

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENAPRİL® 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 10 mg enalapril maleat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı) 124,6 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Yuvarlak, düz, kenarları yuvarlatılmış kırmızı-kahverengi, bir tarafı çentikli, yüzeyi ve iç kısmı beyaz benekli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ENAPRİL,

- Esansiyel hipertansiyonun tüm derecelerinin tedavisinde (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1),
- Renovasküler hipertansiyon (bilateral renal arter stenozu hariç) tedavisinde,
- Kalp yetmezliği tedavisinde,
- Semptomları hafifletmek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla semptomatik kalp yetmezliğinin bütün derecelerinin tedavisinde,
- Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu \leq %35) olan hastalarda semptomatik kalp yetmezliğinin önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

ENAPRİL tabletlerin emilimi gıdalardan etkilenmez.

Doz hastanın profiline (bkz. Bölüm 4.4) ve kan basıncı yanıtına göre belirlenmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon

Hastanın durumuna ve hipertansiyon derecesine bağlı olarak başlangıç dozu 5-20 mg arasındadır (aşağıya bakınız) (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1). ENAPRİL günde bir kez alınır. Hafif hipertansiyonda önerilen başlangıç dozu 5-10 mg'dır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi güçlü şekilde aktive edilmiş hastalar (örn., renovasküler hipertansiyon, tuz ve/veya hacim azlığı, kardiyak dekompanseasyon veya ciddi hipertansiyon) başlangıç dozunun ardından kan basıncında aşırı düşüş yaşayabilirler. Bu tip hastalarda 5 mg veya daha düşük başlangıç dozu önerilir ve tedaviye tıbbi gözetim altında başlanmalıdır.

Enalapril tedavisine başlanırken, daha önce yüksek doz diüretikler ile tedavi yapılmış olunması volüm azalmasına ve hipotansiyon riskine yol açabilir. Bu tip hastalarda 5 mg veya daha düşük

başlangıç dozu önerilir. Eğer mümkünse, diüretik tedavisi ENAPRİL tedavisine başlamadan önce 2-3 gün süreyle kesilmelidir. Böbrek fonksiyonu ve serum potasyum düzeyi izlenmelidir.

Klasik idame dozu günde 20 mg'dır. Maksimum idame dozu günde 40 mg'dır.

Kalp yetmezliği/aseptomatik sol ventrikül disfonksiyonu

Semptomatik kalp yetmezliği tedavisinde ENAPRİL diüretiklere ve uygun olduğunda digital veya beta-bloklere ilave olarak kullanılır. Semptomatik kalp yetmezliği veya aseptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ENAPRİL'in başlangıç dozu 2,5 mg'dır ve kan basıncı üzerindeki başlangıç etkisinin belirlenmesi için dikkatli tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır. Kalp yetmezliğinde ENAPRİL tedavisine başlandıktan sonra, semptomatik hipotansiyon yokluğunda veya semptomatik hipotansiyonun etkin tedavisinin ardından doz aşamalı olarak klasik idame dozu olan 20 mg'a çıkarılmalıdır; bu doz hastanın toleransına bağlı olarak tekli doz veya bölünmüş iki doz şeklinde uygulanmalıdır. Bu doz titrasyonunun 2-4 haftalık sürede yapılması önerilir. Maksimum doz bölünmüş iki doz şeklinde verilen günde 40 mg'dır.

Kalp yetmezliği/aseptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ENAPRİL'in önerilen dozaj titrasyonu

Hafta	Doz mg/gün
1. Hafta	1-3. günler: tekli doz ile 2,5 mg/gün* 4-7. günler: bölünmüş iki doz ile 5 mg/gün
2. Hafta	Tekli doz veya bölünmüş iki doz ile 10 mg/gün
3. ve 4. Haftalar	Tekli doz veya bölünmüş iki doz ile 20 mg/gün

*Böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya diüretik alan hastalarda özel önlemler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

ENAPRİL tedavisine başlamadan önce ve başladıktan sonra hem kan basıncı hem de böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Çünkü hipotansiyon ve bunun sonucu olarak (daha nadir) böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Diüretiklerle tedavi edilen hastalarda, mümkünse ENAPRİL tedavisine başlamadan önce doz azaltılmalıdır. ENAPRİL'in başlangıç dozundan sonra hipotansiyon görülmesi ENAPRİL ile kronik tedavi sırasında hipotansiyonun tekrar görüleceği anlamına gelmez ve ilacın devamlı kullanımı açısından engel teşkil etmez. Serum potasyum düzeyi ve böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.

Uygulama şekli:

ENAPRİL çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır.

ENAPRİL aç ya da tok karına alınabilir.

Oral yoldan uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Genel olarak, enalapril uygulama aralıkları uzatılmalı ve/veya dozaj azaltılmalıdır.

