

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENAPRİL® PLUS 20 mg/12,5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet

Enalapril maleat 20 mg
Hidroklorotiyazid 12,5 mg

içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 176 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, bir yüzü çentikli düz tabletler.

Tabletlerdeki çentiğin amacı tekarlanabilir bölünürlüğün sağlanması değildir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Genel kullanım dozu günde 1 defa 1 tablettir.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

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

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

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

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

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Enalapril maleata, diğer ADE inhibitörlerine, hidroklorotiyazide ya da bu ürünün bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Sülfonamid türevi ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda, (tiyazidlerle olası çapraz-reaksiyon)
- Daha önce bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjiyonörotik ödem öyküsü bulunan hastalarda,
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödemli olan hastalarda,
- Hemodinamik olarak ilişkili aortik veya mitral kapak stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomyopatisi olan hastalarda,
- Anürisi olan hastalarda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi ≤ 30 mL/dak)
- Şiddetli karaciğer yetmezliği/hepatik ensefalopatisi olan hastalarda (prekoma/koma hepatikum),
- Renin-anjiyotensin sistemini inhibe eden tıbbi ürünlere reaksiyon göstermeyen primer hiperaldosteronizm hastalarında,
- ENAPRİL PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Gebelikte (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Laktasyon döneminde,
- Renal arter stenozu olan hastalarda,
- Renin anjiyotensin sistemini inhibe eden ilaçlara tepki vermeyen primer hiperaldosteronizmli hastalarda,
- Sakubitril/valsartan tedavisiyle birlikte kullanımı kontrendikedir. ENAPRİL® PLUS sakubitril/valsartanın son dozundan sonraki ilk 36 saat öncesinde başlatılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ENALAPRİL + HİDROKLOROTİYAZİD KOMBİNASYONU:

Hipotansiyon ve elektrolit dengesizliği:

Komplikasyonsuz hipertansif hastalarda semptomatik hipotansiyon nadiren görülmüştür. Enalapril tedavisi gören hipertansif hastalarda 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). Bu hastalarda, uygun aralıklarla serum elektrolit düzeylerinin düzenli olarak kontrol edilmesi gerekir. Kan basıncında aşırı bir düşmenin miyokard enfarktüsüne veya serebrovasküler olaya yol açabileceği iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı bulunan hastalara özellikle dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan ya da olmayan konjestif kalp yetmezliği hastalarında semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu durum, yüksek doz diüretik kullanımı, hiponatremi veya böbrek fonksiyon bozukluğundan da anlaşılacağı gibi daha çok şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda görülmektedir. Bu hastalarda tedavi tıbbi gözetim altında, tercihen hastanelerde başlatılmalı ve ENAPRİL PLUS ve/veya diüretik dozu her ayarlandığında hastalar yakından izlenmelidir. Kan basıncındaki aşırı bir düşmenin kalp krizi ya da felce (CVA) yol açabileceği iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı olan hastalarda da aynı yaklaşım uygulanabilir.

Eğer hipotansiyon ortaya çıkarsa hasta sırtüstü yatırılmalı ve eğer gerekliyse intravenöz yolla sodyum klorür 9 mg/mL (% 0.9) çözeltisi infüzyonu yapılmalıdır. Geçici hipotansif yanıt daha sonraki dozlar için bir kontrendikasyon değildir. Kan basıncı hacim artışı ile bir kez yükseldikten sonra, bu dozlar genellikle zorluk çıkmadan uygulanabilir.

Hacim replasyonundan ve kabul edilebilir kan basıncının oluşturulmasından sonra tedavi daha düşük bir dozda yeniden başlatılabilir veya bileşenlerden herhangi biri tek başına uygun şekilde kullanılabilir.

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Enalapril titrasyonu bu formülasyonda mevcut değere ihtiyaç olduğunu gösterene kadar ENAPRİL PLUS böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klirensi <80 mL/dak ve >30 mL/dak) uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2). ENAPRİL PLUS ile tedavi sırasında renal fonksiyonun düzenli takibi gereklidir.

Görünürde geçirilmiş nefropati öyküsü bulunmayan bazı hipertansif hastalarda enalapril ile bir diüretik'in birlikte kullanımında kan üre ve kreatinin düzeylerinde yükselme görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4 ENALAPRİL: Böbrek fonksiyon bozukluğu; HİDROKLOROTİYAZİD: Böbrek fonksiyon bozukluğu). Eğer ENAPRİL PLUS kullanımı sırasında buna benzer bir durum görülürse ENAPRİL PLUS kombinasyonu uygulaması kesilmelidir. Bu durum altta yatan renal arter stenozunun bir belirtisi olabilir (bkz. Bölüm 4.4 ENALAPRİL: Renovasküler hipertansiyon).

