

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:

Sodyum Hidroksit 2.00 mg
Laktoz monohidrat 92.00 mg
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, konveks, çentikli tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ENAPRİL,

- Esansiyel hipertansiyonun tedavisinde,
- Renovasküler hipertansiyonun tedavisinde,
- Semptomatik kalp yetmezliğinin tedavisinde,
- Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu $\leq 35\%$) olan hastaların semptomatik kalp yetmezliğinin önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ENAPRİL'in dozu hasta profili ve kan basıncı cevabına göre kişiselleştirilmelidir.

Esansiyel hipertansiyon

Başlangıç dozu, hipertansiyon derecesi ve hastanın durumuna bağlı olarak günde bir kez 5-20 mg'dır. Hafif hipertansiyonda önerilen başlangıç dozu 5-10 mg'dır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemleri aktive olmuş hastalarda (örneğin renovasküler hipertansiyon hastaları) böbrek fonksiyonları ve kan basıncı ACE inhibisyonuna özellikle duyarlı olabileceğinden, tedaviye düşük bir başlangıç dozu ile (örneğin 5 mg veya daha düşük) başlanmalıdır. Aksi takdirde başlangıç dozunu takiben kan basıncında aşırı bir düşüş gözlemlenebilir.

ENAPRİL'in başlangıç dozunu takiben semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Bu olasılık, diüretiklerle tedavi edilmekte olan hastalarda daha büyüktür. Bu hastalarda volüm veya tuz eksikliği bulunabileceğinden, dikkatli olunması önerilir. ENAPRİL tedavisine başlamadan, 2-3 gün öncesinden diüretik tedavisi kesilmelidir. Bu mümkün değilse kan basıncı üzerindeki başlangıç etkisini belirlemek amacıyla düşük bir ENAPRİL dozu (5 mg ya da daha az) ile tedaviye başlanmalıdır. Daha sonra dozaj, hastanın durumuna ve gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır.

Genel izleme dozu günde 20 mg'dır. Maksimum izleme dozu ise günde 40 mg'a kadar ayarlanabilir.

Kalp yetmezliği/Aseptomatik sol ventrikül disfonksiyonu

ENAPRİL semptomatik kalp yetmezliğinin tedavisinde genellikle diüretiklerle ve uygunsu dijitalis yada beta-blokörlerle birlikte kullanılabilir. Semptomatik kalp yetmezliği veya aseptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ENAPRİL'in başlangıç dozu 2.5 mg'dır ve kan basıncı üzerindeki başlangıç etkisini saptamak için yakın tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır. Eğer tedavi iyi tolere edilirse, dozaj, hastanın reaksiyonu gözönüne alınarak giderek artan bir şekilde yavaş yavaş tek ya da ikiye bölünmüş dozlar halinde genel izleme dozu olan 20 mg'a kadar arttırılmalıdır. Bu doz titrasyonu 2 veya 4 haftalık bir sürede gerçekleştirilebileceği gibi klinik görünümün gerekli kıldığı durumlarda daha hızlı da yapılabilir. Kalp yetmezliği ve aseptomatik sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda önerilen doz titrasyonu:

Hafta	Doz (mg/gün)
1	1.-3. gün arasında:2.5 mg/gün 4.-7. gün arasında:5 mg/gün (ikiye bölünmüş dozlar halinde)
2	10 mg/gün (tek ya da ikiye bölünmüş dozlar halinde)
3-4	20 mg/gün (tek ya da ikiye bölünmüş dozlar halinde)

Hipotansiyon ve bunu takiben böbrek yetersizliği (daha nadir) bildirilmiş olduğundan, ENAPRİL ile tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan sonra kan basıncı ve böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Diüretik kullanan hastalarda tedaviye başlamadan önce eğer mümkünse diüretik dozu azaltılmalı ya da gerekliyse geçici olarak tedaviden çekilmelidir. ENAPRİL'in başlangıç dozundan sonra hipotansiyon görülmesi kronik ENAPRİL tedavisi esnasında da hipotansiyonun süreceği anlamına gelmez ve ilacın sürekli kullanımına engel değildir. Aynı zamanda serum potasyumu da monitorize edilmelidir.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Genelde, ENAPRİL uygulamaları arasındaki süre uzatılmalı ve/veya dozaj azaltılmalıdır.

