

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENİT® 10 mg /20 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 10 mg enalapril maleat ve 20 mg nitrendipin içerir.

Yardımcı maddeler:

63,58 mg laktoz monohidrat,
8,00 mg sodyum lauril sülfat,
5,00 mg sodyum hidrojen karbonat içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Sarı renkli, bikonveks, oblong tabletlerdir ve bir yüzünde "E/N" baskısı bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tek başına enalapril veya nitrendipin ile yeterli derecede kan basıncı kontrol edilmeyen hastalarda arteriyel hipertansiyonun tedavisine yöneliktir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkin dozu günde 1 tablettir.

Uygulama şekli:

Yeterli miktarda su ile yutulmalıdır. Tabletler, yutulmadan önce parçalanmamalı ve ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ENİT, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 10 ml/dakika) veya hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda kontrendikedir (bakınız 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

ENİT, ağır hepatik yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bakınız 4.3). Hafif veya orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda ne enalapril ne de nitrendipin ile monoterapi kontrendike değildir, fakat bu vakalarda ENİT'in verilmesine ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Bu yüzden ENİT bu hastalara dikkatle verilmelidir (bakınız 4.4).

Pediyatrik popülasyon ve gençler:

Çocuklarda ve gençlerde ENİT'in kullanılması hususunda veri olmadığından bu gruptaki hastalara bu ilacın verilmemesi önerilir.

Geriyatrik popülasyon:

Önerilen kullanım şekli günde 1 tablettir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ENİT, aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır: :

- Enalapril, nitrendipin veya ilacın yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı hassasiyeti olan hastalarda
- Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili anjiyoödem öyküsü veya kalıtsal/idyopatik anjiyonörotik ödemi olan hastalarda
- Gebelikte
- Emziren kadınlarda
- Özellikle kardiyovasküler şok, akut kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, akut inme gibi stabil olmayan hemodinamik durumlardaki hastalarda
- Renal arterlerde bilateral stenoz veya sadece tek taraflı stenozu olan hastalarda

- Aortik veya mitral kapağın hemodinami ile ilişkili stenozu ve hipertofik kardiyomiyopati olan hastalarda
- Şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi < 10 ml/dk) olan hastalar ve hemodiyaliz hastalarında
- Şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anjiyoödem:

ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda özellikle tedavinin ilk haftalarında el ve ayaklarda, yüz, dudaklar, mukozalar, dil, glottis veya gırtlakta anjiyoödem meydana gelebilir. Başka durumlarda ADE inhibitörü ile uzun vadede bir tedavi sonrası şiddetli anjiyoödem meydana gelebilir. Bu durumda bu ilaçla tedavi derhal kesilmelidir. Dil, glottis veya gırtlak anjiyoödemi fatal olabilir. Minimum 12 ila 24 saat kontrol altında hastanın hastaneye kaldırılmasıyla acil tedavi yapılması gereklidir.

Nötropeni/agranülostoza:

ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda nötropeni/agranulositozis, trombositopeni ve anemi vakaları gözlemlenmiştir. Normal böbrek fonksiyonu ve ilave komplikasyon faktörleri olmayan hastalarda nötropeni nadiren görülmüştür. Enalapril özellikle böbrek yetmezliğinde, kollajen vasküler hastalığı, immünosupresif veya prokainamid tedavisi veya bu faktörlerin bir kombinasyonu halinde, hastalarda son derece özenle kullanılmalıdır. Bu tür hastalarda ENİT kullanılırsa akyuvarların sayımının kontrol edilmesi önerilir. Tedavi sırasında tüm hastalar, herhangi bir infeksiyon belirtisi konusunda uyarılmalıdır. Nötropeni saptanması (nötrofil sayısı<1000/mm³) veya şüphesi halinde ENİT tedavisi sonlandırılmalıdır.

Böbrek bozukluğu:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda, tüm ADE inhibitörleri ile tedavide, özellikle ilk haftalarda, böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Renin-anjiyotensin sistemi aktivite edilmiş hastalarda dikkat edilmelidir. Orta derecede böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi >30 ml./dak; serum kreatinin ≤ 3 mg./ml.) olan hastalarda, böbrek fonksiyonlarının izlenmesi gerekir; ancak doz titrasyonuna gerek yoktur.