Böbrek yetmezliğinde dozaj

Kreatinin klirensi (CrCl) ml/dak	Başlangıç dozu mg/gün
30 < CrCl < 80 ml/dak	5-10 mg
10 < CrCl ≤ 30 ml/dak	2,5 mg
CrCl ≤ 10 ml/dak	Diyalize girilen günlerde 2,5 mg*

*bkz. Bölüm 4.4

Enalaprilat diyalizle uzaklaştırılabilir. Diyalize girilmeyen günlerdeki dozaj kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

ENAPRİL'in hipertansif pediyatrik hastalarda kullanımıyla ilgili klinik çalışma deneyimi sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2).

Tabletleri yutabilen hastalarda doz hastanın profiline ve kan basıncı yanıtına göre belirlenmelidir. Önerilen başlangıç dozu 20 kg'dan 50 kg'a kadar hastalarda 2,5 mg ve 50 kg ve üzeri hastalarda 5 mg'dır. ENAPRİL günde bir kez alınır. Dozaj hastanın gereksinimlerine bağlı olarak 20 kg'dan 50 kg'a kadar hastalarda günde maksimum 20 mg'a ve 50 kg ve üzeri hastalarda 40 mg'a çıkarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Veri bulunmadığından, ENAPRİL glomerüler filtrasyon hızı <30 mL/dak./1,73 m² olan yenidoğanlarda ve pediyatrik hastalarda önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Doz, yaşlı hastanın böbrek fonksiyonuna uygun olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

ENAPRİL, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Enalapril, yardımcı maddelerden herhangi birine veya başka bir ADE inhibitörüne karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Daha önce bir ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjiyoödem öyküsü bulunan hastalarda,
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödemli olan hastalarda,
- Gebelikte (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- ENAPRİL 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).
- Sakubitril/valsartan tedavisiyle birlikte kullanımı kontrendikedir. ENAPRİL sakubitril/valsartanın son dozundan sonraki ilk 36 saat öncesinde başlatılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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.

Semptomatik hipotansiyon:

Komplikasyonsuz hipertansif hastalarda semptomatik hipotansiyon ender olarak görülmüştür. ENAPRİL tedavisi gören hipertansif hastalarda semptomatik 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). Aynı zamanda böbrek yetersizliği olan ya da olmayan konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu olasılık, yüksek dozlarda loop diüretikleri kullanılması, hiponatremi veya fonksiyonel böbrek bozukluğunun da yansıttığı gibi, kalp yetmezliği daha şiddetli olan hastalarda daha yüksektir. Bu hastalarda tedavi tıbbi gözetim altında başlatılmalı ve ENAPRİL ve/veya diüretik dozu her ayarlandığında hastalar yakından izlenmelidir. Kan basıncındaki aşırı bir düşmenin miyokard infarktüsüne ya da serebrovasküler kazaya yol açabileceği iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı olan hastalara da aynı yaklaşım uygulanabilir.

Eğer hipotansiyon ortaya çıkarsa hasta supine pozisyonuna getirilmeli ve eğer gerekliyse intravenöz yolla serum fizyolojik infüzyonu yapılmalıdır. Geçici hipotansif bir yanıt daha sonraki dozlar için kontrendikasyon değildir. Volüm genişlemesiyle birlikte kan basıncı bir kere yükseldikten sonra, bu dozlar genellikle zorluk çıkmadan uygulanabilir.

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

Aortik veya mitral kapak stenozu/Hipertrofik kardiyomiopati:

Tüm vazodilatatörlerde olduğu gibi, sol ventrikülde kapak ve çıkış yolunda obstrüksiyon olan hastalara ADE inhibitörleri dikkatle verilmeli ve kardiyojenik şok ve hemodinamik yönden belirgin obstrüksiyon durumlarında verilmemelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde (kreatinin klirensi <80 ml/dak) başlangıçtaki enalapril dozajı hastanın kreatinin klirensine (bkz. Bölüm 4.2) ve daha sonra da hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre ayarlanmalıdır. Bu hastalarda potasyum ve kreatinin düzeylerinin rutin takibi normal tıbbi uygulamanın bir parçasıdır.

Ciddi kalp yetmezliği veya altta yatan böbrek rahatsızlığı (renal arter stenozu dahil) olan hastalar başta olmak üzere, enalapril ile ilişkili böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Derhal fark edilip uygun şekilde tedavi edilirse, enalapril tedavisiyle ilişkili olan böbrek yetmezliği genellikle geri dönüşlüdür.

Daha önceden belirgin böbrek hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalar, enalapril ile birlikte bir diüretik verildiğinde kan üre ve kreatinin düzeylerinde artışlar yaşamıştır. Enalapril dozunda azaltım ve/veya diüretik kesilmesi gerekebilir. Bu durum altta yatan renal arter stenozu olasılığını akla getirmelidir (aşağıdaki başlığa bakınız).

