KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KONVERİL 20 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Enalapril maleat 20 mg

Yardımcı maddeler:
Sodyum bikarbonat 10.24 mg
Laktoz monohidrat 192.56 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
Sarı turuncu renkli, bir yüzü ortadan tek çentikli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
KONVERİL tabletlerin emilimi gıdalardan etkilenmez.
Doz hastanın profiline (bkz. bölüm 4.4) ve kan basıncı yanıtına göre belirlenmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
Hipertansiyon:
Hastanın durumuna ve hipertansiyon derecesine bağlı olarak başlangıç dozu 5-20 mg arasındadır (aşağıya bakınız). KONVERİL günde bir kez alınır. Hafif hipertansiyonda önerilen başlangıç dozu 5-10 mg'dır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi güçlü şekilde

aktive edilmiş hastalar (örn., renovasküler hipertansiyon, tuz ve/veya hacim azlığı, kardiyak dekompansasyon veya ciddi hipertansiyon) başlangıç dozunun ardından kan basıncında aşırı düşüş yaşayabilirler. Bu tip hastalarda 5 mg veya daha düşük başlangıç dozu önerilir ve tedaviye tıbbi gözetim altında başlanmalıdır.

Enalapril tedavisine başlanırken, daha önce yüksek doz diüretikler ile tedavi yapılmış olunması volüm azalmasına ve hipotansiyon riskine yol açabilir. Bu tip hastalarda 5 mg veya daha düşük başlangıç dozu önerilir. Eğer mümkünse, diüretik tedavisi KONVERİL tedavisine başlamadan önce 2-3 gün süreyle kesilmelidir. Böbrek fonksiyonu ve serum potasyum düzeyi izlenmelidir.
Klasik idame dozu günde 20 mg'dır. Maksimum idame dozu günde 40 mg'dır.

Kalp yetmezliği/asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu
Semptomatik kalp yetmezliği tedavisinde KONVERİL diüretiklere ve uygun olduğunda digital veya β-blokerlere ilave olarak kullanılır. Semptomatik kalp yetmezliği veya asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda KONVERİL'in başlangıç dozu 2.5 mg'dır ve kan basıncı üzerindeki başlangıç etkisinin belirlenmesi için dikkatli tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır. Kalp yetmezliğinde KONVERİL tedavisine başlandıktan sonra, semptomatik hipotansiyon yokluğunda veya semptomatik hipotansiyonun etkin tedavisinin ardından doz aşamalı olarak klasik idame dozu olan 20 mg'a çıkarılmalıdır; bu doz hastanın toleransına bağlı olarak tekli doz veya bölünmüş iki doz şeklinde uygulanmalıdır. Bu doz titrasyonunun 2-4 haftalık sürede yapılması önerilir. Maksimum doz bölünmüş iki doz şeklinde verilen günde 40 mg'dır.

Kalp yetmezliği/asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda
KONVERİL'in önerilen dozaj titrasyonu

Hafta	**Doz** **mg/gün**
1.hafta	**1-3. günler:** tekli doz ile 2.5 mg/gün* **4-7. günler:** bölünmüş iki doz ile 5 mg/gün
2. hafta	Tekli doz veya bölünmüş iki doz ile 10 mg/gün
3. ve 4. haftalar	Tekli doz veya bölünmüş iki doz ile 20 mg/gün

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

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

Uygulama şekli:
KONVERİL çiğnenmeden, yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır.
KONVERİL aç ya da tok karnına alınabilir.
Oral yoldan uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Kreatinin klerensi (CrCl) ml/dak	Başlangıç dozu mg/gün
30 < CrCl < 80 ml/dak	5-10 mg
10 < CrCl ≤30 ml/dak	2.5 mg
CrCl ≤10 ml/dak	Diyalize girilen günlerde 2.5 mg*