Birçok hastada ADE inhibitörü ile tedaviye başlandığında hipotansiyonun ortaya çıkışı, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesine sebep olabilmektedir. Bu durumlarda genellikle geri dönüşümlü olan akut renal yetmezliği vakaları görülmüştür.

Yakın zamanda böbrek nakli yapılmış hastalara ENİT verilmesi konusunda bir deneyim yoktur.

Proteinüri:

Daha önceden böbrek bozukluğu olan hastalarda ender olarak proteinüri görülebilir. Klinik olarak ilişkili proteinüri (>1g/gün) görülen hastalarda ENİT, ancak kritik yarar-risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra ve klinik ve laboratuvar kimyasal parametrelerinin düzenli izlenmesi koşuluyla kullanılmalıdır.

Karaciğer bozukluğu:

Hafif-orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda ne enalapril ne de nitrendipin ile monoterapi kontrendike değildir. Ancak böyle durumlarda ENİT kullanımı ile ilgili deneyim olmadığından, kullanımı gerektiğinde, bu hastalara ENİT dikkatle verilmelidir. ENİT şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bakınız 4.3).

Nitrendipinin elimine edilmesi özellikle yaşlılarda hepatik yetmezliğe bağlı olarak yavaşlayabilir, bu durum istenmeyen hipotansiyona yol açabilir.

Ayrı vakalarda fatal sonuçlu hepatik nekroza kadar gelişme gösteren kolestatik sarılık ile başlayan bir sendrom açıklanmıştır. Sarılık veya hepatik enzimlerde artış halinde tedaviye son vermek ve hastaların takibini yapmak gereklidir.

Renovasküler hipertansiyon/renal arter stenozu (bakınız 4.3):

Renovasküler hipertansiyonlu, önceden bulunan bilateral renal arteriyel stenozlu veya çalışan tek bir böbrekli unilateral arteriyel stenozlu hastalarda ADE inhibitörleri verildiğinde ciddi hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski vardır. Unilateral renal arteriyel stenozlu hastalar dahil olmak üzere serum kreatininde küçük değişikliklerle böbrek fonksiyonu kaybı meydana gelebilir.

Hiperkalemi:

ADE inhibitörleri, özellikle böbrek bozukluğu ve/veya kalp yetersizliği olan hastalarda, serum potasyumunu yükseltebilirler. Bu nedenle potasyum tutucu diüretikler veya

potasyum ilavesi tavsiye edilmez. Bu tür maddelerin birlikte kullanılmasının gerekli görüldüğü durumlarda serum potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Hipotansiyon:

Belirli durumlarda, ENİT ortostatik hipotansiyon yapabilir ve diüretiklerin kullanımı, düşük tuz diyeti, hemodiyaliz, diyare veya kusmaya bağlı hacim veya tuz eksikliği; azalmış sol ventrikül fonksiyonu, renovasküler hipertansiyon vakaları gibi renin-anjiyotensi-aldosteron sistemi aktive edilmiş hastalarda bu risk artmıştır. Böyle hastalarda önce hacim veya tuz eksikliği düzeltilmelidir. Kalp yetersizliği olan hastalarda böbrek bozukluğu ile birlikte veya tek başına semptomatik hipotansiyon görülebilir. Önemli derecede kalp yetersizliği olan, yüksek dozda kıvrım diüretikleri verilen ve hiponatremi veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hipotansiyon görülmesi ihtimali daha fazladır. Bu hastalar tedavinin başında çok sıkı izlenmelidir. Bu düşünceler, kan basıncında aşırı düşmenin miyokard enfarktüsüne veya serebrovasküler kazaya yol açabileceği iskemik kalp hastalığı veya serebrovasküler hastalığı olanlar için de geçerlidir. Hipotansiyon görülürse, hasta yatar duruma getirilmeli ve gerekirse intravenöz izotonik tuz çözeltisi verilmelidir. Dolaşım hacmi ve kan basıncı düzeltildikten sonra genellikle sorunsuz olan, geçici bir hipotansif cevap ENİT ile tedaviye devam için kontrendikasyon değildir.