Renovasküler hipertansiyon:

Bilateral renal arter stenozu veya çalışan tek böbrekte arter stenozu olan hastalar ADE inhibitörleriyle tedavi edildiklerinde hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artar. Böbrek fonksiyon kaybı serum kreatinininde hafif değişiklikler ile birlikte oluşabilir. Bu hastalarda tedaviye yakın tıbbi gözetim altında, düşük dozlarla, dikkatli titrasyonla ve böbrek fonksiyonu izlenerek başlanmalıdır.

Böbrek nakli:

ENAPRİL'in yakın tarihte böbrek nakli yapılmış hastalara uygulanmasına ilişkin deneyim yoktur. Bu nedenle ENAPRİL tedavisi önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Nadir olarak, ADE inhibitörleri kolestatik sarılık veya hepatitle başlayan ve fulminant karaciğer nekrozuna ve (bazen) ölüme kadar ilerleyen bir sendromla ilişkili olmuştur. Bu sendromun mekanizması bilinmemektedir. ADE inhibitörleri alan ve sarılık gelişen ya da karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme olan hastalar ADE inhibitörünü kullanmayı bırakmalı ve uygun tıbbi takibe alınmalıdır.

Nötropeni/Agranülositoz:

ADE inhibitörleri alan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Böbrek fonksiyonu normal olan ve komplikasyona yol açacak başka hiçbir faktör olmayan hastalarda nötropeni ender görülür. Kolajen damar hastalığı olan, immün supresif tedavi alan, allopurinol veya prokainamid tedavisi alan veya bu faktörlerin kombinasyonu bulunan hastalarda, eğer mevcut böbrek fonksiyon bozukluğu varsa, enalapril son derece dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalardan bazıları ciddi enfeksiyonlar yaşamış ve bazen yoğun antibiyotik tedavisine yanıt vermedikleri zamanlar olmuştur. Bu tip hastalarda enalapril kullanılırsa, akyuvar sayısının periyodik olarak izlenmesi önerilir ve hastalara herhangi bir enfeksiyon belirtisini bildirmeleri öğütlenmelidir.

Aşırı duyarlılık/Anjiyoneotik ödem:

Aralarında ENAPRİL'in de bulunduğu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glottis ve/veya larenkste anjiyoneotik ödem bildirilmiştir. Bu durum tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Bu tip durumlarda ENAPRİL derhal kesilmeli ve hasta bırakılmadan önce semptomların tam iyileştiğinden emin olmak için uygun takip yapılmalıdır. Sadece dilin şiştiği ve solunum güçlüğünün olmadığı durumlarda bile, hastaların uzun süre gözlem altında tutulması gerekebilir, çünkü antihistaminikler ve kortikosteroidlerle tedavi yeterli olmayabilir.

Çok nadir olarak, larenks ödemi veya dil ödemine bağlı anjiyoödem ile ilişkili ölümler bildirilmiştir. Dil, glottis veya larenkste ödem olan hastalar (özellikle solunum yolu cerrahisi geçirmiş olanlar) solunum yolunda tıkanma yaşayabilirler. Dil, glottis veya larenkste ödem solunum yolunda obstrüksiyona neden olduğunda subkutan adrenalın solüsyonu 1:1000 (0,3 ml – 0,5 ml) ve/veya hava yolunu açık tutma girişimlerini içeren uygun tedavi derhal uygulanmalıdır.

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskindeki artış nedeniyle kontrendikedir. ENAPRİL tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar sakubitril/valsartan tedavisine başlanmamalıdır. Sakubitril/valsartan tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar ENAPRİL tedavisine başlanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

ADE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn., sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile birlikte kullanımı anjiyoödem riskini artırabilir (örn., hava yolu tutulumu ile birlikte veya hava yolu tutulumu olmaksızın hava yolu ya da dilin şişmesi) (Bkz. Bölüm 4.5). Halihazırda bir ADE inhibitörü alan bir hastada rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn., sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin başlatılırken dikkatli olunmalıdır.

ADE inhibitörleri alan siyah hastaların siyah ırk dışındaki hastalara göre daha yüksek anjiyoödem insidansına sahip oldukları bildirilmiştir.

ADE inhibitörü tedavisine bağlı olmayan anjiyoödem öyküsü olan hastalar bir ADE inhibitörü kullanırken artmış anjiyoödem riski taşıyabilirler (bkz. Bölüm 4.3).

Hymenoptera desensitizasyonu sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

ADE inhibitörleri alan hastalar hymenoptera zehiri ile desensitizasyon sırasında nadir olarak yaşamı tehdit eden anafilaktoid reaksiyonlar yaşamışlardır. Bu reaksiyonlar her desensitizasyondan önce ADE inhibitörü tedavisine geçici olarak ara verilerek önlenmiştir.

LDL aferezi sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

ADE inhibitörleri alan hastalar dekstran sülfat ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-aferezi sırasında nadir olarak yaşamı tehdit eden anafilaktoid reaksiyonlar yaşamışlardır. Bu reaksiyonlar her aferezden önce ADE inhibitörü tedavisine geçici olarak ara verilerek önlenmiştir.