*Bkz. bölüm 4.4

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

Pediyatrik popülasyon:
KONVERİL'in hipertansif pediyatrik hastalarda kullanımıyla ilgili klinik çalışma deneyimi sınırlıdır (bkz. bölüm 4.4, bölüm 5.1 ve bölüm 5.2). Tabletleri yutabilen hastalarda doz hastanın profiline ve kan basıncı yanıtına göre belirlenmelidir. Önerilen başlangıç dozu 20 kg'dan 50 kg'a kadar hastalarda 2.5 mg ve 50 kg ve üzeri hastalarda 5 mg'dır. KONVERİL günde bir kez alınır. Dozaj hastanın gereksinimlerine bağlı olarak 20 kg'dan 50 kg'a kadar hastalarda günde maksimum 20 mg'a ve 50 kg ve üzeri hastalarda 40 mg'a çıkarılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Veri bulunmadığından, KONVERİL glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/min/1.73 m^2 olan yenidoğanlarda ve pediyatrik hastalarda önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Doz, yaşlı hastanın böbrek fonksiyonuna uygun olmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

KONVERİL aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Enalaprile, yardımcı maddelerden herhangi birine veya başka bir ADE inhibitörüne karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Daha önce bir ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjioödem öyküsü bulunan hastalarda,
- Kalıtsal veya idyopatik anjiyoödem,
- Gebelik.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Semptomatik hipotansiyon:
Komplikasyonsuz hipertansif hastalarda semptomatik hipotansiyon ender olarak görülmüştür. KONVERİL tedavisi gören hipertansif hastalarda hipotansiyon olasılığı; diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare ya da kusma gibi nedenlerle volüm azalması olanlarda daha yüksektir (bkz. bölüm 4.5 ve bölüm 4.8). Aynı zamanda böbrek yetersizliği olan ya da olmayan konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu olasılık, yüksek dozlarda loop diüretikleri kullanılması, hiponatremi veya fonksiyonel böbrek bozukluğunun da yansıttığı gibi, kalp yetmezliği daha şiddetli olan hastalarda daha yüksektir. Bu hastalarda tedavi tıbbi gözetim altında başlatılmalı ve KONVERİL ve/veya

diüretik dozu her ayarlandığında hastalar yakından izlenmelidir. Kan basıncındaki aşırı bir düşmenin miyokard infarktüsüne ya da serebrovasküler kazaya yol açabileceği iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı olan hastalara da aynı yaklaşım uygulanabilir.

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

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

Aort veya mitral kapak stenozu/hipertrofik kardiyomiyopati:
Tüm vazodilatatörlerde olduğu gibi, sol ventrikülde kapak ve çıkış yolunda obstrüksiyon olan hastalara ADE inhibitörleri dikkatle verilmeli ve kardiyojenik şok ve hemodinamik yönden belirgin obstrüksiyon durumlarında verilmemelidir.

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

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

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

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

Böbrek nakli:
Enalaprilin yakın tarihte böbrek nakli yapılmış hastalara uygulanmasına ilişkin deneyim yoktur. Bu nedenle enalapril tedavisi önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:
Nadir olarak, ADE inhibitörleri kolestatik sarılık veya hepatitle başlayan ve fulminant karaciğer nekrozuna ve (bazen) ölüme kadar ilerleyen bir sendromla ilişkili olmuştur. Bu

sendromun mekanizması bilinmemektedir. ADE inhibitörleri alan ve sarılık gelişen ya da karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme olan hastalar ADE inhibitörünü kullanmayı bırakmalı ve uygun tıbbi takibe alınmalıdır.

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

Aşırı duyarlılık/Anjiyonörotik ödem:
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (enalapril) ile tedavi edilen hastalarda yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glottis ve/veya larenkste anjiyonörotik ödem bildirilmiştir. Bu durum tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Bu tip durumlarda KONVERİL derhal kesilmeli ve hasta bırakılmadan önce semptomların tam iyileştiğinden emin olmak için uygun takip yapılmalıdır. Sadece dilin şiştiği ve solunum güçlüğünün olmadığı durumlarda bile, hastaların uzun süre gözlem altında tutulması gerekebilir, çünkü antihistaminikler ve kortikosteroidlerle tedavi yeterli olmayabilir.