Çıkış yolu darlığı:

Sol ventrikül çıkış yolu darlığı olan hastalarda tüm ADE inhibitörleri dikkatle kullanılmalıdır. Tıkanıklık hemodinami ile ilintili ise enalapril maleat kontrendikedir

Öksürük:

Tüm ADE inhibitörlerinin kullanımında, tedavi durdurulduğunda kaybolan kuru bir öksürük rapor edilmiştir.

Primer hiperaldosteronizm:

Bir kural olarak, primer aldosteronizm hastaları, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu esasına dayanarak etki eden antihipertansif ilaçlara cevap vermezler. Bu yüzden bu hastalara enalapril maleatın verilmesi önerilmez.

Diyaliz hastaları:

ENİT'in ve diyaliz hastalarında "AN 69" olarak bilinen yüksek akışlı poli membranların - (sodyum akrilonitril -2-metilalil sulfonat) aynı anda kullanımı, diyalizin başlangıcının ilk dakikalarında yüz şişmesi, kızarma, hipotansiyon ve nefes darlığı gibi anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir.

Bu yüzden ENİT diyaliz hastalarında kontrendikedir (bakınız 4.3).

LDL aferez/hyenooptera desensitizasyonu sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

Dekstran sülfat ile LDL (Low Density Lipoprotein) aferezi uygulanan hastalar bir ADE inhibitörü aldıklarında hayatı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlarla karşılaşabilirler. Böcek zehirine karşı özgül immunoterapi (desensitizasyon) uygulanması sırasında bile, bir ADE inhibitörü alan hastalar, bazı vakalarda hayatı tehdit edici olabilen, anafilaktoid reaksiyonlarla (örneğin; kan basıncının düşmesi, dispne, kusma ve deri alerjisi) karşılaşabilirler. Eğer, LDL aferezi veya böcek zehirine karşı özgül immunoterapi (duyarsızlaştırma) gerekli ise, ADE inhibitörü geçici olarak, bir başka hipertansiyon veya kalp yetersizliği ilacı ile değiştirilmelidir.

Cerrahi/anestezi:

Enalapril, büyük cerrahi girişimlerde veya hipotansiyon yapan ilaçlarla anestezi sırasında, telafi edici renin salınmasının indüklediği anjiyotensin II oluşumunu bloke eder. Bu durumlarda hipotansiyon görülürse ve nedenin bu mekanizma olduğu düşünülüyorsa, plazma hacmini artırmak suretiyle düzeltilmelidir.

Fertilite:

Çok ender in vitro fertilizasyon vakalarında, nitrendipin gibi kalsiyum antagonistleri, sperm başında spermin fonksiyonunda bir değişikliğe yol açabilen, geri dönüşümlü biyokimyasal değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Erkeklerde, in vitro fertilizasyonda tekrar babalık başarısızlığı vakaları görülmüştür ve başka bir açıklama olmadığı takdirde, muhtemel bir neden olarak kalsiyum antagonistleri düşünülmelidir.

Yardımcı maddeler ile ilgili uyarı:

Ender görülen kalıtsal problemlerden galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ENİT'in antihipertansif etkisi, prazosin olarak diüretik, beta blokerler veya bloke edici alfa adrenerjik ilaçlardan artabilmektedir.

Ayrıca bileşenlerini biri veya diğerlerinden dolayı aşağıdaki etkileşimler görülebilmektedir.

Enalapril Maleat:

Kullanımda dikkatli olunması gereken kombinasyonlar

Potasyum tutucu diüretik ilaçlar veya potasyum destekleri

ADEİ'lar, diüretikler tarafından üretilen potasyum kaybını düşürürler. Potasyum tutucu diüretik ilaçlar, potasyum destekleri ve serum potasyum seviyelerini artırabilen diğer ilaçlar(örneğin; heparin), özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki serum potasyum konsantrasyonunda ilave yan etkiler oluşturabilmektedirler. Gösterilmiş olan hipokalemiden dolayı birlikte kullanımı endike ise önlem alınarak ve serum potasyumun sık sık kontrolü ile kullanılmalıdır. (bakınız 4.4).