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

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

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

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

Hiperkalemi:

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

Bununla birlikte diyabet hastalarında veya böbrek yetmezliği bulunan hastalarda ADE inhibitörünün potasyum tutucu olmayan diüretiklerle kombinasyonu hipokalemi gelişimini engellemez. Serum potasyum düzeyleri periyodik olarak ölçülmelidir.

Lityum:

Enalapril ve diüretik ajanlar ile lityumun kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

ENALAPRİL:

Aort stenozu/Hipertrofik kardiyomiyopati:

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

Primer hiperaldosteronizm:

ENAPRİL PLUS, primer hiperaldosteronizmlı hastalarda renin anjiyotensin sistemini inhibe eden ilaçlara tepki vermedikleri için endike değildir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

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

Renovasküler hipertansiyon:

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

Böbrek nakli:

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

Hemodiyaliz hastaları:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Nötropeni/Agranülositoz:

ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonları olan ve başka komplikasyonu olmayan hastalarda nötropeni nadiren görülür. Enalapril kollajen damar hastalığı olan, immüno-supresif tedavi gören, allopurinol ya da prokainamid kullanan ya da bu faktörleri birlikte içeren, özellikle de mevcut böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Bazı hastalarda yoğun antibiyotik tedavisine cevap vermeyen enfeksiyon vakaları da gözlenmiştir. Enalaprilin bu hastalarda kullanılması durumunda lökosit sayısı periyodik olarak kontrol edilmeli ve hastalara herhangi bir enfeksiyon belirtisini anında doktorlarına bildirmeleri gerektiği anlatılmalıdır.

Hiperkalemi:

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

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

Hipoglisemi:

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

Aşırı duyarlılık/Anjiyonötik ödem:

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

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

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artırabileceğinden 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 inhibitörleri alan siyah hastaların beyaz hastalara göre daha yüksek anjiyoödem insidansına sahip oldukları bildirilmiştir. Ancak, genel olarak yüksek anjiyoödem riski siyah ırkta görülür.

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

mTOR inhibitörleri (örn. temsirolimus, sirolimus, everolimus) rasekadotril ve vildagliptin ile eşzamanlı kullanım:

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.

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

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

LDL aferezi sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

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

Öksürük:

ADE inhibitörleri kullanımı ile öksürük bildirimleri vardır. Bu öksürük karakteristik olarak

kuru ve inatçıdır, ancak tedavinin sonlandırılmasıyla kaybolur. Öksürüğün ayırıcı tanısında ADE inhibitörüne bağlı öksürük de göz önünde tutulmalıdır.

Cerrahi/Anestezi:

Büyük 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 replasmanı ile düzeltilebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik:

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

Etnik Farklar:

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

Etkileşimler:

Bir kural olarak bu ilaç potasyum koruyucu diüretikler, potasyum tuzları veya estramustin ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

HİDROKLOROTİYAZİD:

Melanom dışı cilt kanseri:

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Tiyazidler, böbrek yetmezliği olan hastalarda uygun bir diüretik olmayabilir ve kreatinin klirensi 30mL/dak altındaki değerlerde etkilidirler (Örn: orta veya şiddetli böbrek yetmezliği) (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4 ENALAPRİL + HİDROKLOROTİYAZİD KOMBİNASYONU: Böbrek fonksiyon bozukluğu; ENALAPRİL: Böbrek fonksiyon bozukluğu). Yaşlılarda kreatinin klirensi yaş, kilo ve cinsiyete göre ayarlanmalıdır.

Tedavinin başlangıcında diüretik kaynaklı sıvı ve sodyum kaybı nedeniyle meydana gelen hipovolemi, glomerüler filtrasyonda azalmaya neden olur. Bu durum, kandaki üre ve

kreatininde azalmaya sebep olur.

Renal fonksiyondaki bu geçici etkinin normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda bir etkisi olmaz fakat halihazırda böbrek rahatsızlığı olan hastalarda alevlenmeye neden olabilir.