Kreatinin klerensi(CrCL) mL/dak	Başlangıç dozu (mg/gün)
30< CrCL <80 mL/dak (hafif bozukluk)	5-10 mg
10< CrCL ≤30 mL/dak (orta bozukluk)	2.5 mg
CrCL ≤10 mL/dak (şiddetli bozukluk)	2.5 mg diyaliz günlerinde*

*Enaprilat diyalize edilebilir. Diyaliz günleri dışında, dozaj kan basıncı yanıtına göre

ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Tablet yutabilen çocuklarda doz, hastanın gereksinimleri ve kan basıncı profiline göre ayarlanmalıdır. 20-50 kilo arasındaki çocuklarda önerilen başlangıç dozu günde bir kez 2.5 mg, 50 kilodan daha ağır çocuklarda ise günde bir kez 5 mg'dır. Maksimum doz ise 20-50 kilo arasındaki çocuklarda günde bir kez 20 mg, 50 kilodan daha ağır çocuklarda ise günde bir kez 40 mg'dır. ENAPRİL, yenidoğanlar ve glomerüler filtrasyon hızı <30 mL/dak/1.73 m² olan çocuk hastalarda hiç bir veri olmadığından önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz, böbrek fonksiyonlarına paralel olarak ayarlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Enalapril'e ya da bu ürünün herhangi bir bileşenine aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Daha önce bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjionörotik ödem öyküsü bulunan hastalarda,
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödemli olan hastalarda
- ve gebelikte (bkz.4.6.Gebelik ve laktasyon)

kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Semptomatik hipotansiyon

Komplikasyonsuz hipertansif hastalarda semptomatik hipotansiyon nadiren görülmüştür. ENAPRİL tedavisi gören hipertansif hastalarda hipotansiyon olasılığı; diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare ya da kusma gibi nedenlerle volüm azalması olanlarda daha yüksektir. Aynı zamanda böbrek yetersizliği olan ya da olmayan konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda semptomatik hipotansiyon riski artmış olarak 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 aksidana yol açabileceği iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı olan hastalara da aynı yaklaşım uygulanabilir.

Eğer hipotansiyon ortaya çıkarsa hasta sırtüstü yatmalı ve eğer gerekiyorsa intravenöz yolla fizyolojik serum infüzyonu yapılmalıdır. Geçici hipotansif bir yanıt daha sonraki dozlar için kontrendikasyon değildir. Kan basıncı volüm genişlemesiyle bir kez 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 stenoz/hipertrofik kardiyomiopati

Sol ventrikülün çıkış yolunda obstrüksiyonu olan hastalara, tüm vazodilatörler gibi ACE inhibitörleride dikkatli verilmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

ACE inhibitörleri ile tedaviye başlanmasının ardından ortaya çıkan hipotansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğunun daha da artmasına neden olabilir. Bu durumda, genellikle geri döndürülebilir akut böbrek yetersizliği görüldüğü bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliği bulunan hastalar, azaltılmış ve/veya daha seyrek aralıklarla uygulanan ENAPRİL dozlarına gereksinim gösterebilirler (bkz. 4.2.Pozoloji ve uygulama şekli). Bilateral böbrek arteri stenozu ya da tek böbrekli olup renal arter stenozu bulunan bazı hastalarda, tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkan kan üresi ve serum kreatinin düzeylerinde artışlar görülmüştür. Bu olay daha çok böbrek yetersizliği olan hastalarda görülmüştür. Görünürde böbrek hastalığı bulunmayan bazı hastalarda, ENAPRİL'in bir diüretikle birlikte verilmesi halinde, genellikle hafif ve geçici olan kan üresi ve serum kreatinin artışları görülmüştür. Doz azaltımı ve/veya diüretik ve/veya ENAPRİL'in kesilmesi gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği

Nadiren, ACE inhibitörleri kolestatik 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 ACE inhibitörü kullanımına devam edilmemeli ve gerekli tıbbi gözetim başlatılmalıdır.

Nötropeni/Agranülositoz

ACE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonları olan ve başka komplikasyonu olmayan hastalarda nötropeni nadir görülür. Enalapril immünoşüpresif tedavi alan, ve allopurinol ya da prokainamid kullanan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda yoğun antibiyotik tedavisine bile cevap vermeyen enfeksiyon vakaları gözlenmiştir. Enalapril'in bu hastalarda kullanılması durumunda lökosit sayısı periyodik olarak kontrol edilmeli ve hastalara herhangi bir enfeksiyon belirtisini anında doktorlarına bildirmeleri anlatılmalıdır.

