

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ENEAS 10/20 mg δισκία
Εναλαπρίλη μηλεϊνική/ νιτρενδιπίνη 10/20 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

10 mg Εναλαπρίλη μηλεϊνική
20 mg Νιτρενδιπίνη
Για τα έκδοχα, βλ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.
Τα δισκία είναι κίτρινου χρώματος, επιμήκη, αμφίκυρτα, με την εγχάραξη «E/N» στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς, των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς μόνο με εναλαπρίλη ή νιτρενδιπίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Μπορεί να συσταθεί η ρύθμιση της δόσης καθενός από τα επιμέρους συστατικά.
Εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητο, μπορεί να πραγματοποιηθεί άμεση αλλαγή από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό.

Ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων:
Η συνιστώμενη δοσολογία είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Το ENEAS αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. 4.3). Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια δεν αντενδείκνυται ούτε η εναλαπρίλη ούτε η νιτρενδιπίνη ως μονοθεραπεία, ωστόσο δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά τη χορήγηση του ENEAS σε αυτές τις περιπτώσεις. Συνεπώς, αν υπάρχει ένδειξη για τη χορήγησή του, το ENEAS θα πρέπει να δίδεται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. 4.4).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:

Το ENEAS αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/ min) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. 4.3 και 4.4).

Παιδιά και έφηβοι:

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χορήγηση του ENEAS σε παιδιά και εφήβους, συνεπώς δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με αρκετή ποσότητα νερού, δίχως να τεμαχίζονται ή να μασώνται.

4.3 Αντενδείξεις

Το ENEAS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται:

Σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην εναλαπρίλη, την νιτρενδιπίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που σχετίζεται με τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή με κληρονομικό /ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.

Κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. 4.4 και 4.6).

Σε ασθενείς με καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αιμοδυναμική αστάθεια, ειδικά καρδιογενές σοκ, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή ετερόπλευρη επί μονήρους νεφρού

Σε αιμοδυναμικά αξιοσημείωτη στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10 ml/min) και σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση.

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αγγειοοίδημα

Οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με αναστολείς του MEA μπορεί να εμφανίσουν αγγειοοίδημα στα άκρα, το πρόσωπο, τα χείλη, τους βλεννογόνους, τη γλώσσα, τη γλωττίδα ή το λάρυγγα, ιδίως κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις, σοβαρό αγγειοοίδημα μπορεί να αναπτυχθεί μετά από μακρόχρονη θεραπεία με αναστολέα του MEA. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Το αγγειοοίδημα που προσβάλλει τη γλώσσα, τη γλωττίδα ή το λάρυγγα μπορεί να είναι θανατηφόρο και θα πρέπει να εφαρμοσθεί επείγουσα θεραπεία. Ο ασθενής θα πρέπει να εισαχθεί σε νοσοκομείο και να τεθεί υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 12 έως 24 ώρες και να μην λάβει εξιτήριο πριν από την πλήρη εξαφάνιση των συμπτωμάτων.

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του MEA. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δίχως άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες, σπάνια εμφανίζεται ουδετεροπενία. Η εναλαπρίλη θα πρέπει να χορηγείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θεραπεία με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη, ή με συνδυασμό αυτών των επιβαρυντικών παραγόντων, ειδικά αν προϋπάρχει διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Αν το ENEAS χρησιμοποιείται σε τέτοιους ασθενείς, συνιστάται η παρακολούθηση του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να συνιστάται σε όλους τους ασθενείς να αναφέρουν κάθε σύμπτωμα λοίμωξης. Το ENEAS θα πρέπει να διακόπτεται αν διαπιστωθεί ή υπάρχει υποψία ουδετεροπενίας (ουδετερόφιλα λιγότερα από 1000/mm³).

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας με αναστολείς του ΜΕΑ. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης πάνω από 30 ml/min, κρεατινίνη ορού ≤ 3 mg/ml), δεν χρειάζεται να γίνει ρύθμιση της δόσης, παρόλο που θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Σε ορισμένους ασθενείς, η εμφάνιση υπότασης στην αρχή της θεραπείας με έναν αναστολέα του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρά επιπλέον επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Υπό αυτές τις συνθήκες, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, που γενικά είναι αναστρέψιμες.

Δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά τη χορήγηση του ΕΝΕΑΣ σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.

Πρωτεϊνουρία

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια σπανίως μπορεί να εμφανισθεί πρωτεϊνουρία. Σε ασθενείς με κλινικά σημαντική πρωτεϊνουρία (μεγαλύτερη από 1 g/ημέρα), το ΕΝΕΑΣ θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από κριτική εκτίμηση της σχέσης οφέλους - κινδύνου και με τακτική παρακολούθηση των κλινικών και εργαστηριακών βιοχημικών παραμέτρων.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια δεν αντενδείκνυνται ούτε η εναλαπρίλη ούτε η νιτρενδιπίνη ως μονοθεραπεία, αλλά καθώς δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του ΕΝΕΑΣ σε αυτές τις περιπτώσεις, όταν υπάρχει ένδειξη, το φάρμακο θα πρέπει να δίδεται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Το ΕΝΕΑΣ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. 4.3).

Η απομάκρυνση της νιτρενδιπίνης μπορεί να επιβραδυνθεί εξαιτίας της ηπατικής ανεπάρκειας ιδίως στους ηλικιωμένους και αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητη υπόταση.

Επειδή σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχει περιγραφεί σύνδρομο που ξεκινά με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε προοδευτική νέκρωση του ήπατος με μοιραία κατάληξη, είναι αναγκαία η διακοπή της θεραπείας και η παρακολούθηση των ασθενών σε περίπτωση ίκτερου ή αξιοσημείωτης αύξησης των ενζύμων του ήπατος.

Νεφραγγειακή υπέρταση /στένωση των νεφρικών αρτηριών (βλ. 4.3)

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για σοβαρή υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια όταν χορηγούνται αναστολείς του ΜΕΑ σε ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση, προϋπάρχουσα αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή ετερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας επί μονήρους λειτουργούντος νεφρού. Απώλεια νεφρικής λειτουργίας μπορεί να εμφανιστεί με μικρές μόνο μεταβολές της κρεατινίνης του ορού, ακόμα και σε ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας.

Υπερκαλιαιμία

Οι αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων καλίου του ορού, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι, δεν συνιστάται η χορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών ή συμπληρωμάτων καλίου. Εάν αποδειχτεί πως η σύγχρονη χρήση αυτών των ουσιών είναι αναγκαία, τότε πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στον ορό.

Υπόταση

Σε ορισμένες περιπτώσεις, το ENEAS μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση και ο κίνδυνος αυτός είναι αυξημένος σε ασθενείς με ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις ελλείμματος όγκου ή χλωριούχου νατρίου, λόγω χρήσης διουρητικών, άναλης δίαιτας, αιμοκάθαρσης, διάρροιας ή εμέτων· σε περιπτώσεις ελαττωμένης λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας· σε νεφραγγειακή υπέρταση. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει πρώτα να διορθώνεται το έλλειμμα όγκου ή χλωριούχου νατρίου. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς συνυπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση. Η εμφάνιση υπότασης σ' αυτούς τους ασθενείς είναι πιθανότερη εάν υπάρχει σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια, χρήση μεγάλων δόσεων διουρητικών της αγκύλης, υπονατριαιμία ή νεφρική ανεπάρκεια. Στην αρχή της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται στενή παρακολούθηση των συγκεκριμένων ασθενών. Αυτές οι συστάσεις εφαρμόζονται σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους μία υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να προκαλέσει έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε κατακεκλιμένη θέση και, εάν απαιτείται, να του χορηγηθεί ενδοφλεβίως ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Μια παροδική υποτασική αντίδραση δεν αποτελεί αντένδειξη για τη συνέχιση της θεραπείας με ENEAS, η οποία γενικά δεν παρουσιάζει δυσκολίες όταν αποκατασταθούν ο κυκλοφορών όγκος και η αρτηριακή πίεση.

Απόφραξη χώρου εξώθησης

Σε ασθενείς με απόφραξη του χώρου εξώθησης της αριστεράς κοιλίας, η χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν η απόφραξη είναι αιμοδυναμικά σημαντική, τότε η μηλαινική εναλαπρίλη αντενδείκνυται (βλ. 4.3).