Tiyazidler şiddetli böbrek hastalıklarında dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek hastalarında tiyazidler kanda azot birikimine sebep olabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, bu etkilerin bileşimi meydana gelebilir. Protein olmayan azottaki artışla karakterize progresif renal yetmezliği gelişirse, ENAPRİL PLUS tedavisi dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmelidir ve diüretik tedavisinin sonlandırılması da düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan ya da ilerleyen karaciğer hastalığı bulunan hastalarda sıvı ve elektrolit dengesinde meydana gelecek küçük değişiklikler hepatik komaya neden olabileceğinden bu tür hastalarda tiyazidler dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ENALAPRİL: Karaciğer yetmezliği). Bu gibi bir durumda, diüretik tedavisi derhal kesilmelidir.

ENAPRİL PLUS'ın sültoprid ile kombinasyonu genellikle tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Metabolik ve endokrin etkiler:

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

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

Tiyazid tedavisi bazı hastalarda hiperürisemi ve/veya gutu başlatabilir. Hiperürisemi üzerindeki bu etkinin dozla ilişkili olduğu görülmüştür ve 6 mg'lık hidroklorotiyazid dozunda klinik olarak anlamlı değildir. Ayrıca, enalapril üriner ürik asidi artırabilir ve böylece hidroklorotiyazidin hiperürisemik etkisini azaltabilir.

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

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

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

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

Sodyum:

ENAPRİL PLUS tedavisinin başlangıcında ve sonrasında düzenli aralıklarla sodyum seviyeleri takip edilmelidir. Tüm diüretik tedavileri, ciddi sonuçları olabilen hiponatremiye neden olabilir. Sodyum seviyelerindeki artış, ilk olarak herhangi bir belirtiyeye neden olmaz. Bu nedenle düzenli takip önemlidir. Yaşlı hastalar, beslenmesi yeterli olmayan ve sirozlu hastaları da içeren riskli kişilerde sodyum seviyeleri daha sık takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8 ve 4.9).

Potasyum:

Tiyazid ve ilgili diüretikler, çok ciddi potasyum kaybı ve hipokalemi riskine neden olur. Bazı risk gruplarında, hipokalemi (<3,5 mmol/L) önlenmelidir. Bu durum özellikle yaşlılar veya kombinasyon tedavisi kullanan, beslenme yetersizliği olan hastalar, ödem ve assiti olan sirozlu hastalar, koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda geçerlidir. Tüm bu hastalarda, hipokalemi, dijital glikozidlerinin kardiyotoksitesisi ve kardiyak aritmi riskini artırır.

Konjenital ya da madde kaynaklı uzamış QT aralığı olan hastalarda, hipokalemi, özellikle ölümcül olabilen torsades de pointes olmak üzere ciddi kardiyak aritmi riskini artırır. Bradikardisi olan hastalar özellikle risk altındadır.

Potasyum seviyeleri, tedavinin ilk haftasından itibaren yakından takip edilmelidir.

Kalsiyum:

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

Magnezyum:

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

Aşırı duyarlılık:

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

Akut miyop ve akut dar açılı glokom:

Hidroklorotiyazid bir sülfonamiddir ve geçici miyop ve akut dar açılı glokomla sonuçlanan idiyosenkratik reaksiyona neden olabilir. Tedavinin başlamasından saatler ila haftalar içerisinde meydana gelen semptomlar, azalmış görme keskinliği veya oküler ağrıyı içerir. Tedavi edilmeyen dar açılı glokom, kalıcı görme kaybına sebep olabilir. İlk basamak tedavisi olarak hidroklorotiyazid tedavisine mümkün olduğunca hızlı bir şekilde ara vermektir. İntraoküler basınç kontrol edilemez ise hızlı bir medikal tedavi ya da cerrahi müdahale gerekliliği değerlendirilmelidir. Akut dar açılı glokom gelişimi için risk faktörleri, sülfonamid veya penisilin alerji geçişini içerebilir.

Anti-doping testi:

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

Laktoz:

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yürütülmüştür.

ENALAPRİL + HİDROKLOROTİYAZİD KOMBİNASYONU:

Lityum:

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

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

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

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

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin çift blokajı:

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

İyot içeren X-ışını kontrast maddeler:

Enalapril ve hidroklorotiyazid tedavisi sırasında, yüksek doz iyot içeren kontrast maddeler ile akut renal yetmezlik riskinde artış vardır.

ENALAPRİL:

Potasyum tutucu diüretikler ya da potasyum takviyesi:

ADE inhibitörleri diüretikler tarafından indüklenen 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 potasyumlu tuz 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 uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle enalaprilin yukarıda belirtilen tıbbi ürünlerle kullanımı önerilmez. Eğer birlikte kullanımı endikeyse bunlar dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum düzeyi sık sık ölçülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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).