Çok nadir olarak, larenks ödemi veya dil ödemine bağlı anjiyoödem ile ilişkili ölümler bildirilmiştir. Dil, glottis veya larenkste ödem olan hastalar (özellikle solunum yolu cerrahisi geçirmiş olanlar) solunum yolunda tıkanma yaşayabilirler. Dil, glottis veya larenksteki ödem solunum yolunda obstrüksiyona neden olduğunda subkutan adrenalin solüsyonu 1:1000 (0.3 ml - 0.5 ml) ve/veya hava yolunu açık tutma girişimlerini içeren uygun tedavi derhal uygulanmalıdır.

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

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

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

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

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

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

Öksürük:
ADE inhibitörleri kullanımı ile öksürük bildirimleri vardır. Bu öksürük karakteristik olarak nonproduktif ve inatçıdır, ancak tedavinin sonlandırılmasıyla kaybolur. Öksürüğün 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 salınımına bağlı sekonder anjiyotensin II oluşumunu engeller. Eğer hipotansiyon ortaya çıkarsa ve bu mekanizmayla olduğu düşünülürse, volüm genişletilerek düzeltilebilir.

Hiperkalemi:
Enalapril dahil olmak üzere ADE inhibitörleriyle tedavi edilen bazı hastaların serum potasyum düzeyinde yükselmeler gözlenmiştir. Hiperkalemi gelişimi için risk faktörleri böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonunda kötüleşme, yaş (>70), diabetes mellitus, araya giren olaylar (özellikle dehidratasyon), akut kardiyak dekompansasyon, metabolik asidoz ve potasyum tutucu diüretikler (örn., spironolakton, eplerenon, triamteren veya amilorid), potasyum katkıları veya potasyumlu tuzların eş zamanlı kullanımı veya serum potasyumunda artışlarla ilişkili (örn., heparin) başka ilaçların kullanımıdır. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda potasyum katkıları, potasyum tutucu diüretikler veya potasyumlu tuzların kullanımı serum potasyumunda anlamlı artışa yol açabilir. Hiperkalemi ciddi ve bazen de ölüme neden olan aritmiler oluşturabilir. Enalapril ve yukarıda belirtilen ajanlardan herhangi birinin eş zamanlı kullanımının uygun olduğuna karar verilirse, bunlar çok dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum düzeyleri periyodik olarak ölçülmelidir (bkz. bölüm 4.5).

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

Laktoz:
Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum:
Bu tıbbi ürün her dozunda 10.24 mg sodyum bikarbonat ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”. Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Çocuklarda kullanım:
Altı yaşından büyük hipertansif çocuklarda etkililik ve güvenlilik deneyimi sınırlıdır ancak diğer endikasyonlarda hiçbir deneyim yoktur. İki yaşın üzerindeki çocuklarda farmakokinetik veriler sınırlıdır (bkz. bölüm 4.2, bölüm 5.1 ve bölüm 5.2). KONVERİL çocuklarda hipertansiyon dışı endikasyonlar için önerilmez.
Veri bulunmadığından, KONVERİL glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/min/1.73 m^2 olan yeni doğanlarda ve pediyatrik hastalarda önerilmez (bkz. bölüm 4.2).

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum katkıları:
ADE inhibitörleri diüretik ile oluşan potasyum kaybını azaltır. Potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, eplerenon, triamteren veya amilorid), potasyum katkıları veya potasyumlu tuzlar serum potasyum düzeylerinde anlamlı artışlara yol açabilir. Kanıtlanmış hipokalemi nedeniyle eş zamanlı kullanım endikeyse, bunlar dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum düzeyi sık sık ölçülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

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

Diğer antihipertansif ajanlar:
Bu ajanların eş zamanlı kullanımı enalaprilin hipotansif etkilerini arttırabilir. Nitrogliserin ve diğer nitratlar ya da diğer vazodilatatörlerle birlikte kullanımı kan basıncını daha da düşürebilir.