Βήχας

Έχει αναφερθεί βήχας με τη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ. Πρόκειται για μη παραγωγικό επίμονο βήχα που εξαφανίζεται όταν διακόπτεται η θεραπεία.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερινισμός

Κατά κανόνα, οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερινισμό δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικούς παράγοντες των οποίων η δράση βασίζεται στην αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Έτσι, δεν συνιστάται η χορήγηση της μηλαινικής εναλαπρίλης.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Η σύγχρονη χρήση του ENEAS και πολυμερών (ακρυλονιτρίλιο, 2- μεθυλοάλλυλο σουλφονικό νάτριο) μεμβρανών υψηλής ροής (π.χ. "AN 69") σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μπορεί να προκαλέσει απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις όπως οίδημα του προσώπου, ερυθρότητα, υπόταση και δύσπνοια μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Συνεπώς, αυτός ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται. Το ENEAS αντενδείκνυται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. 4.3).

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση LDL / κατά την απευαισθητοποίηση από υμενόπτερα

Ασθενείς που υποβάλλονται σε αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας με θεϊκή δεξτράνη μπορεί να εκδηλώσουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις επικίνδυνες για τη ζωή τους όταν λάβουν αναστολείς του ΜΕΑ. Ασθενείς που λαμβάνουν έναν αναστολέα του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια ειδικής ανοσοθεραπείας (απευαισθητοποίηση) έναντι δηλητηρίου εντόμων (π.χ. για το τσίμπημα μέλισσας ή σφήκας) μπορεί να εκδηλώσουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (π.χ. πτώση της αρτηριακής πίεσης, δύσπνοια, έμετο και δερματική αλλεργία), οι οποίες σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Αν απαιτείται αφαίρεση των LDL ή ειδική ανοσοθεραπεία (απευαισθητοποίηση) στο δηλητήριο εντόμων, τότε ο αναστολέας του ΜΕΑ θα

πρέπει να αντικατασταθεί προσωρινά με ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν για την υπέρταση ή την καρδιακή ανεπάρκεια.

Χειρουργική επέμβαση / Αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με παράγοντες που προκαλούν υπόταση, η εναλαπρίλη αναστέλλει το σχηματισμό της αγγειοτασίνης II που επιφέρει η αντισταθμιστική απελευθέρωση της ρενίνης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, αν εμφανισθεί υπόταση και κρίνεται ότι αυτό οφείλεται στο συγκεκριμένο μηχανισμό, θα πρέπει να διορθώνεται με αύξηση του όγκου του πλάσματος.

Γονιμότητα

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις in vitro γονιμοποίησης, οι ανταγωνιστές του ασβεστίου όπως η νιτρενδιπίνη έχουν συσχετιστεί με αναστρέψιμες βιοχημικές αλλαγές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολές της σπερματικής λειτουργίας. Σε άνδρες, υπάρχουν περιπτώσεις επανειλημμένης αποτυχίας τεκνοποίησης με in vitro γονιμοποίηση, και όταν δεν υπάρχει καμία άλλη εξήγηση, τότε οι ανταγωνιστές του ασβεστίου θα πρέπει να θεωρούνται ως πιθανή αιτία.

Κύηση

Η θεραπεία με αναστολείς MEA δε θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και εάν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα MEA κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μετατάσσονται σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν επιβεβαιωθεί κύηση, η θεραπεία με αναστολείς MEA θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα, και αν κρίνεται κατάλληλη, θα πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε 4.3 και 4.6).

Διαφορές ανάλογα με την εθνικότητα

Όπως και άλλοι αναστολείς του MEA, έτσι και η εναλαπρίλη, ένα συστατικό των σταθερών συνδυασμών, είναι εμφανώς λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στη μαύρη φυλή απ' όσο στις άλλες, πιθανώς λόγω του μεγαλύτερου επιπολασμού της κατάστασης χαμηλής ρενίνης στους υπερτασικούς της μαύρης φυλής.

Προειδοποιήσεις για έκδοχα

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως δυσανεξία στη γαλακτόζη, έλλειψη της λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης και γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αντιυπερτασική δράση του ENEAS μπορεί να ενισχυθεί από άλλα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως διουρητικά, β-αδρενεργικοί αποκλειστές ή παράγοντες που αποκλείουν τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς όπως είναι η πραζοσίνη.