Diüretikler (Tiyazid ve kıvrım diüretikleri):

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

Diğer antihipertansifler:

ENAPRİL PLUS, diğer antihipertansif tedavilerle (örn. beta blokörler, metildopa, kalsiyum kanal blokörleri) birlikte verildiğinde aditif bir etki ortaya çıkabilir. Nitrogliserin ve diğer nitratlar veya vazodilatörler kan basıncını daha da düşürebilir.

Bununla birlikte nitrogliserin ve diğer nitratlar veya diğer vazodilatörlerle eşzamanlı kullanımı kan basıncını daha da düşürebilir.

Trisiklik antidepresanlar / antipsikotikler / anestezikler:

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

Sempatomimetikler:

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

Antidiyabetikler:

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

Siklosporin:

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

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya aliskiren ile renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri,

anjyotensin 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).

Heparin:

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

Anjyotensin II reseptör blokerleri:

Teşhis edilmiş aterosklerotik hastalığı, kardiyak yetmezliği ya da organ hasarı olan diabetes mellitus'lu hastalarda, renin-anjyotensin-aldosteron sistemini etkileyen tek ilaç kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, ADE inhibitörü ile anjyotensin II reseptör blokerinin eş zamanlı kullanımının daha sık hipotansiyon, senkop, hiperkalemi ve renal fonksiyonda azalmaya (akut renal yetmezlik dahil) neden olduğuna dair literatür raporları bulunmaktadır.

Bir anjyotensin II reseptör blokeri ile birlikte ADE inhibitörü kullanılarak elde edilen dual blokaj, bireysel ölçularla sınırlandırılmalıdır. Renal fonksiyon, serum potasyum seviyeleri ve kan basıncının yakından takip edilmesi gereklidir.

Altın:

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

Alkol:

Alkol ADE inhibitörlerinin hipotansif etkilerini artırır.

Asetilsalisilik asit, trombolitikler ve beta blokerler:

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

mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

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

Kotrimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol):

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

HİDROKLOROTİYAZİD:

Polarizasyon yapmayan kas gevşeticiler:

Tiyazidler tübaküarinin etkisini kuvvetlendirebilir.

Alkol, barbitüratlar, antidepresanlar veya opioid analjezikler:

Ortostatik hipotansiyonun şiddetlenmesi görülebilir.

Kan şekerini düşürücü ajanlar (oral ajanlar ve insülin):

Tiyazid ile tedavi glukoz toleransını etkileyebilir. Antidiyabetik ilacın dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Metformin hidroklorotiyazide bağlı olası fonksiyonel böbrek yetmezliğinin neden olduğu laktik asidoz riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:

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

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler:

Enalapril/hidroklorotiyazidin serum potasyum bozukluklarından (örn. dijital glikozitler ve antiaritmikler) etkilenen tıbbi ürünlerle ve aşağıdaki torsades de pointes (ventriküler taşikardi) neden olan tıbbi ürünlerle (bazı antiaritmikler dahil) hipokalemi riskine bağlı olarak torsades de pointes'e neden olan tıbbi ürünlerle kullanıldığında serum potasyum seviyesinin ve EKG'nin periyodik olarak izlenmesi önerilir :

- Sınıf Ia antiaritmikler (örn. kinidin, hidrokinidin, disopiramid, prokainamid)
- Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Bazı antipsikotikler (örn. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sülpirid, sültoprid, amisülprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Diğer (örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, terfenadin, vinkamin IV)

Dijital glikozitler:

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

Kortikosteroidler, kortikotropin (ACTH):

Hidroklorotiyazid elektrolit dengesizliğini özellikle de hipokalemiyi şiddetlendirebilir.

Kaliüretik diüretikler (örn. furosemid), karbenoksolon ya da laksatiflerin bağımlılığı:

Hidroklorotiyazid potasyum ve/veya magnezyum kaybını artırabilir.

Presör aminler (örn: noradrenalin):

Presör aminlerin etkisi azalabilir, ancak bunların kullanımının engellenmesinde yeterli değildir.

Sitostatik ajanlar (örn: siklofosfamid, metotreksat)

Tiyazidler, sitotoksik tıbbi ürünlerin renal atılımını azaltabilir ve miyelosüpresif etkilerini güçlendirebilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar

Aditif etki gösterir.