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

Trisiklik antidepresanlar/Antipsikotikler/Anestetikler/Narkotikler:
Belirli anestetik tıbbi ürünler, trisklik antidepresanlar ve antipsikotiklerin ADE inhibitörleri ile birlikte kullanımı kan basıncını daha da düşürebilir (bkz. bölüm 4.4).

Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİ'ler):
NSAİ'lerin kronik uygulanması bir ADE inhibitörünün antihipertansif etkisini azaltabilir. NSAİ'ler ve ADE inhibitörleri serum potasyumunda artış üzerinde aditif etki gösterir ve

böbrek fonksiyonunun kötüleşmesine yol açabilirler. Bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür. Özellikle yaşlılar veya dehidrate kişiler gibi böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda nadiren akut böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir.

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

Sempatomimetikler:
Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

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

Alkol:
Alkol ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisini arttırır.

Asetil salisilik asit, trombolitikler ve β-blokerler:
Enalapril asetil salisilik asit (kardiyolojik dozlarda), trombolitikler ve β-blokerler ile birlikte güvenle uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlarda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi gebeliğin ilk trimesteri için C, ikinci ve üçüncü trimesteri için D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Gebe kalmayı planlayan kadınlar enalapril dahil ADE inhibitörlerini kullanmamalıdır. Çocuk doğurma yaşındaki kadınlar enalapril dahil ADE inhibitörleri kullanımının potansiyel riskleri hakkında ve ancak bireysel risklerin ve faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ile kullanılabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi:
Enalapril gebelikte kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). ADE inhibitörleri gebe kadınlarda fetal ve neonatal morbidite ve hatta ölüme neden olabilirler. Dünya literatüründe birçok vaka rapor edilmiştir.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde uzun süreli enalaprile maruz kalımın insanda fetotoksisite (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisite (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) görülür. Ayrıca gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerinin kullanımı doğum defektlerinde potansiyel artışla ilişkilendirilmiştir.

Gebelik teşhis edildiğinde en kısa sürede ADE inhibitörlerinin kullanımına son verilmeli ve fetal gelişim düzenli aralıklarla izlenmelidir.

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

Üreme yeteneği/Fertilite:
Üreme toksisitesi çalışmaları enalaprilin sıçanlarda fertilite ve üreme performansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını ve teratojenik olmadığını göstermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Anemi (aplastik ve hemolitik anemi dahil).
Seyrek: Nötropeni, hemoglobin azalması, hematokrit azalması, trombositopeni, agranülositoz, kemik iliği depresyonu, pansitopeni, lenfadenopati, otoimmün hastalıklar.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Hipoglisemi (bkz. bölüm 4.4).

Sinir sistemi ve psikiyatrik hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, depresyon.
Yaygın olmayan: Konfüzyon, uyku hali, uykusuzluk, sinirlilik, parestezi, vertigo.
Seyrek: Anormal rüyalar, uyku bozukluğu.

Göz hastalıkları
Çok yaygın: Bulanık görme.

Kardiyak hastalıklar
Çok yaygın: Baş dönmesi.
Yaygın: Hipotansiyon (ortostatik hipotansiyon dahil), bayılma, göğüs ağrısı, ritim bozuklukları, angina pektoris, taşikardi.
Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon, çarpıntı, miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler kaza*, yüksek riskli hastalarda muhtemelen aşırı hipotansiyona sekonder olarak(bkz. bölüm 4.4).
Seyrek: Raynaud fenomeni.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Çok yaygın: Öksürük.

Yaygın: Dispne.
Yaygın olmayan: Rinore, boğaz ağrısı ve ses kısıklığı, bronkospazm/astım.
Seyrek: Pulmoner infiltratlar, rinit, alerjik alveolit/eozinofilik pnömoni.