Hemodiyaliz hastaları:

High-flux membranları (örn. AN 69®) ile diyalize edilirken birlikte ADE inhibitörü kullanan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle, bu hastalarda başka sınıf bir membran veya antihipertansif ajanın kullanılması tavsiye edilir.

Hipoglisemi:

Oral antidiyabetik ajanlar veya insülin ile tedavi edilen ve bir ADE inhibitörüne başlayan diyabetik hastalara özellikle kombine kullanımın ilk ayında hipoglisemiyi yakından izlemeleri söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Öksürük:

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

Cerrahi/Anestezi:

Büyük ameliyatlar sırasında ya da hipotansiyona yol açan ilaçlarla anestezi alan hastalarda enalapril, kompensatuvar renin salınımına sekonder anjiyotensin II oluşumunu engeller. Eğer hipotansiyon ortaya çıkarsa ve bu mekanizmayla olduğu düşünülürse, volüm genişletilerek düzeltilebilir.

Hiperkalemi:

Enalapril dahil olmak üzere ADE inhibitörleriyle tedavi edilen bazı hastaların serum potasyum düzeyinde yükselmeler gözlenmiştir. Hiperkalemi gelişimi için risk faktörleri böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonunda kötüleşme, yaş (>70), diabetes mellitus, araya giren olaylar (özellikle dehidratasyon), akut kardiyak dekompanseasyon, metabolik asidoz ve potasyum tutucu diüretikler (örn., spironolakton, eplerenon, triamteren veya amilorid), potasyum katkıları

veya potasyumlu tuzların eş zamanlı kullanımı veya serum potasyumunda artışlarla ilişkili (örn., heparin, trimetoprim/sülfametoksazol olarak da bilinen ko-trimoksazol) başka ilaçların kullanımınıdır. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda potasyum katkıları, potasyum tutucu diüretikler veya potasyumlu tuzların kullanımı serum potasyumunda anlamlı artışa yol açabilir. Hiperkalemi ciddi ve bazen de ölüme neden olan aritmiler oluşturabilir. Enalapril ve yukarıda belirtilen ajanlardan herhangi birinin eş zamanlı kullanımının uygun olduğuna karar verilirse, bunlar çok dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum düzeyleri periyodik olarak ölçülmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Lityum:

Lityum ve enalapril kombinasyonu genel olarak önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik:

Gebelik süresince ADE inhibitörleri ile tedavi başlatılmamalıdır. Devam eden ADE inhibitörleri tedavisi gerekli olmadıkça, gebe kalmayı planlayan hastalarda 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).

Pediyatrik popülasyon:

Altı yaşından büyük hipertansif çocuklarda etkililik ve güvenlilik deneyimi sınırlıdır ancak diğer endikasyonlarda hiçbir deneyim yoktur. İki ayın üzerindeki çocuklarda farmakokinetik veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2). **ENAPRİL çocuklarda hipertansiyon dışı endikasyonlar için önerilmez.**

Veri bulunmadığından ENAPRİL glomerüler filtrasyon hızı <30 mL/dak./ $1,73$ m² olan yenidoğanlarda ve pediyatrik hastalarda önerilmez (bkz. Bölüm 4.2).

Etnik farklar:

Diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinde olduğu gibi, enalapril siyah kişilerde siyah ırktan olmayan kişilere göre kan basıncı düşürümü yönünden belirgin biçimde daha az etkindir; bunun muhtemel nedeni siyah hipertansif popülasyonda düşük renin düzeyinin daha yüksek prevalansta olmasıdır.

Laktoz:

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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).

Anjiyoödem riskini artıran tıbbi ürünler:

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan tedavisiyle birlikte kullanımı anjiyoödem riskindeki artış nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). ADE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn., sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile birlikte kullanımı anjiyoödem riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Potasyum tutucu diüretikler potasyum takviyesi veya potasyumlu tuz:

ADE inhibitörleri diüretik ile oluşan potasyum kaybını azaltır.

Serum potasyum genellikle normal limitlerde kalsa da, enalapril ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi oluşabilir. Potasyum tutucu diüretikler (örn., spironolakton, eplerenon, triamteren veya amilorid) potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz katkıları serum potasyum düzeylerinde belirgin artışlara neden olabilir. Trimetoprimin amilorid gibi potasyum tutucu diüretik olarak etki ettiği bilindiğinden enalapril, trimetoprim ve ko-trimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol) gibi serum potasyumu artıran diğer ajanlarla birlikte uygulanması durumunda ayrıca dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle enalaprilin yukarıda belirtilen tıbbi ürünlerle kombinasyonu önerilmez. Eğer eş zamanlı kullanımı endike ise, dikkatle ve serum potasyumu sık sık izlenerek kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Diüretikler (tiyazid veya loop diüretikleri):

Enalapril tedavisine başlanırken, daha önce yüksek doz diüretikler ile tedavi volüm azalmasına ve hipotansiyon riskine yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4). Hipotansif etkiler diüretik kesilerek, volüm veya tuz alımı artırılarak ya da enalaprilin düşük bir dozuyla tedaviye başlanarak azaltılabilir.