Gut hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar (örn. probenesid, sülfınpirazon, allopurinol):

Hidroklorotiyazid serum ürik asit seviyesinde artışa neden olabileceği için ürikozürik içeren tıbbi ürünlerin dozunda ayarlama gerekli olabilir. Probenesid veya sülfınpirazon dozunda artış gerekebilir. Bir tiyazid ile birlikte uygulanması, allopurinole karşı hipersensitivite reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

Antikolinergik ajanlar (örn. atropin, biperiden)

Gastrointestinal motiliteyi ve mide boşalma oranını azaltarak tiyazid-tipi diüretiklerin

biyoyararlanımını artırır.

Salisilatlar

Yüksek dozlarda salisilat ve hidroklorotiyazid kullanılması durumunda, salisilatların merkezi sinir sistemi üzerindeki toksik etkisini artabilir.

Metildopa

Hidroklorotiyazid ve metildopanin birlikte kullanılması durumunda izole hemolitik anemi raporları bulunmaktadır.

Siklosporin

Siklosporin ile eş zamanlı tedavide hiperürisemi ve gut-tipi komplikasyon riskini artırabilir.

Kalsiyum tuzları ve Vitamin D:

Tiyazid diüretikleri atılımdaki azalmaya bağlı olarak serum kalsiyum düzeyleri yükselebilir. Kalsiyum takviyeleri reçete edilirse, serum kalsiyum seviyeleri izlenmeli ve kalsiyum dozu buna göre ayarlanmalıdır.

Laboratuvar bulguları:

Hidroklorotiyazid, bentiromid tanı testini etkileyebilir. Tiyazidler, tiroid fonksiyonunda bozulma belirtileri olmadan proteine bağlı iyot seviyelerini azaltabilir. Tiyazid diüretiklerinin kalsiyum metabolizması üzerine etkilerinden dolayı paratiroid fonksiyon testlerini etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Karbamazepin

Semptomatik hiponatremi riski nedeniyle klinik ve biyolojik izlem gerekir.

İyot içeren kontrast maddeler:

Diüretiğe bağlı dehidratasyonda özellikle yüksek doz iyot içeren kontrast maddeler ile akut renal yetmezlik riskinde artış vardır. Uygulama öncesinde hastalar rehidrate edilmelidir.

Amfoterisin B (parenteral):

Hidroklorotiyazid; özellikle hipokalemi gibi elektrolit bozukluklarının şiddetlenmesine yol açabilir.

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)

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

bulunmaktadır. 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 birinci 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 gebelik planlayan hastalar, gebelikte kullanılmak üzere belirlenmiş bir güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilerle değiştirilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde ADE inhibitörlerinin kullanımına son verilmeli ve geçerli olduğunda alternatif tedavi başlatılmalıdır.

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

Anneleri ENAPRİL PLUS 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.

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

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

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

Hidroklorotiyazid:

Özellikle birinci trimester olmak üzere, gebelik süresince hidroklorotiyazid ile kısıtlı deneyim bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.2). Hayvan çalışmaları yetersizdir. Hidroklorotiyazid plasentaya geçer. Hidroklorotiyazid etkisinin farmakolojik mekanizmasına göre, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımı fetoplasental perfüzyonu riske atabilir ve sarılık, elektrolit dengesinde bozukluk ve trombositopeni gibi neonatal ve fetal etkilere neden olabilir.

Gebelik döneminde üçüncü trimesterde hidroklorotiyazide uzun süreli maruziyet fetoplasental iskemiye ve büyüme geriliği riskine neden olabilir. Bunun yanı sıra, yakın dönemlerde maruziyet durumunda yenidoğanda hipoglisemi ve trombositopeni bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazid plazma hacmini azalttığı gibi uteroplasental kan akışını da azaltabilir.

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

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

Laktasyon dönemi

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

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

Enalapril:

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

Hidroklorotiyazid:

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanılırken, zaman zaman baş dönmesi veya yorgunluk oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum özellikle tedavini başlangıcında, doz artışlarında ve alkolle birlikte geçerlidir ve hastanın bireysel duyarlılığına göre değişir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Klinik çalışmalarda raporlanan en yaygın yan etkiler baş ağrısı ve öksürüktür. Öksürük, tedavinin durdurulması ile hızlıca kaybolur.

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

Listelenen advers etkiler organ sistemlerine ve sıklıklarına göreler.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Siyaladenit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi (aplastik ve hemolitik anemi dahil)

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktoid reaksiyon

Aşağıdaki semptomların bazılarında veya tamamından oluşan bir semptom kompleksi bildirilmiştir: ateş, serozit, vaskülit, miyalji/miyozit, artralji/artrit, pozitif ANA titresi, artmış ESR, eozinofiller ve lökositoz. Ekzantem, fotosensitivite veya diğer dermatolojik semptomlar görülebilir.

