amilorid) ve potasyum içeren tuzların, serum potasyumunda anlamlı bir artışa yol açabilir. Eğer bu ilaçların ENAPRİL PLUS ile birlikte kullanılması kanıtlanmış hiperkalemi nedeniyle uygun görülüyorsa, dikkatle ve serum potasyumu sık sık ölçülerek kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Diüretikler (Tiyazid ve kıvrım diüretikleri):

Yüksek doz diüretiklerle tedavi edilen hastalarda hacim veya tuz eksikliği bulunabileceğinden bu hastalarda enalapril tedavisinin başlamasıyla hipotansiyon oluşabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Bu hipotansif etki diüretiklerin kullanımının kesilmesi veya tuz ya da hacim artışının sağlanmasıyla azaltılabilir.

Trisiklik antidepresanlar / antipsikotikler / anestezipler:

ADE inhibitörlerinin ve bazı anestezi ilaçları, trisiklik antidepresanlar ve antipsikotikler ile beraber kullanımı sonucunda hipotansiyon görülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Altın:

Enjeksiyonluk altın (sodyum aurotiyomat) ve enalapril içeren eş zamanlı ADE inhibitör tedavisindeki hastalarda seyrek olarak nitritoid reaksiyonlar (yüz kızarması, kusma, bulantı ve hipotansiyon semptomları dahil) bildirilmiştir.

Rapamisin memeli hedefi (mTOR) inhibitörleri:

Eş zamanlı mTOR inhibitörü (örn. temsirolimus, sirolimus, everolimus) tedavisi gören hastalarda anjiyoödem riskinde artış olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Sempatomimetikler:

Bu ilaçlar ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilirler (bkz. Bölüm 4.5).

Alkol:

Alkol ADE inhibitörlerinin hipotansif etkilerini artırır.

Antidiyabetikler:

Epidemiyolojik çalışmalar ADE inhibitörleri ve antidiyabetik ilaçların (insülinler, oral hipoglisemik ajanlar) eş zamanlı kullanımı hipoglisemi riski ile birlikte kan şekeri düşürücü etkisinde bir artışa neden olabileceğini göstermiştir. Bu risk, ajanların beraber kullanılmasının ilk haftasında ve böbrek yetmezliği olan hastalarda daha sık görülebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Asetilsalisilik asit, trombolitikler ve beta blokerler:

Enalapril asetilsalisilik asitle (kardiyolojik dozlarda), trombolitiklerle ve beta blokerlerle birlikte kullanılabilir.

- HİDROKLOROTİYAZİD:

Polarizasyon yapmayan kas gevşeticiler:

Tiyazidler tükürarinin etkisini kuvvetlendirebilir.

Alkol, barbitüratlar ve narkotik analjezikler:

Ortostatik hipotansiyonun şiddetlenmesi görülebilir.

Kan şekerini düşürücü ajanlar (oral ajanlar ve insülin):

Antidiyabetik ilacın dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:

Hidroklorotiyazid emilimi anyonik değiştirici reçineler varlığında bozular. Hem kolestiramin hem de kolestipol reçinelerinin tek dozu hidroklorotiyazidi bağlar ve gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunun sırasıyla %85 ve %43 oranında azalmasına neden olur.

QT aralığında artış (örn., kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol):

Torsades de pointes riskinde artış.

Digital glikozitler:

Hipokalemi kalbin digitalisin (örn: artmış ventriküler irritabilite) toksik etkilerine karşı yanıtını ya da duyarlılığını artırabilir.

Kortikosteroidler, kortikotropin (ACTH):

Hidroklorotiyazid elektrolit dengesizliğini özellikle de hipokalemiyi şiddetlendirebilir.

Kaliüretik Diüretikler (örn., furosemid), karbenoksolon ya da Laksatiflerin bağımlılığı:

Hidroklorotiyazid potasyum ve/veya magnezyum kaybını artırabilir.

Presör aminler (ör: Noradrenalin):

Presör aminlerin etkisi azalabilir.

Sitostatik ajanlar (ör: siklofosfamid, metotreksat)

Bu sitotoksik maddelerin atılımı hidroklorotiyazid tarafından azalacağından kemik iliği toksisitesinde artış görülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kalmayı planlayan kadınlar, enalapril kullanmayı kesmelidirler. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar olası riskler konusunda bilgilendirilmelidir ve detaylı bireysel risk ve fayda değerlendirmesi yapıldıktan sonra ilaç verilmelidir.