Diğer antihipertansif ajanlar:

Bu ajanların eş zamanlı kullanımı enalaprilin hipotansif etkilerini artırabilir. Nitrogliserin ve diğer nitratlar ya da diğer vazodilatörlerle birlikte kullanımı kan basıncını daha da düşürebilir.

Lityum:

Lityum ile ADE inhibitörlerinin eş zamanlı uygulanması sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geçici yükselmeler ve toksisite bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak tiyazid diüretiklerin kullanımı lityum düzeylerini daha da artırabilir ve ADE inhibitörlerine bağlı lityum toksisitesi riskini artırabilir. Enalaprilin lityum ile birlikte kullanımı önerilmez ancak birlikte kullanımı gerekliyse serum lityum düzeyleri dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Trisiklik antidepressanlar/Antipsikotikler/Anestezikler/Narkotikler:

Belirli anestezik tıbbi ürünler, trisiklik antidepressanlar ve antipsikotiklerin ADE inhibitörleri ile birlikte kullanımı kan basıncını daha da düşürebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Seçici siklooksijenaz-2-(COX-2) inhibitörleri dahil non-steroidal anti-enflamatuvar 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 ya da ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisi, seçici COX-2 inhibitörleri dahil 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. Özellikle riskli renal fonksiyonu olan hastalarda (diüretik tedavisi alanlar dahil hacim kaybı olan hastalar veya

yaşlılar gibi) nadiren akut renal yetmezlik görülebilir. Bu nedenle riskli renal fonksiyonu olan hastalara kombinasyon tedavisi dikkatli uygulanmalıdır. Hastalar uygun bir şekilde hidrate edilmeli ve eş zamanlı tedavinin başlamasından sonra böbrek fonksiyonu izlenmesine dikkat edilmeli ve bundan sonra periyodik olarak yapılmalıdır.

Altın:

Nitritoid reaksiyonlar (semptomlar yüzde kızarıklık, bulantı, kusma ve hipotansiyonu içerir) enjektabl altın (sodyum aurotiyomalat) tedavisiyle birlikte enalapril gibi bir ADE inhibitörüyle tedavi alan hastalarda nadiren 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).

Ko-trimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol):

Eş zamanlı ko-trimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol) tedavisi alan hastalarda, hiperkalemi riskinde artış olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Sempatomimetikler:

Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Antidiyabetikler:

Epidemiyolojik çalışmalar ADE inhibitörleriyle birlikte antidiyabetik ilaçların (insülinler, oral hipoglisemik ajanlar) kullanımının kan glukozunu düşürme etkisinde artışla beraber hipoglisemi riskine yol açabildiğini ortaya koymuştur. Bu durum kombine tedavinin ilk haftalarında ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha sık görülmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Siklosporin:

ADE inhibitörlerinin siklosporinle birlikte kullanımında hiperkalemi oluşabilir. Serum potasyumun takip edilmesi önerilir.

Heparin:

ADE inhibitörlerinin heparinle birlikte kullanımında hiperkalemi oluşabilir. Serum potasyumun takip edilmesi önerilir.

Alkol:

Alkol ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisini artırır.

Asetil salisilik asit, trombolitikler ve β -blokörler:

Enalapril asetil salisilik asit (kardiyolojik dozlarda), trombolitikler ve beta-blokörler ile birlikte güvenle uygulanabilir.

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

Gebelikte kontrendikedir.

Gebeliğin ilk trimesterında ADE inhibitörlerine maruziyet sonrası teratojenisite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir; ancak riskte küçük bir artış göz ardı edilemez. Devam eden ADE inhibitörü tedavisinin gerekli olmadığı düşünülmedikçe, gebeliği planlayan hastalar, gebelikte kullanılmak üzere belirlenmiş bir güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilerle değiştirilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde ADE inhibitörlerinin kullanımına son verilmeli ve geçerli olduğunda alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde uzun süreli enalapril maruz kalımının insanda fetotoksisite (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisite (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) görülür (bkz. Bölüm 5.3). Muhtemelen fetal renal fonksiyonda azalmanın göstergesi olan maternal oligohidramniyoz raporlanmıştır ve uzuv kontraktürleri, kafa yüz malformasyonları ve pulmoner hipoplazi ile sonuçlanabilir. Ayrıca gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerinin kullanımı doğum defektlerinde potansiyel artışla ilişkilendirilmiştir.