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UAHSS)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalemi, kolesterol ve trigliseritlerde artış, hiperürisemi

Yaygın olmayan: Hipoglisemi (bkz. Bölüm 4.4), hipomagnezemi, gut**, hiponatremi dahil elektrolit denge bozuklukları

Seyrek: Kan glukozunda artış

Çok seyrek: Hiperkalsemi (bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar ve Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, senkop, tat değişiklikleri, depresyon

Yaygın olmayan: Konfüzyon, somnolans, insomnia, sinirlilik, parestezi, vertigo, libido kaybı**, huzursuzluk

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

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Bulanık görme

Yaygın olmayan: Geçici akomodasyon bozuklukları, ksantopsi,

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Baş dönmesi

Yaygın: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, ritim bozuklukları, anjina pektoris, taşikardi

Yaygın olmayan: Çarpıntı, kızarma, nekrotizan vaskülit, kalp krizi veya serebrovasküler hasar*(muhtemelen yüksek-riskli hastalarda aşırı kan basıncı kaybına bağlı (bkz. Bölüm 4.4))

Seyrek: Raynaud Fenomeni

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük

Yaygın: Dispne

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

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

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Diyare, karın ağrısı

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

Seyrek: Stomatit/aftöz ülserasyonlar, glosit

Çok seyrek: İnce barsak anjiyoödemi

Hepatobiliyer hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Yaygın olmayan: Terleme, kaşıntı, ürtiker, alopesi, fotosensitizasyon

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

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas spazmı†

Yaygın olmayan: Artralji**

İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)

Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri^{\$} (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Seçilen yan etkilerin tanımı

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Renal bozukluk, renal yetmezlik, proteinüri
Seyrek: Oligüri, interstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotans
Seyrek: Meme hacminde artış (jinekomasti)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni
Yaygın: Göğüs ağrısı, yorgunluk
Yaygın olmayan: Halsizlik, ateş

Araştırmalar

Yaygın: Hiperkalemi, serum kreatininde artış
Yaygın olmayan: Kan üre seviyesinde artış, hiponatremi
Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış, serum bilirubin düzeylerinde artış

* Klinik çalışmalarda plasebo ve aktif kontrol gruplarının insidans oranları karşılaştırılabilir.
** Sadece 12,5 mg ve 25 mg hidroklorotiyazid dozlarında görülmüştür.
† Kas kramplarının sıklığı genellikle 12,5 mg ve 25 mg hidroklorotiyazid dozlarıyla ilgilidir, ancak vaka sıklığının frekansı 6 mg hidroklorotiyazid dozlarında yaygın değildir.
§ Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

HİDROKLOROTİYAZİD ile ilişkili yukarıda belirtilmeyen advers reaksiyonlar:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Glikozüri

Sinir sistemi hastalıkları:

İştah azalması, baş dönmesi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ENAPRİL PLUS doz aşımı tedavisi için spesifik bilgiler mevcut değildir. Doz aşımının semptomları şiddetli hipotansiyon, şok, uyuşukluk, bradikardi, elektrolit düzensizlikleri ve böbrek yetmezliğidir. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. ENAPRİL PLUS ile tedavi kesilmeli ve hasta yakından takip edilmelidir. Önerilen önlemler kusmanın başlatılması, aktif kömür verilmesi, tablet yakın zamanda alınmışsa laksatif uygulaması ve dedihrasyonun düzeltilmesi, belirlenen prosedürlerle elektrolit dengesizliği ve hipotansiyonu içerir.

Enalapril Maleat

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

Doz aşımının önerilen tedavisi sodyum klorür 9 mg/mL (%0.9) solüsyonunun intravenöz infüzyonudur. Hipotansiyon olursa hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Varsa, Anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolaminler ile tedavi de düşünülebilir. Tablet yakın zaman önce alınmışsa, enalapril maleatı uzaklaştırmak için önlem alınmalıdır (örn., emesis, gastrik lavaj, absorbanların uygulanması ve sodyum sülfat). Enalaprilat genel dolaşımdan hemodiyalizle uzaklaştırılabilir (bkz. Bölüm 4.4). Tedaviye dirençli bradikardide pacemaker tedavisi endikedir. Yaşamsal bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sürekli olarak izlenmelidir.