Lityum:

Şiddetli nörotoksisitede lityum serum seviyelerinde önemli artış riskinden dolayı lityum ile enalapril kombinasyonu önerilmemektedir. Aynı anda lityum tuzları verildiğinde, lityum serum konsantrasyonları özenle gözlemlenmelidir.

Nonsteroid anti-inflamatuvarlar:

Nonsteroid anti-inflamatuvarlar ve ADE inhibitörleri, serum potasyum artışında ilave yan etkiye neden olurlar ve böbrek işlevinin azalmasına neden olabilirler. Yaşlı veya dehidrate hastalara verildiğinde bu kombinasyon, glomerüler filtrasyonda direkt etkiden dolayı akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Aynı zamanda bununla birlikte yapılan tedavi, ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Oral antidiyabetikler:

Enalapril verilmesi, bu maddelerin hipoglisemi etkisini artırılabilir bu yüzden glisemi kontrolü yapılmalıdır.

Baklofen:

Antihipertansif etkiyi artırabilir. Gerektiğinde kan basıncı kontrol edilerek doz ayarı yapılmalıdır.

Antipsikotikler:

Bu ilaçlarla birlikte verilmesi postural hipotansiyona yol açabilir.

Antidepresanlar:

Trisiklik antidepresanlar ile verilmesi postural hipotansiyona yol açabilir.

Alopurinol, sitostatik ilaçlar, immünosupresifler, sistemik kortikosteroidler, prokainamid: Lökopeniye neden olabilirler.

Dikkate alınacak kombinasyonlar:

Amifostin:

Antihipertansif etkisinde artış.

Nitrendipin:

Simetidin ve ranitidin:

Simetidin ve daha düşük ölçüde ranitidin, nitrendipin plazma seviyelerini artırabilir fakat bu etkilerin klinik olarak bilgisi bulunmamaktadır.

Digoksin:

Enalapril digoksin ile birlikte verildiğinde klinik olarak anlamlı advers etkileşim bulgusu olmamaktadır. Aynı anda nitrendipin ve digoksin verilmesi, digoksin plazma seviyelerinin artışına neden olabilir.

Böylelikle hastalar, digoksin yüksek dozu semptomlarını saptamak üzere kontrol altında tutulmalıdırlar ve digoksin plazma seviyeleri de kontrol edilmelidir.

Kas gevşeticiler:

Nitrendipin verilmesi, pankuronyum gibi kas gevşeticilerin etkisinin süresi ve şiddetini güçlendirebilir. Greyfurt suyu, nitrendipin oksidatif metabolizmasını inhibe etmektedir. Bu ilacın greyfurt suyu ile aynı anda alınması, preparatın hipotansif etkisini artıran plazma konsantrasyonunu artırmaktadır.

Nitrendipin, intestinal mukozada ve karaciğerde bulunan sitokrom P450 3A4 sistemi tarafından metabolize edilir. Antikonvülzanlar (örneğin; fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) ve rifampisin gibi bu enzim sisteminin indüktör ilaçları, nitrendipin biyoyararlanımının önemli oranda azalmasına neden olabilmektedir. Öte yandan bu enzim sisteminin inhibitör ilaçları (itakonazol ve diğerleri gibi mantar önleyici imidazoller), nitrendipin plazma konsantrasyonlarının artışına neden olabilmektedir.

Beta-blokerler:

Nitrendipin ve beta bloker ilaçlar sinerjik etki gösterirler. Bu olay, beta bloker içeren ilave tedavi halinde sempatik vasküler reaksiyonları kompanse edilemeyen hastalarla özel ilgilidir, bu yüzden önlem alınması önerilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C (1.trimester), D (2. ve 3. trimester)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

ENİT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi:

Hamileliğin ilk üç ayında sadece sınırlı maruz kalımın fetusu negatif şekilde etkileyebilecek olup olmadığı bilinmemektedir. Hamileliğin sadece ilk üç ayında enalapril verilirse hasta bu konuda bilgilendirilmelidir. Bununla birlikte hastanın hamile olması halinde bir an önce ENİT ile tedaviye son verilmelidir. Hayvanlarda nitrendipin ile yapılan çalışmalar, teratojenik etki belirtisi göstermemiştir. Fakat insanlarda kontrol edilen çalışmalar bulunmamaktadır ve diğer dihidropiridinler, prelinik toksisite çalışmalarında

teratojenik etkiler göstermiştir.

