KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENEAS® 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 (inek sütü)

Diğer 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 (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkin dozu günde 1 tablettir. (Bkz.Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

Bileşenlerle tekli doz titrasyonu önerilebilir.

Klinik olarak uygun ise, monoterapiden sabit kombinasyona direkt değişiklik düşünülebilir.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ENEAS, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 10 ml/dak) veya hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve gençlerde ENEAS'ın kullanılması hususunda veri olmadığından bu gruptaki hastalara bu ilacın verilmemesi önerilir.

Geriyatrik popülasyon:

Önerilen kullanım şekli günde 1 tablettir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ENEAS, 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 (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- 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 hipertrofik kardiyomiyopati olan hastalarda
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 10 ml/dk) olan hastalar ve hemodiyaliz hastalarında

- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda
- Çocuklar ve ergenlerde

  ENEAS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Sakubitril/valsartan tedavisi ile birlikte kullanımda ENEAS tedavisinde, sakubitril/valsartanın en son dozundan sonra 36 saatten önce başlatılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

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. Ancak nadir durumlarda ADE inhibitörü ile uzun süreli bir tedavi sonrası şiddetli anjiyoödem meydana gelebilir. Bu durumda bu ilaçla tedavi derhal kesilmelidir. Dil, glottis veya gırtlak anjiyoödemi fatal olabilir. Acil yardım tedavisi başlatılmalıdır. Minimum 12 ila 24 saat kontrol altında tutulmalı ve semptomlar düzelene kadar hasta hastanede tutulmalıdır.

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile birlikte kullanılması anjiyoödem riskinde artışa bağlı olarak kontraendikedir. Sakubitril/valsartan tedavisi son ENEAS dozundan sonra en az 36 saat geçmeden önce başlatılmamalıdır. ENEAS tedavisi son sakubitril/valsartan dozundan sonra en az 36 saat geçmeden önce başlatılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

ADE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. Sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile birlikte kullanılması anjiyoödem riskinde artışa neden olabilir (örn. solunum yolları yetmezliği ile birlikte veya tek başına, solunum yollarının veya dilin şişmesi) (bkz. bölüm 4.5). Zaten ADE inhibitörü alan bir hastada racecadotril, mTOR inhibitörleri (örn. Sirolimus, everolimus, Temsirolimus) ve vildagliptin tedavisine dikkatli başlanmalıdır.

Nötropeni/agranülostoz:

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, kollajen vasküler hastalığı olan,

immünosupresif tedavi gören, prokainamid veya allopurinol tedavisi alan veya bu faktörlerin bir arada bulunduğu hastalarda, özellikle önceden var olan bir böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda son derece özenle kullanılmalıdır.
Bu tür hastalarda ENEAS kullanılırsa akyuvarların sayımının kontrol edilmesi önerilir. Tedavi sırasında tüm hastalar, herhangi bir infeksiyon belirtisi konusunda uyarılmalıdır. Nötropeni saptanması (nötrofil sayısı<1.000/mm^3) veya şüphesi halinde ENEAS tedavisi sonlandırılmalıdır.

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

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

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

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

Karaciğer yetmezliği:
Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda ne enalapril ne de nitrendipin ile monoterapi kontrendike değildir. Ancak böyle durumlarda ENEAS kullanımı ile ilgili deneyim olmadığından, kullanımı gerektiğinde, bu hastalara ENEAS dikkatle verilmelidir. ENEAS şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

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

İzole vakalarda fatal sonuçlu karaciğer nekrozuna kadar gelişme gösteren kolestatik sarılık ile başlayan bir sendrom açıklanmıştır. Sarılık veya karaciğer enzimlerinde artış halinde tedaviye son vermek ve hastaların takibini yapmak gereklidir.

Renovasküler hipertansiyon/renal arter stenozu (Bkz. Bölüm 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 artmaktadır. Unilateral renal arteriyel stenozlu hastalar da bile serum kreatininde küçük değişikliklerle böbrek fonksiyonu kaybı meydana gelebilir.