Aşırı duyarlılık/ Anjiyonörotik ödem

Aralarında ENAPRİL'in de bulunduğu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ender olarak yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glottis ve/veya larenkste anjiyonörotik ödem geliştiği bildirilmiştir. Bu durum tedavinin herhangi bir anında ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda ENAPRİL hemen kesilmeli ve şişlik ortadan kalkıncaya dek hasta dikkatle gözlenmelidir. Şişmenin yalnızca yüz ve dudaklarla sınırlı kaldığı durumlar genellikle tedavi gerektirmeksizin düzelmekle birlikte, semptomların giderilmesinde antihistaminikler yararlı olmuştur.

Larenks ödemi ile birlikte, anjiyonörotik ödem ölüme sonuçlanabilir. Dil, glottis veya larenksin havayolunun kapanmasına yol açabilecek şekilde olaya katılması halinde uygun bir tedavi, örneğin, deri altına hemen 1:1000'lik epinefrin solüsyonu (0.3 mL ila 0.5 mL) uygulanmalıdır.

ACE inhibitörü alan siyah hastalarda beyazlara oranla daha yüksek insidansda anjiyoödem bildirilmiştir.

ACE inhibitörü tedavisi ile ilgili olmayan bir anjiyoödem öyküsü olan hastalar da, ACE inhibitörü kullanırken artmış anjiyoödem riski altında olabilirler.

Hymenoptera (arı, karınca vs. böcek sınıfı) sokması sırasında anafilaktoid reaksiyonlar

Hymenoptera sokması sırasında ACE inhibitörü alan hastalarda nadiren yaşamı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Bu reaksiyonlar ACE inhibitörü tedavisine geçici ara verilerek önlenir.

Hemodiyaliz hastaları

High-flux membranları (örn. AN 69) ile diyalize edilirken birlikte ACE inhibitörü kullanan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle, bu hastalarda bu özellikteki membranların kullanılmaması veya başka sınıf bir hipertansif ajan kullanılması tavsiye edilir.

Diyabetik hastalar

ACE inhibitörü tedavisinin ilk bir ayında oral antidiyabetik ajanlar yada insulin kullanan diyabetik hastaların glisemik kontrolü dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Öksürük

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

Cerrahi/Anestezi

Büyük ameliyatlar sırasında 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 genişletilerek düzeltilebilir.

Serum potasyumu

Aralarında ENAPRİL'in de bulunduğu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda serum potasyumu değerlerinde yükselme gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda, potasyum genellikle normal sınırlar içinde kalmıştır. 48 haftaya ulaşan sürelerle tek başına ENAPRİL ile tedavi edilen hipertansif hastalarda, serum potasyumunda ortalama yaklaşık 0.2 mEq/L yükselme gözlenmiştir.

ENAPRİL ile birlikte tiazid diüretiği ile tedavi edilen hastalarda diüretiğin potasyum kaybettirici etkisi enalaprilin etkisi ile önlenir.

Eğer ENAPRİL, potasyum kaybettiren bir diüretik ile birlikte verilirse, diüretiğin neden olduğu hipokalemi düzelebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Potasyum tutucu diüretikler yada potasyum destekleri

Hiperkalemi gelişmesindeki risk faktörleri arasında böbrek yetersizliği, diabetes mellitus ve potasyum tutucu diüretiklerin (örneğin spironolakton, triamteren ya da amilorid), potasyum desteğinin veya potasyum içeren tuzların birlikte kullanılması bulunur. Potasyum desteğinin, potasyum-tutucu diüretiklerin ve potasyum içeren tuzların, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılması serum potasyumunda anlamlı bir artışa yol açabilir. Eğer yukarıdaki ilaçların ENAPRİL ile birlikte kullanılması uygun görülüyorsa, dikkatle ve serum potasyumu sık sık ölçülerek kullanılmalıdır.

Diüretikler (Tiazid ve kıvrım diüretikleri)

Yüksek doz diüretiklerle tedavi edilen hastalarda volüm veya tuz eksikliği bulunabileceğinden bu hastalarda enalapril tedavisinin başlamasıyla hipotansiyon oluşabilir. Bu hipotansif etki diüretiklerin kullanımının kesilmesi, volüm artışının sağlanması veya düşük bir enalapril dozunun tercih edilmesiyle azaltılabilir.