ENİT, hamilelik boyunca kontrendikedir. ADEI'lar, ikinci ve üçüncü üç aylık devrede hamile kadınlara verildiğinde fetal morbiditeye ve mortaliteye yol açabilir. Bu süre boyunca ADE inhibitörlerinin kullanılması, hipotansiyon, anüri, geri dönüşümlü veya dönüşümsüz böbrek yetmezliği, fetusta kraniyal hipoplazi ve ölüm dahil olmak üzere fatal ve neonatal hasarlara yol açar. Fetusta renal fonksiyonun muhtemelen azalmasına neden olan maternal oligohidramniyoz meydana gelmiş olup ekstremitelerde spazmlara, kraniyofasiyal deformasyonlara ve hipoplastik pulmoner gelişime neden olabilir. ADEI'lara maruz kalımı ile ilgisi gösterilememiş olmasına rağmen prematüre vakalarla birlikte intrauterin büyümede gecikme ve arter iletim persistansı durumları görülmüştür.

Laktasyon dönemi

ENİT, emzirme evresinde kontrendikedir. Enalapril, enalaprilat ve nitrendipin, anne sütüne geçmektedir ve emen bebek üzerine etkisi saptanmamıştır.

Üreme yeteneği/fertilite

Çok ender in vitro fertilizasyon vakalarında, nitrendipin gibi kalsiyum antagonistleri, sperm başında spermin fonksiyonunda bir değişikliğe yol açabilen, geri dönüşümlü biyokimyasal değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Erkeklerde, in vitro fertilizasyonda tekrar babalık başarısızlığı vakaları görülmüştür ve başka bir açıklama olmadığı takdirde, muhtemel bir neden olarak kalsiyum antagonistleri düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makina kullanma yeteneğine etkisi

ENİT' in alınması uyanıklık durumunu azaltan, araba sürmeyi ve makine kullanmayı engelleyen istenmeyen reaksiyonlara neden olabilir. Bu durum, özellikle tedavinin başında, tedavi değiştirildiğinde ve/veya alkol alındığında önemlidir. Bu yüzden, ilaca tatmin edici bir cevap alınmaya kadar dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

ENİT verilmesi sonrasında görülen advers reaksiyonlar, ayrı ayrı olarak bileşenlerin her birine yönelik açıklananlara benzerdir.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi

Çok seyrek: Parestezi, titreme ve kramp

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Taşikardi, hipotansiyon

Çok seyrek: Palpitasyon, periferik iskemi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Öksürük

Çok seyrek: Farenjit, trakeit, nefes darlığı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Mide bulantısı, dispepsi

Çok seyrek: Abdominal distansiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Yüz kızarması, ödem

Yaygın: Eritematöz erupsiyon

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok seyrek: Asteni, hipotermi, hepatik enzimlerin artışı, hipokalemi, uyku basması

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, monoterapide bir ya da başka ilacın kullanımı ile ilgilidir:

Enalapril maleat

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Jinekomasti

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek : Tat alımında bozukluklar ve geçici tat yitimi, anosmi

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı, yorgunluk.

Çok seyrek: Baş dönmesi, depresyon, uyku bozuklukları, iktidarsızlık, parestezili periferik nöropati, denge bozuklukları, kas krampları, nöroz, konfüzyon.

Göz hastalıkları

Seyrek : Bulanık görme, göz kuruluğu, gözlerde yaşarma.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek : Tinnitus

Kardiyak hastalıkları

Çok seyrek: Özellikle tedavinin başlangıcında tuz ve/veya sıvı yetmezlikli hastalarda baş dönmesi, halsizlik, görme bozuklukları ve nadiren baygınlık; maleat enalapril ve/veya diüretik dozu artışı sonrasında da olmak üzere kalp yetmezliği, şiddetli hipertansiyon veya ağır böbrek yetmezliği gibi semptomlu hipotansiyon ve/veya ortostaz

Kalp basıncının önemli ölçüde düşmesinden ileri gelen vakalar: taşikardi, palpasyonlar, kardiyak aritmi, sinüzal bradikardi, oriküler fibrilasyon, toraks ağrısı, göğüs anjini, miyokard infarktüsü, transiyal iskemik atak bozukluğu, serebrovasküler bozukluk, kalp durması, emboli, pulmoner infarktüs ve pulmoner ödem.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek : Kuru öksürük, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, bronşit.