Serum potasyum:
ADE inhibitörleri, özellikle böbrek yetmezliği ve/veya kalp yetmezliği olan hastalarda, serum potasyumunu yükseltebilirler. Bu nedenle potasyum tutucu diüretikler veya potasyum desteği tavsiye edilmez. Bu tür maddelerin birlikte kullanılmalarının gerekli görüldüğü durumlarda serum potasyum düzeyleri izlenmelidir.

ADE inhibitörleri, aldosteron salınımını inhibe ettikleri için hiperkalemiye neden olabilir. Etkisi böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda genellikle anlamlı değildir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu ve / veya potasyum takviyesi (tuz ikameleri dahil), potasyum tutucu diüretikler, trimetoprim / sülfametoksazol olarak da bilinen trimetoprim veya ko-trimoksazol ve özellikle aldosteron antagonistleri veya anjiyotensin reseptörü blokerleri alan hastalarda hiperkalemi oluşabilir. Potasyum tutucu diüretikler ve anjiyotensin reseptörü blokerleri; ADE inhibitörleri ve serum potasyum alan hastalarda blokerler dikkatle kullanılmalı ve hastaların böbrek fonksiyonu izlenmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Hipotansiyon:
Belirli durumlarda, ENEAS 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-anjiyotensin-aldosteron

sistemi aktive edilmiş hastalarda bu risk artmıştır. Böyle hastalarda önce hacim veya tuz eksikliği düzeltilmelidir. Kalp yetmezliği olan hastalarda böbrek yetmezliği ile birlikte veya tek başına semptomatik hipotansiyon görülebilir. Önemli derecede kalp yetmezliği 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 olaya 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 ENEAS ile tedaviye devam için kontrendikasyon değildir.

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.

Sol ventrikül çıkış yolu darlığı durumları:
Sol ventrikül çıkış yolu darlığı olan hastalarda tüm ADE inhibitörleri dikkatle kullanılmalıdır. Darlık hemodinamik açıdan önemli ise enalapril maleat kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

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

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

Diyaliz hastaları:
Diyaliz hastalarında ENEAS ve poli (akrilonitril, sodyum-2-metilalil sulfonat) yüksek akımlı membran (Örn. "AN 69") ile aynı anda kullanımı, diyalizin başlangıcının ilk dakikalarında yüz şişmesi, kızarma, hipotansiyon ve nefes darlığı gibi anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle bu kombinasyondan kaçınılmalıdır. ENEAS diyaliz hastalarında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

LDL aferez/hymenoptera desensitizasyonu sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:
Dekstran sülfat ile LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) aferezi uygulanan hastalar bir ADE inhibitörü aldıklarında hayatı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlarla karşılaşabilirler. Böcek zehrine (örn. arı veya yaban arısı iğnesi) karşı spesifik immunoterapi (duyarsızlaştırma) uygulanması sırasında, 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 zehrine karşı spesifik immunoterapi (duyarsızlaştırma) gerekli ise, ADE inhibitörü geçici olarak, bir başka hipertansiyon veya kalp yetmezliği 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:
İzole *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 tekrarlanan babalık başarısızlığı vakaları görülmüştür ve başka bir açıklama olmadığı takdirde, muhtemel bir neden olarak kalsiyum antagonistleri düşünülmelidir.

Gebelik:
Gebelik süresince ADE inhibitörlerine başlanmamalıdır. Devamlı ADE inhibitör tedavisi gerekli olmadığı sürece, gebe kalmayı planlayan hastalarda gebelikte kullanımının güvenli olduğu bilinen alternatif antihipertansif tedavi ile değiştirilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde ADE inhibitörü ile tedavi hemen durdurulmalı ve eğer gerekli ise alternatif bir tedaviye başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Etnik farklılıklar:
Diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinde olduğu gibi, sabit doz kombinasyonunun bir bileşeni olan enalaprilin kan basıncını düşürmedeki etkinliği siyah ırkta diğer etnik gruplara göre belirgin derecede az olup bunun muhtemel nedeni siyah hipertansif popülasyonda düşük renin düzeylerinin prevalansının daha yüksek olmasıdır.