Hidroklorotiyazid

Gözlemlenen en yaygın belirti ve semptomlar elektrolit depleksiyonu (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diyürezle sonuçlanan dehidratasyondur.

Beklenen diürece ek olarak, tiyazidlerin aşırı dozda alınması serum elektrolit değişiklikleri veya dehidrasyon kanıtı olmadan solunum ve kardiyovasküler fonksiyonun minimum depresyonu ile birkaç saat içinde komaya ilerleyebilen değişen düzeylerde uyusukluk gösterebilir.

Tiyazide bağlı CNS depresyonunun mekanizması bilinmemektedir.

Gastrointestinal tahriş ve kan üre azotunda (BUN) bir artış bildirilmiştir ve özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum elektrolitlerinde değişiklik olabilir.

Klinik olarak, mide bulantısı, kusma, hipotansiyon, kramplar, baş dönmesi, uyku hali, kafa karışıklığı durumları, poliüri veya oligüri anüri noktasına kadar (hipovolemi yoluyla) ortaya çıkabilir.

Eğer dijitalde uygulanırsa, hipokalemi kardiyak aritmiyi kuvvetlendirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretik kombinasyonları

ATC kodu: C09BA02

Etki mekanizması:

Enalapril maleat:

Enalapril maleat L-alanin ve L-prolin adı verilen iki aminoasidin bir türevi olan enalaprilin maleat tuzudur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), anjiyotensin I'i presör madde olan anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalizleyen bir peptidil dipeptidazdır. Emilimin ardından, ADE inhibitörü olan enalaprilata hidrolize olur ve enalaprilat ADE'yi inhibe eder. Bu enzimin

inhibisyonu plazma renin aktivitesinin artmasına (renin salımındaki negatif geri beslemenin ortadan kalkması nedeniyle) ve aldosteron salgısının azalmasına yol açar.

ADE, kininaz II ile özdeşdir. Bu nedenle enalapril ayrıca bradikinin (güçlü bir vazopressör peptid) degradasyonunu da bloke eder. Ancak bu etkinin enalaprilin terapötik etkilerinde oynadığı rolün açıklığı kavuşturulması gerekmektedir.

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.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid, kortikal dilüsyon segmentinde sodyumun tübüler olarak yeniden emilimini artıran sıvı ekspresyonunu ve kan basıncını düşürücü ajanı inhibe ederek etki eden bir tiazid diüretiktir.

Sodyum ve klorürün idrar atılımını ve daha düşük derecede potasyum ve magnezyum atılımını artırır, böylece diürez artırır ve antihipertansif bir etki yapar.

Antihipertansif tedavinin özellikleri:

ENALAPRİL

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.

HİDROKLOROTİYAZİD

Diüretik aktivitenin başlama süresi yaklaşık 2 saattir. Diüretik aktivite 4 saat sonra pik düzeye ulaşır ve 6 ila 12 saat korunur.

Belirli bir dozun üzerinde, tiyazid diüretikleri terapötik etki açısından kararlı bir duruma ulaşırken, advers reaksiyonlar çoğalmaya devam eder. Tedavi etkisiz olduğunda, önerilen dozların ötesinde dozu arttırmak yararlı bir amaca hizmet etmez ve sıklıkla advers reaksiyonlara neden olur.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ($\geq 50,000$ mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ENALAPRİL

Enalapril ve hidroklorotiyazidin çeşitli dozlarda birlikte uygulanmasının, bu iki maddenin biyoyararlanımı üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur.

Emilim:

Oral yoldan verilen enalapril hızla emilerek en yüksek serum konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşır. İdrarla atılan miktar baz alınarak hesaplanan oral enalapril emilimi yaklaşık %60'dır.

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

Dağılım:

Köpeklerdeki çalışmalar, enalaprilin kan-beyin bariyerini geçmesinin çok zayıf olduğunu, enalaprilatın beyne girmediğini göstermiştir. Enalapril plasenta bariyerine geçer. Terapötik konsantrasyon aralığında enalaprilatın insan plazma proteinlerine bağlanma oranı %60'ı geçmez.

Biyotransformasyon:

Enalaprilata dönüşmesi dışında enalaprilin önemli bir metabolizasyonu yoktur.

Eliminasyon:

Enalaprilin eliminasyonu başlıca böbrek yoluyla olur. İdrardaki belli başlı bileşenleri dozun %40'ı oranında enalaprilat ve değişmemiş enalaprilat (yaklaşık %20). Oral enalapril maleatın çoklu dozlarından sonra enalaprilat birikimi için etkin yarılanma ömrü 11 saattir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Yeterli veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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.