Diğer antihipertansif ajanlar

ENAPRİL, diğer antihipertansif tedavilerle birlikte verildiğinde aditif bir etki ortaya çıkabilir.

Lityum

Lityum ve ACE inhibitörlerinin beraber uygulanması sonrasında geri dönüştürülebilir yükselmiş serum lityum konsantrasyonları ve lityum toksisitesi belirtilmiştir. Enalaprilin lityum ile beraber kullanımı tavsiye edilmemektedir, fakat bu kombinasyon gerekli ise serum lityum düzeyleri dikkatle izlenmelidir.

Trisiklik antidepresanlar/ Antipsikotikler/ Anestetikler/ Narkotikler
ACE inhibitörlerinin ve bu ilaçların beraber kullanımı sonucunda hipotansiyon görülebilir.

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar
NSAİİ'lerin kronik kullanımı ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerinin azalmasına yol açabilir. Kompromize renal fonksiyonu olan bazı hastalar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarla birlikte ACE inhibitörleriyle tedavi edildiğinde renal fonksiyonun ilerde kötüleşmesiyle sonuçlanabilir.

Sempatomimetikler
Bu ilaçlar ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilirler.

Antidiyabetikler
ACE inhibitörlerinin ve antidiyabetik ajanların birlikte verilmesi hipoglisemik riski arttırabilir. Bu risk, ajanların beraber kullanılmasının ilk bir haftasında ve renal yetmezliği olan hastalarda daha sık görülebilir.

Alkol
Alkol ACE inhibitörlerinin hipotansif etkilerini artırır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C (ilk trimester) ve D (ikinci ve üçüncü trimester)
Gebelikte ENAPRİL kullanımı önerilmez. Gebelik saptandığında, ENAPRİL eğer anne için hayat kurtarıcı bir önem taşıyorsa, mümkün olan en kısa zamanda kesilmelidir.

ACE inhibitörleri gebe kadınlarda ikinci ve üçüncü trimesterde kullanıldıklarında fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteye neden olabilirler. Bu dönemde ACE inhibitörlerinin kullanımı yenidoğanda hipotansiyon, böbrek yetmezliği, hiperkalemi ve/veya kafatası hipoplazisini içeren fetal ve neonatal hasarlarla ilişkili bulunmuştur. Fetal renal fonksiyonun azaldığını düşündüren maternal oligohidramniyoz oluşmuştur ve ekstremitte kontraktürleri, kraniyofasiyal deformasyonlar ve hipoplastik akciğer gelişimi ile sonuçlanabilir. Eğer RENİTEC kullanılmış ise fetuse oluşabilecek potansiyel zararlar konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

Embriyo ve fetusa olabilecek bu istenmeyen etkilerin, birinci trimesterde intrauterin ACE inhibitörüne maruz kalınmasında ortaya çıkmadığı görülmektedir. Gebelik sırasında ACE inhibitörü kullanılması gereken nadir olgularda, intraamniotik ortamın ve gelişim geriliğinin değerlendirilmesi amacıyla ultrasonik inceleme serileri gerçekleştirilmelidir. Oligohidramniyoz saptanırsa; eğer anne için hayat kurtarıcı bir öneme sahip değilse ENAPRİL kullanımı

kesilmelidir. Hasta ve doktorların bilmesi gereken önemli bir nokta da; fetusta irreversibl hasar meydana gelmesiyle oligohidramniyozun ortaya çıkabileceğidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

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

Laktasyon dönemi

Enalapril ve enalaprilat eser miktarlarda anne sütüne geçebilmektedirler; emziren bir anneye ENAPRİL verilirse dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Erkek ve dişi ratlara 90 mg/kg/günde enalapril uygulaması reproduktif performans üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye yol açmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanılırken nadiren baş dönmesi veya yorgunluk görülebileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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 bozuklukları

Yaygın olmayan: Anemi (aplastik ve hemolitik)

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

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hipoglisemi (Bkz. 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, diyabetik hastalar)

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, depresyon

Yaygın olmayan: Bitkinlik, uykusuzluk, somnolans, konfüzyon, parestezi, vertigo

Seyrek: Uyku bozuklukları

Göz bozuklukları

Çok yaygın: Bulanık görme

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Hipotansiyon, senkop, risk taşıyan hastalarda aşırı hipotansiyon kaynaklı miyokardiyal enfarktüs, göğüs ağrısı, ritim bozuklukları, taşikardi