Yardımcı maddeler ile ilgili uyarı:
İlaç 63,58 mg laktoz monohidrat içermektedir. Ender görülen kalıtsal problemlerden galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdırlar.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
ENEAS'ın antihipertansif etkisini, diğer antihipertansifler yani diüretikler, beta blokerler veya prazosin gibi alfa adrenerjik blokerler artırabilmektedir.

Ayrıca bileşenlerinden dolayı aşağıdaki etkileşimler görülebilmektedir.

<u>Enalapril Maleat:</u>
Anjiyoödem riskini artıran ilaçlar
ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile birlikte kullanımı, bu kullanımın anjiyoödem riskini artırdığından ötürü kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

ADE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. Sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile birlikte kullanımı anjiyoödem riskinin artmasına yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Kullanımda dikkatli olunması gereken kombinasyonlar:

Potasyum tutucu diüretik ilaçlar veya potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri:

ADEI'lar, diüretiklerin sebep olduğu 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 etkiler oluşturabilmektedirler. Gösterilmiş olan hipokalemiden dolayı birlikte kullanımı endike ise önlem alınarak ve serum potasyumun sık sık kontrolü ile kullanılmalıdırlar. (Bkz. Bölüm 4.4).

Serum potasyum genellikle normal sınırlar içinde kalsa da, ENEAS ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi oluşabilir. Potasyum tutucu diüretikler (örn. Spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri serum potasyumunda önemli artışlara yol açabilir. ENEAS amilorid gibi bir potasyum tutucu diüretik olarak bilinen trimetoprim ve trimetoprim içeren kotrimoksazol (trimetoprim / sülfametoksazol) gibi serum potasyumunu arttıran diğer ajanlarla birlikte uygulandığında da dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, ENEAS ile yukarıda belirtilen ilaçların kombinasyonu tavsiye edilmez. Eşzamanlı kullanım endikasyonu varsa, dikkatli ve serum potasyumunun sık sık izlenmesi ile kullanılmalıdır.

Lityum:

Serum lityum seviyeleri önemli artış ile birlikte şiddetli nörotoksisite riskinden dolayı lityum ile enalapril kombinasyonu önerilmemelidir. Lityum tuzları ile birlikte tedavi verildiğinde, serum lityum seviyeleri özenle gözlemlenmelidir.

Nonsteroid anti-inflamatuvarlar:

Nonsteroid anti-inflamatuvarlar ve ADE inhibitörleri, serum potasyum artışında aditif 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. Dahası bu kombinasyon ile yapılan tedavi, ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Oral antidiyabetikler:
Enalapril verilmesi, bu maddelerin hipoglisemi etkisini artırılabilir, bu nedenle kan şekeri takibinin artırılması gerekir.

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.

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

Siklosporin:
ADE inhibitörlerinin siklosporin ile birlikte kullanımı esnasında hiperkalemi oluşabilir. Serum potasyum seviyelerinin izlenmesi önerilmektedir.

Heparin:
ADE inhibitörlerinin heparin ile birlikte kullanımı esnasında hiperkalemi oluşabilir. Serum potasyum seviyelerinin izlenmesi önerilmektedir.

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).

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:

Amifostin:

Antihipertansif etkisinde artış.

Nitrendipin:

Simetidin ve ranitidin:

Simetidin ve daha düşük ölçüde ranitidin, nitrendipin plazma seviyelerini artırabilir fakat bu etkilerin klinikteki önemi bilinmemektedir.

Digoksin:

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

Bu nedenle hastalar, digoksinin yüksek dozuna bağlı 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 plazma konsantrasyonunu arttırarak arttırabilir.

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

Beta-blokerler:
Nitrendipin ve beta bloker ilaçlar sinerjik etki gösterirler. Bu durum özellikle beta bloker tedavisi eklenmiş, sempatik vasküler reaksiyonları kompanse edilemeyen hastalarla özellikle ilişkili olduğu için önlem alınması önerilir.