Çok seyrek: Nefes darlığı, sinüzit, böbrek iltihabı.

Bilinmiyor: Bronkospazm/astım, pulmoner infiltrasyon, stomatit, glosit, ağız kuruluğu, zatürre, siyah ırktaki nüfusta daha çok vakanın olmasıyla bireylerde fatal hava yollarının tıkanmasına yol açan yutakta, gırtlakta ve/veya dilde anjiyonörotik ödem.

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Mide bulantısı, karnın üst kısmında ağrı, sindirim sorunları.

Çok seyrek: Kusma, ishal, kabızlık, iştah kaybı.

Bilinmiyor: Hepatik fonksiyon bozuklukları, hepatit, hepatik yetmezlik, pankreas iltihabı, bağırsak düğümlemesi, stomatit, kolestatik sarılık ile başlayan ve bazı vakalarda fatal sonuçlu hepatik nekroza kadar ilerleyen sendrom.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Egzema gibi alerjik deri reaksiyonları.

Çok seyrek: Ürtiker, kaşıntı, dudaklarda, yüzde ve/veya ekstremitelerde anjiyonörotik ödem.

Bilinmiyor: Pemfigus, multiforme eritema, ekfoliyatif dermatitis, Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermik nekroliz, psoriasis, fotosensitivite, kızarıklık, diyforez, alopesi, onkoliz,

Raynaud hastalığında kötüleşme gibi ağır deri reaksiyonları: Deri reaksiyonlarında ateş, miyalji/miyositis, artralji/artrit, vaskülit, serositis, eosinofili, lökositosis, ESR seviyelerinde artış ve/veya ANA artışı görülebilir. Eğer ağır deri reaksiyonu şüphesi var ise tedaviye son verilmelidir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Akut böbrek yetmezliğine kadar ilerleme ile böbrek fonksiyonunun bozulması veya kötüleşmesi.

Çok seyrek: Oligüri, proteinüri, böbrek fonksiyonunun aynı anda kötüleştiği durumlar, yan ağrısı

Laboratuvar parametreleri

Çok seyrek: Hemoglobin, hematokrit ve trombosit veya lökosit sayı azalması.

Seyrek : Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan, kollajen hastalığı veya allopurinol alan hastalarda, prokainamid veya immünosüpresif, anemi, trombositopeni, nötropeni, eozinofili (uzak ihtimal olarak agranülositoz veya pansitopeni), ağır kalp yetmezliği, renovasküler hipertansiyon, üre serum konsantrasyonlarının artışı, kreatinin ve potasyum sodyum serum konsantrasyonu düşmesi, hiperkalemi (diyabet hastalarında), idrarda albümin atılmasında artış hastaları.

Bilinmiyor: Hemoliz/hemolitik anemi(aynı zamanda G-6-PDH defisiti), bilirubin ve hepatik enzimlerin konsantrasyonlarında artış.

Nitrendipin

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Lökopeni, agranulositoz.

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Jinekomasti.

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı

Çok seyrek: Nöroz, parestesi, titreme, baş dönmesi.

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozukluğu .

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Aritmi, taşikardi, palpasyon, periferik ödem, yüz kızarması, damar dilatasyonu.

Çok seyrek: hipotansiyon, göğüs anjini, torasik ağrı.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek : Nefes darlığı.

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Mide bulantısı, ishal

Çok seyrek: Karın ağrısı, kabızlık, dispepsi, kusma.

Bilinmiyor: Diş eti hiperplazisi.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Kaşıntı, erupsiyon, ürtiker.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: İdrar sıklığında artış, çok idrar yapma.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Seyrek: Asteni, gribal semptomlar.

Laboratuvar parametreleri

Bilinmiyor: Hepatik enzim değerlerinde artış.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Şimdiye kadar bu kombinasyon ile doz aşımı bildirilmemiştir.