Gebeliğin ikinci trimesterından itibaren ADE inhibitörleri tedavisine bir maruziyet oluşursa, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrasonla kontrolü önerilir. Annesi ADE inhibitörü alan infantlar hipotansiyon açısından yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Enalapril ve enalaprilat anne sütüne geçer ancak emzirilen bebekteki etkileri belirlenmemiştir. Bu nedenle emzirme döneminde enalapril kullanımı önerilmez.

Kısıtlı farmakokinetik veriler, anne sütünde çok düşük konsantrasyonlarda enalapril bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2). Bu konsantrasyonlar klinik açıdan önemsiz olsa da, ENAPRİL'in 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 kullanımı değerlendirilebilir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme toksisitesi çalışmaları enalaprilin sıçanlarda fertilité ve üreme performansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını ve teratojenik olmadığını göstermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanılırken, ENAPRİL'in zaman zaman baş dönmesi veya yorgunluk etkisi oluşturabildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); 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 azalması, hematokrit azalması, trombositopeni, agranülositoz, kemik iliği depresyonu, pansitopeni, lenfadenopati, otoimmün hastalıklar

Endokrin hastalıklar

Bilinmiyor: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UAHSS)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipoglisemi (bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon

Yaygın olmayan: Konfüzyon, sinirlilik, uykusuzluk

Seyrek: Uyku bozuklukları, rüya anormallikleri

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sersemlik

Yaygın: Baş ağrısı, senkop, 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: Göğüs ağrısı, ritim bozuklukları, angina pectoris, taşikardi

Yaygın olmayan: Çarpıntı, miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olay*, yüksek riskli hastalarda muhtemelen aşırı hipotansiyona sekonder olarak (bkz. Bölüm 4.4).

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon (ortostatik hipotansiyon dahil)

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon, aşırı kızarma

Seyrek: Raynaud sendromu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Rinore, boğaz ağrısı ve ses kısıklığı, bronkospazm/astım

Seyrek: Pulmoner infiltrasyonlar, rinit, alerjik alveolit/eozinofilik pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Diyare, abdominal ağrı

Yaygın olmayan: İleus, pankreatit, kusma, dispepsi, konstipasyon, anoreksi, gastrik iritasyon, ağız kuruluğu, peptik ülser

Seyrek: Stomatit/aftöz ülserasyonlar, glosit

Çok seyrek: İnce barsak anjiyoödem

Hepatobilyer hastalıklar

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatit – hepatoselüler veya kolestatik, nekrozu içeren hepatit, kolestaz (sarılık dahil)

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 bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4)

Yaygın olmayan: Diaforez, prurit, ürtiker, alopesi

Seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, ekfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroz, pemfigus, eritroderma

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 olmayan: Kas krampları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği, proteinüri

Seyrek: Oligüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotans

Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Halsizlik, ateş

Araştırmalar:

Yaygın: Hiperkalemi, serum kreatininde artış

Yaygın olmayan: Kan üre düzeyinde artışlar, hiponatremi

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış, serum bilirubin düzeyinde artış

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

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 (TÜFAM)'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

İnsanlarda doz aşımı verileri sınırlıdır. 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmasötik grubu: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ATC kodu: C09A A02

Etki mekanizması:

ENAPRİL (enalapril maleat) L-alanin ve L-prolin adı verilen iki aminoasidin bir türevi olan enalaprilin maleat tuzudur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) Anjiyotensin I'in presör madde Anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalizleyen bir peptidil dipeptidazdır. Emildikten sonra enalapril enalaprilata hidrolize olur ve enalaprilat ADE'yi inhibe eder. ADE inhibisyonu plazmadaki Anjiyotensin II'nin azalmasına yol açar ve bu, plazma renin aktivitesinde artışa (renin salınımında negatif döngünün ortadan kalkmasına bağlı) ve aldosteron sekresyonunda azalmaya neden olur.

ADE, kinaz II ile özdeşdir. Dolayısıyla ENAPRİL güçlü bir vazodepresör peptid olan bradikininin degradasyonunu da bloke edebilir. Ancak bunun ENAPRİL'in terapötik etkilerinde oynadığı rolün açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

ENAPRİL'in kan basıncını düşürme mekanizmasının esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin baskılanması olduğu düşünülse de, ENAPRİL düşük renin hipertansiyonlu hastalarda bile antihipertansiftir.

ENAPRİL'in hipertansif hastalara uygulanması kalp hızında anlamlı artış olmaksızın, hem sırt üstü pozisyonda hem de ayakta ölçülen kan basıncında azalma sağlar.

Semptomatik postüral hipotansiyon sık görülmez. Bazı hastalarda kan basıncının optimal olarak düşmesinin sağlanması için birkaç hafta tedavi gerekebilir. ENAPRİL'in aniden bırakılması kan basıncında hızlı artışla ilişkili olmamıştır.