Laktasyon:

Beş postpartum kadında oral 20 mg'lık tek dozdan 4 ila 6 saat sonra, ortalama enalapril doruk süt seviyesi 1,7 μ g/L'dir (aralık 0,54 ila 5,9 μ g/L). 24 saatlik periyotta çeşitli zamanlarda meydana gelen pikler için ortalama enalaprilat doruk seviyesi 1,7 μ g/L'dir (aralık 1,2 ila 2,3 μ g/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.

HİDROKLOROTİYAZİD

Emilim:

Hidroklorotiyazidin oral emilimi nispeten hızlıdır. Hidroklorotiyazidin biyoyararlanımı %60 ila %80'dir. Yiyeceklerle birlikte alınması emilimi kısmen (yaklaşık %15) artırır. Pik plazma konsantrasyonuna (t_{max}) kadar geçen süre 1.5 ila 5 saat arasında değişmekte olup, ortalama yaklaşık 4 saattir.

Dağılım:

Hidroklorotiyazid, plazma proteinlerine yaklaşık %40 oranında bağlanır.

Hidroklorotiyazid plasenta bariyerine geçer ancak, kan-beyin bariyerine geçemez. Açlık koşullarında uygulanan bireylerdeki ortalama plazma yarılanma ömrünün 5 ila 15 saat olduğu bildirilmiştir.

Biyotransformasyon:

Plazma konsantrasyonu yarılanma ömrü 5,6 ila 14,8 saat olarak bulunmuştur. Hidroklorotiazid metabolize olmaz, ama böbrekler yoluyla hızla elimine olur.

Eliminasyon:

Hidroklorotiyazidin plazma seviyeleri en az 24 saat izlendiği zaman, plazma yarılanma ömrünün 5,6 ila 14,8 saat arasında değiştiği gözlenmiştir. Hidroklorotiyazid böbreklerden idrarla hızla ve değişmeden atılır (>% 95). 24 saat içinde oral dozun en az %61'i değişmeden atılır. Yaşlılarda olduğu gibi böbrek ve kalp yetmezliğinde hidroklorotiyazidin renal klirensi azalır ve eliminasyon yarılanma ömrü artar. Yaşlı gönüllürde artmış pik plazma konsantrasyonları gösterir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Yeterli veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda yarılanma-ömrü uzar.

ENALAPRİL VE HİDROKLOROTİYAZİD

Enalapril ve hidroklorotiyazidin çeşitli dozlarda birlikte uygulanmasının, bu iki maddenin biyoyararlanımı üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur.

Klinik çalışmalarda enaprilin hidroklorotiyazid ile birlikte uygulanması kan basıncını her iki bileşenin tek başına uygulamasına göre daha anlamlı derecede düşürmüştür.

Enalapril uygulaması renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe eder ve hidroklorotiyazid kaynaklı potasyumu azaltma eğilimindedir.

Bir ADE inhibitörünün bir tiyazid diüretik ile kombinasyonu sinerjik bir etki yaratır ve ayrıca sadece diüretik tarafından uyarılan hipokalemi riskini azaltır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Preklinik veriler genotoksisite, kanserojenik potansiyel, güvenilirlik farmakolojisi ve tekrarlı doz toksisitesi konvansiyonel çalışmalarına göre insanlarda özel bir risk göstermez. Üreme toksisitesi çalışmaları, enalaprilin sıçanlarda fertilité veya üreme kapasitesi üzerinde hiçbir etki göstermediğine işaret etmektedir. Maddenin teratojenik etkisi yoktur. Dişı sıçanlara çiftleşmeden önce ve gestasyon sırasında tedavi uygulanan bir çalışmada, laktasyon sırasında juvenil sıçanlarda mortalite artışı gözlenmiştir. Kombinasyon halindeki ürün plasentadan geçmekte ve anne sütüne geçmektedir. İkinci veya üçüncü trimesterde verildiğinde, bir sınıf olarak, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin fetotoksik olduğu (fetüste yaralanmalara ve/veya ölüme neden olduğu) gösterilmiştir. Hidroklorotiyazid plasentadan geçer, ancak kan-beyin bariyerini geçmez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

Povidon K 30

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)

Krospovidon

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Veri bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Suryapı & Akel İş Merkezi

Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Erođlu Cad. No: 6

34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

205/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.06.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