Gebelik dönemi

ENAPRİL PLUS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

ENAPRİL PLUS'ın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Gebelik saptandığında, ENAPRİL PLUS eğer anne için hayat kurtarıcı bir önem taşıyorsa, mümkün olan en kısa zamanda kesilmelidir.

Hamile kalmayı planlayan kadınlar, enalapril kullanmayı kesmelidirler.

Anneleri ENAPRİL PLUS kullanmış bebekler; hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi açısından yakın olarak izlenmelidirler. Plasentadan geçen enalaprilin neonatal dolaşımından periton diyalizi ile temizlenmesi klinik yararlarına sahiptir ve teorik olarak kan değişimi ile de temizlenebilir.

ADE inhibitörleri hamile kadınlara verildiğinde fetal ve neonatal morbidite ve ölüme yol açabilir. Dünya literatüründe bildirilmiş birkaç düzine vaka bulunmaktadır.

Gebe kadınlarda ikinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörlerine uzun süreli maruziyetin fetal toksisite (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyöz, kraniyal kemik oluşumunda yavaşlama) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Fetal böbrek fonksiyonunda azalmayı temsil ettiği düşünülen maternal oligohidramniyöz meydana gelmiştir ve bu durum, uzuv kontraktürleri, kafa yüz deformasyonları ve hipoplastik akciğer gelişimine neden olabilir.

Ayrıca, ADE inhibitörlerinin ilk trimester sırasında kullanımı doğum kusurları riskinin artışıyla ilişkili bulunmuştur. Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren ADE inhibitörleri tedavisine bir maruziyet oluşursa, böbrek fonksiyonlarının ultrasonla kontrolü önerilir. Annesi ADE inhibitörü alan infantlar hipotansiyon açısından yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebelik farkedildiğinde ADE inhibitörlerinin kullanımı mümkün olan en kısa zamanda durdurulmalı ve düzenli olarak fetal gelişim izlenmelidir. Hamile kalmayı planlayan kadınlarda ADE inhibitörleri kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar potansiyel risk konusunda bilgilendirilmeli ve ADE inhibitörlerinin (ENAPRİL PLUS dahil) kullanımı yalnızca mevcut risk ve yararların değerlendirildiği dikkatli bir danışma ve değerlendirme sonrasında kullanılmalıdır.

Hidroklorotiyazid:

Özellikle birinci trimester olmak üzere, gebelik süresince hidroklorotiyazid ile kısıtlı deneyim bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları yetersizdir. Hidroklorotiyazid plasentaya geçer. Hidroklorotiyazid etkisinin farmakolojik mekanizmasına göre, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımı fotoplasenter perfüzyonu riske atabilir ve sarılık, elektrolit dengesinde bozukluk ve trombositopeni gibi neonatal ve fetal etkilere neden olabilir.

Gebelik döneminde üçüncü trimesterde hidroklorotiyazide uzun süreli maruziyet fötoplazental iskemiye ve büyüme geriliği riskine neden olabilir. Bunun yanı sıra, yakın dönemlerde maruziyet durumunda yenidoğanda hipoglisemi ve trombositopeni bildirilmiştir. Hidroklorotiyazid plazma hacmini azalttığı gibi uteroplazental kan akışını da azaltabilir.

Tiyazidler hamilelik ödemi/hipertansiyonu ve/veya preeklamsisi olan hastalara uygulandığı takdirde plazma hacminin azalması ve plasental hipoperfüzyon riski bulunmakta, ancak hastalık tedaviden etkilenmemektedir. Tiyazidler hamilelikteki fizyolojik ödemin tedavisinde kullanılmamalıdır.

Diğer tedavilerin kullanılmadığı nadir durumlar dışında, hidroklorotiyazid gebe kadınlarda sürekli yüksek kan basıncında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

ENAPRİL PLUS laktasyon döneminde kontrendikedir. Hem enalapril hem de hidroklorotiyazid süte geçmektedir. Emziren kadınlarda tiyazidlerin kullanımı anne sütünün azalması ile ilişkilendirilmektedir. Sülfonamid benzeri ajanlara aşırı duyarlılık, hipokalemi ve yenidoğan sarılığı görülebilir.

Yenidoğanda oluşabilecek ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle emzirmenin ya da tedavinin kesilip kesilmeyeceğine ilacın anne için yararı göz önünde bulundurularak karar verilecektir.