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon, çarpıntı

Seyrek: Raynaud sendromu

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar

Çok yaygın: Öksürük

Yaygın: Dispne

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

Seyrek: Rinit, alerjik alveolit/ özonofilik pnömoni

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Diyare, karın ağrısı, tat duyusunda değişiklikler

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

Seyrek: Glossit

Çok seyrek: İnce barsak anjiyoödem

Hepatobilyer bozukluklar

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatit

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü, aşırı duyarlılık/ anjiyonörotik ödem (Bkz. 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Yaygın olmayan: Ürtiker, alopesi, püriritus

Seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz, pemfigus, eritroderma

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın olmayan: Renal disfonksiyon, renal yetmezlik, proteinüri

Seyrek: Oliguri

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: İmpotens

Seyrek: Meme hacminde büyüme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Kas krampları, yüzde kızarma, ateş, kulak çınlaması

Araştırmalar

Yaygın: Hiperkalemi, serum kreatininde artış

Yaygın olmayan: Kan üre seviyesinde artış, hiponatremi

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış, serum bilirubin düzeylerinde artış

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımı ile ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır. Dozaşımının en belirgin bulgusu tablet alımından yaklaşık altı saat sonra başlayan ve renin anjiyotensin sistemi blokajı ile birlikte görülen hipotansiyon ve stupordur. Böbrek yetmezliği, hipervantilasyon, böbrek yetmezliği, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, baş dönmesi ve öksürük diğer doz aşımı semptomlarıdır. 300 mg ve 440 mg enalapril alımından sonra serum enalaprilat düzeylerinin terapötik dozların sırasıyla 100 ve 200 kat üstüne çıktığı gözlenmiştir. Doz aşımının önerilen tedavisi fizyolojik serum solüsyonunun intravenöz infüzyonudur. İlaç alınalı çok olmamışsa hasta kusturulur. Enalaprilat, dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ATC kodu: C09A A02

ENAPRİL, enalaprilin maleat tuzu olup L-alanin ve L-prolin amino asitlerinin türevidir. Oral uygulamadan sonra, enalapril hızla emilir ve daha sonra, çok spesifik, uzun etkili, non-sülfidril bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan enalaprilata hidrolize olur. Anjiyotensin dönüştürücü enzimi anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren enzimdir. Bu enzimin inhibisyonu kandaki anjiyotensin II konsantrasyonunun düşmesine, plasma renin aktivitesinin artmasına ve aldosteron salgısının azalmasına yol açar.

Hipertansiyonu olan hastalara ENAPRİL verilmesi kalp atım sayısında anlamlı artış olmaksızın, ayakta ve yatar pozisyonundaki kan basıncında azalma ile sonuçlanır.

Nadiren semptomatik postural hipotansiyon gelişebilir. Bazı hastalarda optimal kan basıncı düşürümünün elde edilebilmesi için birkaç haftalık tedavi gerekebilir. ENAPRİL'in ani kesilmesi, kan basıncında ani bir yükselmeye yol açmamaktadır.

ACE aktivitesinin etkin inhibisyonu enalaprilin tek bir dozunun oral uygulanmasından 2-4 saat sonra ortaya çıkar. Antihipertansif aktivitenin başlangıcı genellikle uygulamadan sonraki 1 saat içinde görülürken, kan basıncında maksimum azalma 4-6 saat sonra gerçekleşir. Etkinin süresi doza bağlıdır. Bununla birlikte önerilen dozlarda; antihipertansif ve hemodinamik etkilerin en az 24 saat sürdüğü gösterilmiştir.

ENAPRİL ile antihipertansif tedavi sol ventrikülün sistolik performansının korunması ile beraber sol ventrikül hipertrofisinde anlamlı gerileme sağlar.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda gerçekleştirilen hemodinamik çalışmalarda, kan basıncındaki azalmanın periferik arteriyel dirençte azalma ve kardiyak output'ta artışla birlikte olduğu saptanırken, kalp hızında herhangi bir değişiklik görülmemiştir. RENİTEC uygulamasından sonra renal kan akımında artma olmuş, glomerüler filtrasyon hızı değişmemiştir. Su veya sodyum retansiyonuyla ilgili bir kanıt yoktur. Ancak tedavi öncesinde düşük glomerüler filtrasyon hızına sahip hastalarda genellikle filtrasyon hızı artmıştır.