ENİT ile doz aşımının en muhtemel belirtisi hipotansiyondur.

Tedavi: Birincil detoksifikasyon (mümkünse ilk 30 dakika içinde) mide yıkanması, adsorbanlar ve/veya sodyum sülfat ile yapılır. Hayati fonksiyonlar izlenmelidir.

Hipotansiyon durumunda, hasta şok pozisyonunda tutulmalı ve başlangıçta tuz ve hacim takviyesi yapılmalıdır. Cevap alınmazsa, katekolaminler intravenöz yoldan verilmelidir. Anjiyotensin II ile tedavi düşünülebilir. Bradikardi atropin ile tedavi edilmelidir. Pacemaker kullanımı düşünülebilir.

Serum elektrolit ve serum kreatinin konsantrasyonları sürekli izlenmelidir. Enalapril 62 ml./dak. hızda diyaliz edilebilir, fakat yüksek akışlı poliakrilonitril zarlarının kullanımından kaçınılmalıdır (bakınız 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE: Angiotensin Converting Enzyme) inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri.

ATC Kodu: C09BB

ADE, anjiyotensin I'ın anjiyotensin II presör maddesine dönüşümünde katalizör görevi alan bir peptidildipeptittir. Absorbe edildiğinde enalapril ADE'yi inhibe eden madde olan enalaprilata dönüşür. Bu inhibisyon, plazma renin artışına neden olan (renin serbestleştirilmesi için negatif geri etki mekanizmasını kaldırdıktan sonra) plazmadaki anjiyotensin II konsantrasyonunun ve aldosteron atılmasının azalmasına neden olmaktadır.

Enalaprilin arter basıncını azaltma mekanizmasının esas olarak arter basıncının düzenli hale getirilmesinde temel rolü olan renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu olduğuna inanılmasına rağmen düşük renin seviyesi bulunan hipertansiyon vakalarında da enalapril, antihipertansif bir etkiye sahiptir.

Esansiyel hipertansiyonu ve böbrek yetmezliği olan hastalara uzun süreli enalapril verilmesi, glomerüler filtrasyon oranının artışına neden olarak böbrek fonksiyonunda iyileşme sağlamaktadır.

Nitrendipin, antihipertansif etki gösteren dihidropiridin 1-4' grubundan bir kalsiyum antagonistidir. Nitrendipinin etki mekanizması, düz vasküler kas dokusuna kalsiyum iyonlarının akışının inhibisyonunda yatmaktadır. Bu durum, aşağıdaki farmakolojik etkileri doğurmaktadır: özellikle tedavinin başlangıcında dokuya kalsiyumun artış gösteren akışına karşı koruma; miyojenik kalsiyuma bağlı olan vasküler kas kasılmasının inhibisyonu; vasküler periferik direncin azaltılması; patolojik yüksek arter basıncın azalması; hafif natriüretik etki. 10 mg enalapril veya 20 mg nitrendipin ile monoterapiye cevap vermeyen hipertansif hastalarda ENİT ile yapılan faz III klinik çalışmalarda hem

diyastolik ve sistolik arter basıncının indirgenmesinde hem de tedaviye cevap verme oranında ENİT'in büyük etkisi gözlemlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Enalapril maleat

Emilim:

Oral yolla verilen enalapril, hızla emilir ve bir saat içinde maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşır. Emilen miktar, verilen dozun %60'ını teşkil eder ve gıdaların sindirilmesinden dolayı etkilenmediği görülmüştür.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma % 50-60'dır.

Biyotransformasyon:

Enalapril bir ön ilaçtır ve emilmesi sonrasında enalapril, hepatik biyotransformasyon ile karaciğerde hidroliz vasıtasıyla hızlı ve geniş biçimde anjiyotensin dönüşüm enziminin güçlü inhibitörü olan enalaprilata dönüşür. Enalaprilat, oral yolla enalaprilin bir dozunun alımı sonrasında üç ila dört saat serumda maksimum konsantrasyonlara ulaşır.