Enalapril:

Kısıtlı farmakokinetik veriler, anne sütünde çok düşük konsantrasyonlarda enalapril bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2). Bu konsantrasyonlar klinik açıdan önemsiz olsa da, ENAPRİL PLUS'ın preterm bebeklerde ve doğumdan sonraki ilk birkaç hafta içerisinde kullanılması önerilmez çünkü kardiyovasküler ve renal etkilerde varsayılan bir risk bulunmaktadır ve yeterli klinik deneyim mevcut değildir. Daha büyük bebeklerde ise tedavinin anneye gerekliliği ve bebekte herhangi bir yan etki gözlenmemesi durumunda, emziren annede ENAPRİL PLUS kullanımı değerlendirilebilir.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid anne sütüne çok az miktarda geçer. Yoğun idrar atılımına neden olan yüksek dozdaki tiyazidlerin emziren annede süt üretimini azaltabilir. ENAPRİL PLUS'ın emzirme döneminde kullanılması tavsiye edilmemektedir. Eğer emzirme döneminde kullanılırsa, doz mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme toksisitesi çalışmaları enalaprilin sıçanlarda üreme performansı ve fertilité üzerine etkisi olmadığını ve teratojenik olmadığını göstermektedir. Dişi sıçanların çiftleşmeden önce başlayıp gebelik süresince dozlandığı bir çalışmada yavru sıçan ölüm insidansında laktasyon süresince artış görülmüştür (bkz. Enalapril Kısa Ürün Bilgisi).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanılırken, zaman zaman baş dönmesi veya yorgunluk oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

ENAPRİL PLUS genel olarak iyi tolere edilir. Klinik çalışmalarda, yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir ve çoğu durumda tedaviye ara verilmesine gerek yoktur.

Klinik çalışmalarda raporlanan en yaygın yan etkiler baş ağrısı ve öksürüktür.

Klinik çalışmalarda ya da ilacın pazarlanmasından sonra ENAPRİL PLUS, sadece enalapril ya da sadece hidroklorotiyazid için raporlanan yan etkiler aşağıda listelenmektedir.

Listelenen advers etkiler organ sistemlerine ve sıklıklarına göredir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi (aplastik ve hemolitik anemi dahil)

Seyrek: Nötropeni, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde azalma, trombositopeni, agranülositoz, kemik iliği depresyonu, pansitopeni, lenfadenopati, otoimmün hastalıklar

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UAHSS)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalemi, kolesterol ve trigliseritlerde artış, hiperürisemi

Yaygın olmayan: Hipoglisemi (bkz. Bölüm 4.4), hipomagnezemi, gut**

Seyrek: Kan glukozunda artış

Çok seyrek: Hiperkalsemi (bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon

Yaygın olmayan: Konfüzyon, sinirlilik, uykusuzluk, libido kaybı**

Seyrek: Uyku bozuklukları, rüya anormallikleri, felç (hipokalemi nedeniyle)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baygınlık, tat değişiklikleri

Yaygın olmayan: Somnolans, parestezi, vertigo

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Ritim bozuklukları, anjina pektoris, taşikardi

Yaygın olmayan: Çarpıntı, risk taşıyan hastalarda aşırı hipotansiyon kaynaklı kalp krizi veya inme*

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Baş dönmesi

Yaygın: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon

Yaygın olmayan: Kanlanma

Seyrek: Raynaud sendromu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Burun akıntısı, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, bronkospazm ve astım

Seyrek: Rinit, alerjik alveolit / eozinofilik pnömoni, pulmoner infiltrasyonlar, sıkıntılı solunum (pnömoni ve pulmoner ödem dahil)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Diyare, karın ağrısı

Yaygın olmayan: İleus, pankreatit, kusma, dispepsi, konstipasyon, anoreksi, mide irritasyonu, ağız kuruluğu, peptik ülser, flatulans**

Seyrek: Stomatit/aftöz ülserasyonlar, glosit

Çok seyrek: İnce barsak anjiyoödem

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatik nekroz (ölümcül olabilen), hepatoselüler ya da kolestatik olan hepatit, sarılık, kolesistit (özellikle daha önceden kolesistiti olan hastalarda)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, aşırı duyarlılık / anjiyonörotik ödem: yüz, el ve ayaklar, dudaklar, dil, gırtlak ve/veya boğazda meydana gelen anjiyonörotik ödem (bkz. Bölüm 4.4)

Yaygın olmayan: Terleme, kaşıntı, ürtiker, alopesi

Seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, ekfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroz, purpura (morarma), kutanöz lupus eritematozus, eritroderma, pemfigus