Böbrek hastalığı ve proteinürisi bulunan diyabetik ve nondiyabetik hastalarda gerçekleştirilen kısa süreli klinik çalışmalarda enalapril uygulanmasından sonra albüminüri, üriner IgG atılımı ve idrarla atılan toplam protein miktarında azalmalar görülmüştür.

Tiazid grubu diüretiklerle birlikte uygulanması, ENAPRİL'in kan basıncını azaltıcı etkisi üzerinde en az aditif bir etki oluşturmaktadır. ENAPRİL, aldosteron salınımını azaltarak tiazidlere bağlı hipokalemi gelişimini azaltabilir veya engelleyebilir.

Dijital ve diüretiklerle tedavi edilen konjestif kalp yetmezliği hastalarında tedaviye ENAPRİL eklenmesiyle periferik dirençte ve kan basıncında azalma görülmüştür. Kardiyak output artmış, konjestif kalp yetmezliğindeki hastalarda genellikle yüksek olan kalp hızı azalmıştır. Aynı zamanda pulmoner kapiller basınç da düşürülmüştür. Egsersiz toleransı ve kalp yetmezliğinin derecesinde (New York heart Association kriterlerine göre ölçülen) iyileşme sağlanırken, mortalite anlamlı oranda azalmıştır. Bu etkiler kronik tedavi süresince devam etmektedir.

Enapril, hafif orta derecede kalp yetmezliği olan hastalarda, azalmış sol ventrikül ucu diyastolik ve sistolik hacimleri ve gelişmiş ejeksiyon fraksiyonu ile görülen kardiyak dilatasyonun/büyümenin ve yetmezliğin ilerlemesini geciktirir.

5.2. Farmakokinetik zellikler

Genel zellikler

Emilim:

Oral yoldan verilen enalapril hızla emilerek en yüksek serum konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. İdrarda ıkışı temel alınarak oral enalaprilin emilimi yaklaşık %60'dır. Enalaprilin emilimi besinlerden etkilenmemektedir.

Dağılım:

Emilimin ardından, enalapril hızla ve kapsamlı bir şekilde, güçlü bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan enalaprilata hidrolize olur. ENAPRİL'in oral uygulanmasından yaklaşık 4 saat sonra, enalaprilatın doruk serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Normal böbrek fonksiyonlu hastalarda, enalaprilatın sabit düzey serum konsantrasyonuna 4 günlük tedavi sonrasında ulaşılır. Terapötik doz aralıklarında, enalaprilat plazma proteinlerine %60'dan fazla bağlanmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Enaprilata dönüşmesi dışında enaprilin önemli bir metabolizasyonu yoktur.

Eliminasyon:

Enalaprilatın eliminasyonu başlıca böbrek yoluyla olur. İdrardaki belli başlı bileşenleri dozun %40'ı oranında enalaprilat ve değişmemiş enalaprilidir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Yeterli veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karekteristik zellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda enapril ve enalaprilata maruz kalma oranı daha yüksektir. Hafif-orta böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 40-60 mL/dak) günde 5 mg'lık doz sonrası enalaprilatın sabit düzey serum konsantrasyonu normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara göre iki kat daha fazladır. Ağır böbrek yetmezliğinde ise (kreatinin klirensi \leq 30 mL/dak), sabit düzey serum konsantrasyonu 8 kat daha fazladır.

Enalaprilat sirkülasyondan diyaliz ile ayrılabilir. Diyaliz klirensi 62 mL/dak'dır.

Pediyatrik popülasyon:

2 ay-16 yaş arasındaki pediyatrik popülasyonda yapılan farmakokinetik çalışmaya göre 0.07 – 0.14 mg/kg dozu verilen hastalar, erişkinlerin farmakokinetik profillerine benzer bir profil çizmiştir.

5.3. Klinik ncesi güvenlilik verileri

Erkek ve dişi ratlara 90 mg/kg/güne kadar dozlarda 106 hafta boyunca veya erkek ve dişi farelere sırasıyla 90 ve 180 mg/kg/gün enalapril uygulaması herhangi bir tümörojenik etkiye yol açmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum Hidroksit
Povidon K 30
Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Krospovidon
Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilirliği yoktur.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 mg'lık 20 tablet, alüminyum folyo + PVC/PVDC blisterde, kutuda

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.
Küçükbakkalköy Mh.
Şehit Şakir Elkovan Cad.
N: 2 34750 Kadıköy / 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