Aliskiren ile birlikte kullanım:
ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.3 ve 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda ve gençlerde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ENEAS'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ve doğum kontrol ilaçları üzerine etkisi ile ilgili yeterli bilgi yoktur.

Gebelik dönemi:

Enalapril'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.
ENEAS gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

ADE inhibitörlerinin kullanımı gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk döneminde ADE inhibitörü kullanılmasını takip eden teratojenik etkilerin epidemiyolojik kanıtları kesin olmamakla birlikte riskteki küçük bir artış göz ardı edilemez. Devamlı ADE inhibitör tedavisi zorunlu olmadığı sürece, gebe kalmayı planlayan hastalarda gebelikte kullanımının güvenli olduğu bilinen alternatif antihipertansif tedavi ile değiştirilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde ADE inhibitörü ile tedavi hemen durdurulmalı ve

eğer gerekli ise alternatif bir tedaviye başlanmalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ADE inhibitörü tedavisine maruz kalmanın insan fetotoksisitesi (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidramniyoz, kafatası kemik gelişiminde gerilik) ve neonatal toksisitesini (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) arttırdığı bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Azalmış fetal böbrek fonksiyonu ile karakterize edilen maternal oligohidramnios meydana gelmiştir ve ekstremite kasılmaları, kraniyofasiyal deformasyonlar ve hipoplastik akciğer gelişimi ile sonuçlanabilir. Gebeliğin ikinci trimesterinde ADE inhibitörüne maruz kalınması durumunda, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrasonik kontrolü önerilmektedir. Anneleri ADE inhibitörü kullanmış olan yeni doğanlar hipotansiyon açısından dikkatle gözlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Sınırlı sayıda farmakokinetik veri anne sütünde çok az konsantrasyonda olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.2). Bu konsantrasyonlar klinik olarak ilgisiz gibi gözükse de, erken doğan yenidoğanlarda ve doğumdan sonraki ilk bir kaç haftada, hipotetik kardiyovasküler risk ve böbrek etkilerinden dolayı ve yeterli klinik çalışma olmamasından emzirme sırasında ENEAS kullanımı önerilmez. Daha büyük yenidoğanlarda emziren annede ENEAS kullanımı annenin tedavisinin zorunlu olduğu durumlarda düşünülür ve yenidoğan herhangi bir yan etki açısından gözlenir.

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 tekrarlanan babalık başarısızlığı vakaları görülmüştür ve başka bir açıklama olmadığı takdirde, muhtemel bir neden olarak kalsiyum antagonistleri düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanma yeteneğine etkisi

ENEAS'ın 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 alınıncaya kadar dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Çok seyrek: Parestezi, titreme, kramp ve somnolans

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Taşikardi, hipotansiyon

Çok seyrek: Palpitasyon, periferik iskemi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük

Çok seyrek: Farenjit, trakeit, nefes darlığı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Mide bulantısı, dispepsi

Çok seyrek: Abdominal distansiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Yüz kızarması, ödem

Yaygın olmayan: Eritematöz döküntü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok seyrek: Asteni, hipotermi

Araştırmalar

Hepatik enzimlerin artışı, hipokalemi

Aşağıdaki advers reaksiyonlar her iki etkin maddenin monoterapide kullanımı ile ilişkilidir:

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, baş dönmesi, depresyon, uyku bozuklukları, iktidarsızlık, parestezili periferik nöropati, denge bozuklukları, kas krampları, sinirlilik, konfüzyon.

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme, göz kuruluğu, gözlerde yaşarma.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Tinnitus

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Özellikle tedavinin başlangıcında ve tuz ve/veya sıvı yetmezlikli hastalarda, kalp yetmezliği, ciddi veya böbrek kaynaklı hipertansiyonu olanlarda, aynı zamanda enalapril maleat ve/veya diüretik doz artımı yapılan hastalarda baş dönmesi, halsizlik, görme bozuklukları ve nadiren baygınlık semptomları ile birlikte hipotansiyon ve /veya ortostaz.