Bilinmiyor: Aşağıdaki yan etkilerin bir kısmını ya da tümünü içeren yan etki kompleksi bildirilmiştir: Ateş, serozit, vaskülit, miyalji/miyozit, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikor (ANA) titresi, yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), eozinofili, lökositoz. Deri döküntüsü, fotosensitivite veya diğer dermatolojik olaylar oluşabilir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas spazmı†

Yaygın olmayan: Artralji**

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Renal disfonksiyon, renal yetmezlik, proteinüri

Seyrek: Oligüri, interstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotans

Seyrek: Meme hacminde artış (jinekomasti)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni

Yaygın: Göğüs ağrısı, yorgunluk

Yaygın olmayan: Halsizlik, ateş

Araştırmalar

Yaygın: Hiperkalemi, serum kreatininde artış

Yaygın olmayan: Kan üre seviyesinde artış, hiponatremi

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış, serum bilirubin düzeylerinde artış

* Klinik çalışmalarda plasebo ve aktif kontrol gruplarının insidans oranları karşılaştırılabilir.

** Sadece 12,5 mg ve 25 mg hidroklorotiyazid dozlarında görülmüştür.

† Kas kramplarının sıklığı genellikle 12,5 mg ve 25 mg hidroklorotiyazid dozlarıyla ilgilidir, ancak vaka sıklığının frekansı 6 mg hidroklorotiyazid dozlarında yaygın değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ENAPRİL PLUS doz aşımı tedavisi için spesifik bilgiler mevcut değildir. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. ENAPRİL PLUS ile tedavi kesilmeli ve hasta yakından takip edilmelidir. Önerilen önlemler kusmanın başlatılması, aktif kömür verilmesi, tablet yakın zamanda alınmışsa laksatif uygulaması ve dedihratasyonun düzeltilmesi, belirlenen prosedürlerle elektrolit dengesizliği ve hipotansiyonu içerir.

Enalapril Maleat

Bugüne kadar bildirilen doz aşımının en fazla öne çıkan özellikleri tabletlerin alınmasından 6 saat sonra başlayan belirgin hipotansiyon ile birlikte renin-anjiyotensin sisteminde blokaj ve stupordur. ADE inhibitörleriyle doz aşımının semptomları dolaşım şoku, elektrolit düzensizlikleri, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, baş dönmesi, anksiyete ve öksürüktür. Terapötik dozlardan sonra görülenden 100 ve 200 kat daha yüksek serum enalaprilat düzeyleri sırasıyla 300 mg ve 440 mg enalapril alındıktan sonra bildirilmiştir.

Doz aşımının önerilen tedavisi normal salin solüsyonunun intravenöz infüzyonudur. Hipotansiyon oluşursa hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Varsa, Anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolaminler ile tedavi de düşünülebilir. Tablet yakın zaman önce alınmışsa, enalapril maleatı uzaklaştırmak için önlem alınmalıdır (örn., emesis, gastrik lavaj, absorbanların uygulanması ve sodyum sülfat). Enalaprilat genel dolaşımdan hemodiyalizle uzaklaştırılabilir (bkz. Bölüm 4.4). Tedaviye dirençli bradikardide pacemaker tedavisi endikedir. Yaşamsal bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sürekli olarak izlenmelidir.

Hidroklorotiyazid

Gözlemlenen en yaygın belirti ve semptomlar elektrolit depleasyonu (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diyürezle sonuçlanan dehidratasyondur. Eğer digitalis de uygulanırsa, hipokalemi kardiyak aritmiyi kuvvetlendirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretik kombinasyonları

ATC kodu: C09BA02

Enalapril maleat:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), anjiyotensin I'i presör madde olan anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalizleyen bir peptidil dipeptidazdır. Emilimin ardından, ADE inhibitörü olan enalaprilata hidrolize olur. Bu enzimin inhibisyonu plazma renin aktivitesinin artmasına (renin

salımındaki negatif geri beslemenin ortadan kalkması nedeniyle) ve aldosteron salgısının azalmasına yol açar.

ADE kininaz II ile özdeşdir. Bu nedenle enalapril ayrıca bradikinin (güçlü bir vazopressör peptid) degradasyonunu da bloke eder. Ancak bu etkinin enalaprilin terapötik etkisi üzerine etkisi bilinmemektedir.

Etki mekanizması:

Enalaprilin kan basıncını düşürücü etkisinin primer olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılamasıyla olduğu bilinmekle birlikte, renin seviyesi düşük olan hipertansiyonlu hastalarda da antihipertansif etkisi görülmüştür.