ADE aktivitesinde etkin inhibisyon genellikle tek bir enalapril dozunun oral yolla uygulanmasından 2-4 saat sonra meydana gelir. Antihipertansif aktivite genellikle 1. saatte başlar ve kan basıncında maksimum düşüş uygulamadan 4-6 saat sonra gerçekleşir. Etki süresi doza bağlıdır. Ancak önerilen dozlarda antihipertansif ve hemodinamik etkilerin en az 24 saat devam ettiği gösterilmiştir.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan hemodinami çalışmalarında kan basıncı azaltımına periferik arter direncinde azalma ve kardiyak verimde artış eşlik etmiş, kalp hızında ya çok az değişim olmuş veya hiç olmamıştır. Enalaprilin uygulanmasından sonra böbrek kan akışında artış olmuş, glomerüler filtrasyon hızı değişmemiştir. Sodyum veya su retansiyonuyla ilgili bulgu gözlenmemiştir. Ancak tedaviden önce glomerüler filtrasyon hızları düşük olan hastalarda hızlar genellikle artmıştır.

Böbrek hastalığı olan diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda yapılan kısa süreli klinik çalışmalarda enalapril uygulandıktan sonra albüminüride ve idrarla IgG atılımında ve total idrar proteininde azalmalar görülmüştür.

Tiyazid tipi diüretiklerle birlikte verildiğinde ENAPRİL'in kan basıncını düşürücü etkileri en azından aditifdir. ENAPRİL tiyazide bağlı hipokalemi gelişimini azaltabilir veya önleyebilir.

Kalp yetmezliği olan ve digitalis ve diüretikler ile tedavi edilen hastalarda oral veya enjeksiyon yoluyla enalapril tedavisi periferik direnç ve kan basıncında azalmalara yol açmıştır. Kardiyak verim artmış ancak kalp hızı (kalp yetmezliği olan hastalarda genellikle yüksektir) yavaşlamıştır. Pulmoner kapiler kama basıncı da azalmıştır. Egzersiz toleransı ve New York Kalp Birliği kriterleriyle ölçülen kalp yetmezliği şiddeti iyileşmiştir. Bu etkiler kronik tedavi sırasında devam etmiştir.

Hafif-orta derecede kalp yetmezliği olan hastalarda enalapril progresif kalp dilatasyonunu/büyümesini ve yetmezliği geciktirmiştir; bu durum sol ventrikülde diyastol sonu ve sistol sonu volümlerinde azalma ve ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme ile gösterilmiştir.

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 sonuçları 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.

Çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışma (SOLVD Önleme çalışması) asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan bir popülasyon incelenmiştir (LVEF <%35). 4228 hasta plasebo (n=2117) veya enalapril (n=2111) almak üzere randomize edildi. Plasebo grubunda 818 hastada kalp yetmezliği vardı veya ölüm gerçekleşti (%38,6); buna karşılık bu rakam enalapril grubunda 630'du (%29,8) (risk azaltımı: %29; %95 GA; %21-36; p<0.001). Plasebo grubunda 518 hasta (%24,5) ve enalapril grubunda 434 hasta (%20,6) yeni ya da kötüleşen kalp yetmezliği nedeniyle öldü veya hastaneye yatırıldı (risk azaltımı %20; %95 GA; %9-30; p<0,001).

Çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada (SOLVD Tedavi çalışması) sistolik disfonksiyona bağlı semptomatik konjestif kalp yetmezliği olan bir popülasyon incelenmiştir (ejeksiyon fraksiyonu <%35). Kalp yetmezliği için klasik tedavi alan 2569 hasta plasebo (n=1284) veya enalapril (n=1285) almak üzere randomize edildi. Plasebo grubunda 510 ölüm (%39,7), enalapril grubunda ise 452 ölüm gerçekleşti (%35,2) (risk azaltımı, %16; %95 GA, %5-26; p=0,0036). Plasebo grubunda 461, enalapril grubunda ise 399 kardiyovasküler ölüm görüldü (risk azaltımı: %18, %95 GA, %6-28, p<0,002); bu azalma esas olarak progresif kalp yetmezliğine bağlı ölümlerde azalmaya bağlıydı (plasebo grubunda 251, enalapril grubunda 209; risk azaltımı: %22, %95 GA, %6-35). Daha az hasta kötüleşen kalp yetmezliği nedeniyle öldü veya hastaneye yatırıldı (plasebo grubunda 736, enalapril grubunda 613; risk azaltımı, %26; %95 GA, %18-34; p<0,0001). Genel olarak, sol ventrikül disfonksiyonlu hastalardaki SOLVD çalışmasında enalapril miyokard enfarktüsü riskini %23 oranında azalttı (%95 GA, %11-34; p<0.001) ve kararsız anjina pektorisine bağlı hospitalizasyon riskini %20 azalttı (%95 GA, %9-29; p<0,001).