Eliminasyon:

Enalaprilatın büyük bir kısmı renal yolla atılır. İdrardaki başlıca bileşenler, verilen dozun yaklaşık %40'ını oluşturan enalaprilat ve intakt enalaprilidir. Enalaprilata dönüşümü dışında enalaprilin anlamlı metabolik diğer transformasyonu belirtisi bulunmamaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Serum konsantrasyon eğrisi, ADE ile bağlanmasına bağlı olarak uzamış terminal bir faz gösterir. Normal böbrek fonksiyonlu bireylerde enalaprilat serum konsantrasyonları, enalaprilin verildiği dördüncü günde kalıcı denge durumuna ulaşmıştır. Oral yolla enalaprilin tekrarlı dozlarının verilmesinden sonra enalaprilat birikimine yönelik etkili yarı ömür 11 saattir. Enalapril emilimi ve hidrolizi önerilen bütün terapötik dozlarla benzerlik göstermektedir.

Nitrendipin

Emilim:

Nitrendipin yaklaşık %88 oranında hızla absorbe edilmektedir.

Dağılım:

Maksimum plazma konsantrasyonlara verilmesinden 1 ila 3 saat sonra varılmaktadır. Biyoyararlanım ilk geçiş etkisinden dolayı %20-30'dur. Nitrendipin %96-98 arasında plazma proteinlerle (albümin) birleşir bu yüzden diyaliz edilemez. Sabit denge durumunda dağılım hacmi 5-9 l/kg olup hemoperfüzyon veya plazmaferez etkili değildir.

Biyotransformasyon:

Nitrendipin, başlıca oksidatif prosesler ile karaciğerde tamamen metabolize olmaktadır. Metabolitler, aktif değildirler. Oral dozun %0,1'inden daha azı, idrarda bozulmamış şekilde nitrendipin olarak atılır. Nitrendipin, metabolit şeklinde (oral dozun yaklaşık %77'si) böbrek yoluyla ve kalan ise dışkı ile safra kesesi yoluyla atılır.

Eliminasyon:

Nitrendipin tabletleri eliminasyon yarı ömrü 8 ile 12 saattir. Aktif madde veya metabolitlerinin birikimi gözlemlenmemiştir. Nitrendipin metabolik yolla elimine edilmediğinden dolayı kronik hepatik hastalıklı hastalarda yüksek derecede plazma seviyeleri gözlemlenmiştir. Fakat bozulmuş böbrek fonksiyonlu hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Enalapril ve nitrendipin birlikte verildiğinde sağlıklı gönüllülerde etkileşim çalışmalarında nitrendipin için etkileşim göstermemiştir.

Enalaprilat biyoyararlanımı, kombinasyonun verilmesinden sonra yavaş olarak yükselmiştir fakat bunun klinik olarak manası yoktur. Serbest kombinasyonla karşılaştırmada nitrendipin biyoyararlanımı, sabit kombinasyon olarak verildiğinde artmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

(1:2) oranında enalapril ve nitrendipin birleşimi ile güvenlik, üreme sistemi genotoksisite ve karsinojenik farmakoloji çalışmaları yapılmamıştır.

Tolere edilebilir dozda enalapril ve nitrendipin (1:1) ile fare ve köpekte yapılan tek dozlu ve tekrarlayan dozlu (26 hafta) çalışmalarda ayrı ayrı olarak bileşenlerin her birinin verilmesinden sonra açıklanan toksik etkiler açısından birleşimde her iki aktif maddenin

verilmesiyle toksik etkilerin ortaya çıkmasında farklılıklar görülmemiştir. Enalapril ve nitrendipin, mutajenik ve karsinojenik potansiyel oluşturmayan terapötik değerlerde kullanım ile bilinen aktif maddelerdir; böylelikle bu bileşimin ilave potansiyel riskinin olması beklenemez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidrojen karbonat

Mikrokristalin selüloz

Mısır nişastası

Sodyum lauril sülfat

Povidon K-25

Magnezyum stearat

Laktoz monohidrat

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

ENİT'in saklanması için özel gereklilikler bulunmamaktadır.

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 30 tablet içeren PA/AL/PVC Al blisterde, karton kutuda.

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

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Necipbey Cad. No. 88

55020 – SAMSUN

Tel: (0362) 431 60 45

(0362) 431 60 46

Fax: (0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI

12.08.2009-128/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12 Ağustos 2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