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı.
Yaygın: Diyare, abdominal ağrı, tat duyumunda değişiklik.
Yaygın olmayan: İleus, pankreatit, kusma, dispepsi, konstipasyon, anoreksi, gastrik iritasyon, ağız kuruluğu, peptik ülser.
Seyrek: Stomatit/aftöz ülserleşme, glossit.
Çok seyrek: Bağırsakta anjiyoödem.

Hepato-bilier hastalıklar
Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatit – hepatoselüler veya kolestatik, nekrozu içeren hepatit, kolestaz (sarılık dahil).

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Döküntü, aşırı duyarlılık/anjiyonörotik ödem: yüz, ekstremite, dudak, dil, glottis ve/veya larenkste anjiyonörotik ödem (bkz. bölüm 4.4).
Yaygın olmayan: Diaforez, prurit, ürtiker, alopesi.
Seyrek: Multiform eritem, Stevens-Johnson sendromu, eksfoliyatif dermatit, toksik epidermal nekroliz, pemfigus, eritoderma.

Aşağıdakilerin bazılarını veya tümünü içeren bir semptom kompleksi bildirilmiştir: Ateş, serozit, vaskülit, miyalji/miyozit, artralji/artrit, pozitif ANA, yükselmiş ESR, eozinofili ve lökositoz. Döküntü, ışığa duyarlılık ve başka dermatolojik bulgular oluşabilir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği, proteinüri.
Seyrek: Oligüri.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Empotans.
Seyrek: Jinekomasti.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Asteni.
Yaygın: Yorgunluk.
Yaygın olmayan: Kas krampları, sıcak basması, kulak çınlaması, kırıklık, ateş.

Araştırmalar
Yaygın: Hiperkalemi, serum kreatinin düzeyinde artışlar.
Yaygın olmayan: Kan üre düzeyinde artışlar, hiponatremi.
Seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselme, serum bilirübin düzeyinde yükselme.

* Tüm klinik çalışmalarda insidans oranları plasebo ve aktif kontrol gruplarındakilerle benzerdir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

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

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

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

KONVERİL'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 düşmesini sağlamak için birkaç hafta tedavi gerekebilir. Enalaprilin 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. Enalapril 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.

Tiazid tipi diüretiklerle birlikte verildiğinde enalapril kan basıncını düşürücü etkileri en azından aditiftir. Enalapril tiazide bağlı hipokalemi gelişimini azaltabilir veya önleyebilir.

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

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

Çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışma (SOLVD Önleme çalışması) asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan bir popülasyon incelenmiştir (LVEF <%35). 4228 hasta plasebo (n=2117) veya enalapril (n=2111) almak üzere randomize edilmiştir. Plasebo grubunda 818 hastada kalp yetmezliği vardır veya ölüm gerçekleşmiştir (%38.6); buna karşılık bu rakam enalapril grubunda 630'dur (%29.8) (risk azaltımı: %29; %95 GA; %21 – 36; p<0.001). Plasebo grubunda 518 hasta (%24.5) ve enalapril grubunda 434 hasta (%20.6) yeni ya da kötüleşen kalp yetmezliği nedeniyle ölmüştür veya hastaneye yatırılmıştır (risk azaltımı %20; %95 GA; %9 - 30; p<0.001).

Çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada (SOLVD Tedavi çalışması) sistolik disfonksiyona bağlı semptomatik konjestif kalp yetmezliği olan bir popülasyon incelenmiştir (ejeksiyon fraksiyonu <%35). Kalp yetmezliği için klasik tedavi alan 2569 hasta plasebo (n=1284) veya enalapril (n=1285) almak üzere randomize edilmiştir. Plasebo grubunda 510 ölüm (%39.7), enalapril grubunda ise 452 ölüm gerçekleşmiştir (%35.2) (risk azaltımı, %16; %95 GA, %5-26; p=0.0036). Plasebo grubunda 461, enalapril grubunda ise 399 kardiyovasküler ölüm görülmüştür (risk azaltımı: %18, %95 GA, %6 – 28, p<0.002); bu azalmanın esas olarak progresif kalp yetmezliğine bağlı ölümlerde azalmaya