Altı yaşın üzerindeki hipertansif pediatrik hastalarda kullanım deneyimi sınırlıdır. Vücut ağırlığı ≥ 20 kg ve glomerüler filtrasyon hızı >30 ml/dak/1,73 m² olan 6-16 yaş arası hipertansif 110 pediatrik hastada yapılan bir klinik çalışmada, 50 kg'ın altındaki hastalar günde 0,625, 2,5 veya 20 mg enalapril almıştır ve 50 kg ve üzeri hastalar günde 1,25, 5 veya 40 mg enalapril almıştır. Günde bir kez uygulanan enalapril kan basıncını doza bağlı olarak düşürmüştür. Enalaprilin doza bağlı antihipertansif etkinliği tüm alt gruplarda tutarlıdır (yaş, Tanner evresi, cinsiyet, ırk). Ancak incelenen en düşük dozlar (günde bir kez ortalama 0,02 mg/kg'ye karşılık gelen 0,625 mg ve 1,25 mg) tutarlı antihipertansif etkinlik sağlamamıştır. İncelenen en yüksek doz günde bir kez 0,58 mg/kg'dır (40 mg'a kadar). Pediatrik hastalardaki istenmeyen olay profili erişkin hastalarda görülenden farklı değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Oral enalapril hızla emilir; enalaprilin pik serum konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır.

İdrardaki miktara dayanarak, oral enalapril tabletinden emilim derecesi yaklaşık %60'dır. Oral ENAPRİL'in emilimi gastrointestinal kanalda gıda varlığından etkilenmez.

Emildikten sonra, oral enalapril hızla ve kapsamlı olarak enalaprilata (güçlü bir Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) hidrolize olur. Enalaprilat pik serum konsantrasyonlarına enalapril tabletin oral bir dozundan yaklaşık 4 saat sonra ulaşır. Oral enalaprilin çoklu dozlarından sonra enalaprilat birikimi için etkin yarılanma ömrü 11 saattir. Böbrek fonksiyonu normal olan kişilerde enalaprilatın kararlı durum konsantrasyonlarına tedavinin 4. gününden sonra ulaşılmıştır.

Dağılım:

Terapötik konsantrasyon aralığında enalaprilatın insan plazma proteinlerine bağlanma oranı %60'ı geçmez.

Biyotransformasyon:

Enalaprilata dönüşümü dışında, enalaprilin biyotransformasyonu ile ilgili hiçbir kanıt yoktur.

Eliminasyon:

Enalaprilat esas olarak böbrekler yoluyla atılır. İdrardaki ana bileşen enalaprilat (dozun yaklaşık % 40'ını oluşturur) ve değişmemiş enalaprildir (yaklaşık %20).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda enalapril ve enalaprilata maruz kalım artar. Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 40-60 ml/dak) günde bir kez 5 mg uygulandıktan sonra enalaprilatın kararlı durum EAA'sı böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi \leq 30 ml/dak), EAA yaklaşık 8 kat artmıştır. Bu düzeydeki böbrek yetmezliğinde, enalapril maleatın çoklu dozlarından sonra enalaprilatın etkin yarılanma ömrü uzar ve kararlı duruma daha geç ulaşılır (bkz. Bölüm 4.2). Enalaprilat genel dolaşımdan hemodiyalizle uzaklaştırılabilir. Diyaliz klirensi 62 ml/dak'dır.

Çocuklar ve adolesanlar:

Yaşları 2 ay ile 16 arasında değişen 40 hipertansif erkek ve kız pediatrik hastada 0,07-0,14 mg/kg enalapril maleat oral yolla günde bir kez uygulandıktan sonra bir çoklu doz farmakokinetik çalışması gerçekleştirilmiştir. Çocuklarda enalaprilatın farmakokinetikleri ile erişkinlerin geçmişteki verileri arasında önemli farklar yoktur. Veriler ilerleyen yaşla birlikte EAA'da artış olduğunu göstermektedir (vücut ağırlığına göre dozla normalize edildi); ancak veriler vücut yüzey alanına göre normalize edildiğinde EAA artışı gözlenmez. Kararlı durumda enalaprilatın birikimi için ortalama etkin yarılanma ömrü 14 saattir.

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

Klinik öncesi veriler güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyele ilişkin klasik çalışmalara dayanarak insanlar için özel tehlikeleri ortaya koymamıştır. Üreme toksisitesi çalışmaları enalaprilin sıçanlarda fertilitte ve üreme performansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını ve teratojenik olmadığını göstermektedir. Dişi sıçanların çiftleşmeden gestasyona kadar doz aldığı bir çalışmada emzirme döneminde sıçan yavrusu ölümlerinin insidansında artış görülmüştür. Bileşiğin plasentayı geçtiği ve anne sütüne geçtiği gösterilmiştir. Sınıf olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ikinci ve üçüncü trimesterde verildiğinde fetal toksisiteye yol açtığı (fetusta hasar ve/veya ölüme neden olur) gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidrojen karbonat
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Mısır nişastası
Kırmızı demir oksit (E172)
Talk
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 mg'lık enalapril maleat içeren 20 tabletlik Alu-Alu 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

156/46

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.09.1991

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