Bilinmiyor: Kalp basıncının önemli ölçüde düşmesinden ileri gelen vakalar: Taşikardi, palpitasyonlar, kardiyak disritmiler, atriyal bradikardi, atriyal fibrilasyon, göğüs ağrısı, anjina pektoris, miyokard infarktüsü, transiyal iskemik atak bozukluğu, serebrovasküler olay. Kalp durması, emboli, pulmoner infarktüs ve pulmoner ödem.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Kuru öksürük, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, bronşit, nefes darlığı, sinüzit, rinit.
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, kusma, ishal, kabızlık, iştah kaybı.
Bilinmiyor: Hepatik fonksiyon bozuklukları, hepatit, hepatik yetmezlik, pankreas iltihabı, bağırsak tıkanması, stomatit, glosit, 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, ürtiker, kaşıntı, dudaklarda, yüzde ve/veya ekstremitelerde anjiyonörotik ödem.
Bilinmiyor: Pemfigus, multiforme eritema, eksfoliyatif dermatitis, Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermik nekroliz, psoriasis, fotosensitivite, kızarıklık, diyaforez, alopesi, onikoliz, Raynaud hastalığında kötüleşme gibi ağır deri reaksiyonları. Ateş, miyalji/miyositis, artralji/artritis, vaskülitis, 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, oligüri, proteinüri, böbrek fonksiyonunun aynı anda kötüleştiği durumlar, yan ağrısı.

Araştırmalar

Seyrek: Hemoglobin, hematokrit ve trombosit veya lökosit sayı azalması, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan, kollajen hastalığı olan veya allopurinol, prokanaimid veya immünosüpresif tedavisi alan hastalarda anemi, trombositopeni, nötropeni, eozinofili (izole vakalarda agranülositoz veya pansitopeni); özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu, ileri kalp yetmezliği, renovasküler hipertansiyonu olan hastalarda, üre, kreatinin ve potasyum serum konsantrasyonlarının artışı sodyum serum konsantrasyonunda azalma, hiperkalemi (diyabet hastalarında), idrarda albümin atılmasında artış.

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

Nitrendipin

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Lökopeni, agranülositoz.

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Jinekomasti.

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş ağrısı, sinirlilik, parestesi, titreme, baş dönmesi.

Göz hastalıkları

Seyrek: Görmede değişiklikler.

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Aritmi, taşikardi, palpitasyon, periferik ödem, yüz kızarması, damar dilatasyonu, hipotansiyon, göğüs anjini, göğüs ağrısı.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Nefes darlığı (Dispne).

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Mide bulantısı, ishal, karın ağrısı, kabızlık, dispepsi, kusma.

Bilinmiyor: Diş eti hiperplazisi.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Kaşıntı, kızarma, döküntü, ürtiker.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
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.

Araştırmalar
Bilinmiyor: Hepatik enzim değerlerinde artış.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Şimdiye kadar bu kombinasyon ile doz aşımı bildirilmemiştir.
ENEAS ile doz aşımının en muhtemel belirtisi hipotansiyondur.

Tedavi: Toksik maddenin primer olarak uzaklaştırılması gastrik lavaj, adsorban ve/veya sodyum sülfat uygulaması ile yapılır (mümkünse ilk 30 dakika içinde). 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 (Bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri.
ATC Kodu: C09B B06

ENEAS'ın iki etkin maddesi, tamamlayıcı antihipertansif etkilere sahiptir.

ADE, anjiyotensin I'in anjiyotensin II presör maddesine dönüşümünde katalizör görevi alan bir peptidildipeptidazdır. Absorbe edildiğinde enalapril ADE'yi inhibe eden madde olan enalaprilata dönüşür. Bu inhibisyon, plazma renin aktivitesi artışına neden olan (renin salınımına neden olan olumsuz geri etki mekanizmasını baskılayarak) plazmadaki anjiyotensin II konsantrasyonunun ve aldosteron atılmasının azalmasına neden olmaktadır.