bağlı olduğu gözlenmiştir. (plasebo grubunda 251, enalapril grubunda 209; risk azaltımı: %22, %95 GA, %6 – 35). Daha az hasta kötüleşen kalp yetmezliği nedeniyle ölmüştür veya hastaneye yatırılmıştır (plasebo grubunda 736, enalapril grubunda 613; risk azaltımı, %26; %95 GA, %18- 34; p<0.0001). Genel olarak, sol ventrikül disfonksiyonlu hastalardaki SOLVD çalışmasında enalapril miyokard enfarktüsü riskini %23 oranında azaltmıştır (%95 GA, %11 – 34; p<0.001) ve kararsız anjina pektorise bağlı hospitalizasyon riskini %20 azaltmıştır (%95 GA, %9 –29; p<0.001).
Altı yaşın üzerindeki hipertansif pediyatrik hastalarda kullanım deneyimi sınırlıdır. Vücut ağırlığı ≥20 kg ve glomerüler filtrasyon hızı >30 ml/dak/1.73 m^2 olan 6–16 yaş arası hipertansif 110 pediyatrik hastada yapılan bir klinik çalışmada, 50 kg'ın altındaki hastalar günde 0.625, 2.5 veya 20 mg enalapril almıştır ve 50 kg ve üzeri hastalar günde 1.25, 5 veya 40 mg enalapril almıştır. Günde bir kez uygulanan enalapril kan basıncını doza bağlı olarak düşürmüştür. Enalaprilin doza bağlı antihipertansif etkinliği tüm alt gruplarda tutarlıdır (yaş, Tanner evresi, cinsiyet, ırk). Ancak incelenen en düşük dozlar (günde bir kez ortalama 0.02 mg/kg'ye karşılık gelen 0.625 mg ve 1.25 mg) tutarlı antihipertansif etkinlik sağlamamıştır. İncelenen en yüksek doz günde bir kez 0.58 mg/kg'dır (40 mg'a kadar). Pediyatrik hastalardaki istenmeyen olay profili erişkin hastalarda görülenden farklı değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Oral enalapril hızla emilir; enalaprilin pik serum konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. İdrardaki miktara dayanarak, oral enalapril tabletinden emilim derecesi yaklaşık %60'dır. Oral enalaprilin emilimi gastrointestinal kanalda gıda varlığından etkilenmez.

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

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

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek fonksiyon bozukluğu:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda enalapril ve enalaprilata maruz kalım artar. Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 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 klerensi ≤ 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 klerensi 62 ml/dak'dır.

Çocuklar ve adolesanlar:
Yaşları 2 ay ile 16 arasında değişen 40 hipertansif erkek ve kız pediyatrik hastada 0.07- 0.14 mg/kg enalapril maleat oral yolla günde bir kez uygulandıktan sonra çoklu doz farmakokinetik çalışması gerçekleştirilmiştir. Çocuklarda enalaprilatın farmakokinetikleri ile erişkinlerin geçmişteki verileri arasında önemli farklar yoktur. Veriler ilerleyen yaşla birlikte EAA'da artış olduğunu göstermektedir (vücut ağırlığına göre dozla normalize edildi); ancak veriler vücut yüzey alanına göre normalize edildiğinde EAA artışı gözlenmez. Kararlı durumda enalaprilatın birikimi için ortalama etkin yarılanma ömrü 14 saattir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum bikarbonat
Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Magnezyum stearat
Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

15 - 30°C arasında, çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al / Al blister

Kutuda 20 tabletlik blisterler halinde bulunur.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Nobel İlaç San. ve Tic. A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Telefon:(216) 633 60 00
Faks :(216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

149/4

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.09.1989
Ruhsat yenileme tarihi: 30.04.1999

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