Enalapril maleat – hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid, plazma renin aktivitesini artıran bir diüretik ve antihipertansif ajandır. Tek başına enalapril renin seviyesi düşük olan hipertansiyonlu hastalarda bile antihipertansif etkiye sahip olsa da, bu hastalarda hidroklorotiyazidle eş zamanlı kullanılması kan basıncında daha fazla düşüşe neden olur.

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonuçlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral yoldan verilen enalapril hızla emilerek en yüksek serum konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşır. İdrarla atılan miktar baz alınarak hesaplanan oral enalapril emilimi yaklaşık %60'dır. Absorpsiyonu takiben oral enalapril hızla ve yüksek oranda potent bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan enalaprilata hidrolize olur. Enalaprilatın doruk serum

konsantrasyonlarına enalapril maleatın oral dozundan 3-4 saat sonra ulaşılır. İdrardaki ana bileşen enalaprilattır ve dozun yaklaşık %40'ına karşılık gelir. Enalaprilin önemli metabolizmasına dair kanıt yoktur. Enalaprilatın serum konsantrasyon profili, ADE'ye bağlanmayla belirgin ilişkisi olan, uzamış terminal faz sergilemektedir. Normal renal fonksiyonu olan deneklerde, enalaprilatın sabit durum serum konsantrasyonlara enalapril maleat uygulamasının dördüncü gününde ulaşmıştır. Oral enalapril maleat emilimi, gastrointestinal yoldaki besin varlığından etkilenmez. Enalaprilin emilim ve hidroliz derecesi, tavsiye edilen terapötik aralıktaki çeşitli dozlar için benzerdir.

Dağılım:

Köpeklerdeki çalışmalar, enalaprilin kan-beyin bariyerini geçmesinin çok zayıf olduğunu, enalaprilatın beyne girmediğini göstermiştir. Enalapril plasenta bariyerine geçer. Hidroklorotiyazid plasentaya geçer fakat kan-beyin bariyerine geçmez.

Biyotransformasyon:

Enalaprilata dönüşmesi dışında enalaprilin önemli bir metabolizasyonu yoktur. Hidroklorotiyazid metabolize olmaz fakat böbrek tarafından çok hızlı elimine olur.

Eliminasyon:

Enalaprilin eliminasyonu başlıca böbrek yoluyla olur. İdrardaki belli başlı bileşenleri dozun % 40'ı oranında enalaprilat ve değişmemiş enalaprilidir. Oral enalapril maleatın çoklu dozlarından sonra enalaprilat birikimi için etkin yarılanma ömrü 11 saattir. Hidroklorotiyazidin plazma seviyeleri en az 24 saat izlendiği zaman, plazma yarılanma ömrünün 5.6 ila 14.8 saat arasında değiştiği gözlenmiştir. Hidroklorotiyazid böbreklerden idrarla hızla ve değişmeden atılır. 24 saat içinde oral dozun en az % 61'i değişmeden atılır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Yeterli veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Enalaprilat genel sirkülasyondan diyaliz ile ayrılabilir.

Laktasyon:

Beş postpartum kadında oral 20 mg'lık tek dozdan 4 ila 6 saat sonra, ortalama enalapril doruk süt seviyesi 1,7 µg/L'dir (aralık 0,54 ila 5,9 µg/L). 24 saatlik periyotta çeşitli zamanlarda meydana gelen pikler için ortalama enalaprilat doruk seviyesi 1,7 µg/L'dir (aralık 1,2 ila 2,3 µg/L). Doruk süt seviye verileri kullanılarak, sadece anne sütü ile beslenen bebeğin tahmini maksimum alımı, maternal ağırlık-ayarlanmış dozajın yaklaşık %0,16'sı olacaktır. 11 ay boyunca günde oral yoldan 10 mg enalapril alan bir kadında doruk enalapril süt seviyeleri, bir dozdan 4 saat sonra 2 µg/L ve doruk enalaprilat seviyeleri ise dozdan yaklaşık 9 saat sonra 0,75 µg/L'dir. 24 saatlik periyotta sütte ölçülen toplam enalapril ve enalaprilat miktarı, süütün sırasıyla 1,44 µg/L ve 0,63 µg/L'sidir. Bir annede 5 mg enalaprilin tek dozu ve iki annede 10 mg dozundan 4 saat sonra enalaprilat süt seviyeleri saptanamamıştır (<0,2 µg/L), enalapril seviyeleri tayin edilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Anlamlı veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit
Povidon K 30
Mikrokristalin selüloz
Laktoz monohidrat
Krospovidon
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Veri bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 tablet içeren, Al/Al blisterde, kutuda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6
34805 Kavacık-Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

205/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.06.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