Enalaprilin arter basıncını azaltmadaki esas mekanizmanın, arter basıncının düzenlenmesinde temel rolü olan renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu olduğu 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 ENEAS ile yapılan faz III klinik çalışmalarda hem diyastolik ve sistolik arter basıncının indirgenmesinde hem de tedaviye cevap verme oranında ENEAS'ın büyük etkisi gözlemlenmiştir.

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 sonlanımlar 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 Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme

vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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 gıda ile birlikte alınmasından 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 dönüştürücü enziminin güçlü inhibitörü olan enalaprilata dönüşür. Enalaprilat, oral yolla enalaprilin bir dozunun alımı sonrasında üç ila dört saatte serumda maksimum konsantrasyonlara ulaşır.

Eliminasyon:

Enalaprilatın büyük bir kısmı renal yolla atılır. İdrardaki başlıca bileşenler, verilen dozun yaklaşık %40'ını oluşturan enalaprilat ve enalaprildir. Enalaprilata dönüşümü dışında enalaprilin başka anlamlı metabolik transformasyonuna dair bulgu 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. Enalaprilin emilim ve hidroliz oranı önerilen bütün terapötik dozlarda benzerlik göstermektedir.

Laktasyon:

Postpartumdaki 5 kadına 20 mg oral doz tek seferde verildiğinde enalaprilin sütteki pik seviye ortalaması uygulamadan 4 ila 6 saat sonra 1,7 mikrogram/L (0,54 ila 5,9 mikrogram/L aralığında) dir. Enalaprilat pik ortalaması 1,7 mikrogram/L'dir (1,2 ila 2,3 mikrogram/L aralığında); pikler 24 saatlik periyodda çeşitli zamanlarda görülmüştür. Sütteki pik seviyesi verileri kullanıldığında, tamamen anne sütü ile beslenen yenidoğanın hesaplanan maksimum alımı annenin ağırlığına göre hesaplanan dozun % 0,16'sıdır. 11 ay boyunca oral olarak günlük 10 mg enalapril alan bir kadının bir dozun alımından 4 saat sonra süt enalapril pik seviyesi 2 mikrogram/L ve bir dozun alımından 9 saat sonra enalaprilat pik seviyesi 0,75 mikrogram/L' dir. 24 saatlik periyod süresince sütte ölçülen toplam enalapril ve enalaprilat miktarı sırasıyla sütün 1,44 mikrogram/L ve 0,63 mikrogram/L'dir. Bir annede 5 mg'lık tek doz enalapril ve iki annede 10 mg'lık tek doz enalapril alımından 4 saat sonra süt enalaprilat miktarı belirlenememiştir (<0,2 mikrogram/L); enalapril seviyeleri belirlenmemiştir.

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 proteinlerine (albümin) bağlanır 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, metabolitleri şeklinde (oral dozun yaklaşık % 77'si) böbrek yoluyla ve kalanı ise dışkı ile safra yoluyla atılır.

Eliminasyon:

Nitrendipin tabletlerinin eliminasyon yarı ömrü 8 ile 12 saat arasındadır. Aktif madde veya metabolitlerinin birikimi gözlemlenmemiştir. Nitrendipin metabolik yolla elimine edildiğinden dolayı kronik hepatik hastalığı olanlarda yüksek derecede plazma seviyeleri

gözlemlenmiştir. Fakat bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Enalapril ve nitrendipin birlikte verildiğinde sağlıklı gönüllülerde etkileşim çalışmalarında nitrendipin için etkileşim göstermemiştir.

Enalaprilat biyoyararlanımı, kombinasyon halinde verilmesi durumunda biraz daha yüksektir, fakat bunun klinik olarak önemi yoktur. Serbest kombinasyonla karşılaştırmada nitrendipin biyoyararlanımı, sabit kombinasyon olarak verildiğinde artmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

(1:2) oranında enalaprilat ve nitrendipin birleşimi ile güvenlik, üreme sistemi toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenite 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 kullanımı olan 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 (inek sütü)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

ENEAS'ın saklanması için özel gereklilikler bulunmamaktadır.

25ºC'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 ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Innogens İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi

Beşiktaş/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

130/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.02.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