Επιπλέον, κάποια από τα συστατικά του συνδυασμού μπορούν να προκαλέσουν τις ακόλουθες αλληλεπιδράσεις:

Εναλαπρίλη μηλεϊνική

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου

Οι αναστολείς του MEA ελαττώνουν την απώλεια καλίου που προκαλούν τα διουρητικά. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, τα συμπληρώματα καλίου και άλλα φάρμακα που μπορούν να

αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να έχουν αθροιστική επίδραση στο κάλιο του ορού, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Εάν, λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας, ενδείκνυται η σύγχρονη χρήση τους, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλ. 4.4).

Λίθιο

Ο συνδυασμός εναλαπρίλης και λιθίου δεν πρέπει να συνιστάται, καθώς υπάρχει κίνδυνος μεγάλης αύξησης των επιπέδων του λιθίου στον ορό, με σοβαρή νευροτοξικότητα. Εάν χορηγείται συγχρόνως θεραπεία με άλατα λιθίου, οι συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα και οι αναστολείς του MEA έχουν αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου στον ορό, ενώ μπορεί να ελαττωθεί η νεφρική λειτουργία. Όταν χορηγείται αυτός ο συνδυασμός σε ηλικιωμένους και/ή αφυδατωμένους ασθενείς, μπορεί να προκληθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια μέσω άμεσης δράσης στη νεφρική σπειραματική διήθηση. Επιπλέον, η σύγχρονη θεραπεία μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση των AMEA.

Αντιδιαβητικά από το στόμα

Η χορήγηση εναλαπρίλης μπορεί να ενισχύσει την υπογλυκαιμική δράση αυτών των ουσιών, συνεπώς η παρακολούθηση της γλυκόζης στο αίμα θα πρέπει να γίνει στενότερη.

Βακλοφαΐνη

Μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση. Εάν είναι αναγκαία, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να ρυθμίζεται η δόση.

Αντιψυχωτικά

Η συγχορήγηση με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση.

Αντικαταθλιπτικά

Η συγχορήγηση με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση.

Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικά, ανοσοκατασταλτικά, συστηματικά κορτικοστεροειδή, προκαϊναμίδη

Μπορούν να προκαλέσουν λευκοπενία.

Συνδυασμοί που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη

Αμιφοστίνη

Αυξημένη αντιυπερτασική δράση.

Νιτρενδιπίνη

Σιμετιδίνη και ρανιτιδίνη

Η σιμετιδίνη, και σε μικρότερο βαθμό η ρανιτιδίνη, μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα αλλά η κλινική σημασία αυτών των επιδράσεων δεν είναι γνωστή.

Διγοξίνη

Η εναλαπρίλη έχει χορηγηθεί σε συνδυασμό με διγοξίνη δίχως να υπάρξουν κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις. Η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρενδιπίνης και διγοξίνης μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων της διγοξίνης στο πλάσμα. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει

να παρακολουθούνται για συμπτώματα υπερδοσολογίας διγοξίνης ή, καλύτερα, να παρακολουθούνται τα επίπεδα διγοξίνης στο πλάσμα.

Μυοχαλαρωτικά

Η χορήγηση νιτρενδιπίνης μπορεί να ενισχύσει τη διάρκεια και την ένταση στη δράση των μυοχαλαρωτικών όπως το πανκουρόνιο.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ αναστέλλει τον οξειδωτικό μεταβολισμό της νιτρενδιπίνης. Η ταυτόχρονη λήψη αυτής μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ αυξάνει τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την υποτασική δράση του προϊόντος.

Η νιτρενδιπίνη μεταβολίζεται από το σύστημα κυτοχρώματος P450 3A4, το οποίο βρίσκεται στο βλεννογόνο του εντέρου και στο ήπαρ. Οι δραστικές ουσίες που επηρεάζουν αυτό το ενζυμικό σύστημα, όπως είναι τα αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη) και η ριφαμπικίνη μπορούν να προκαλέσουν μεγάλη ελάττωση της βιοδιαθεσιμότητας της νιτρενδιπίνης. Επιπλέον, οι δραστικές ουσίες που αναστέλλουν αυτό το ενζυμικό σύστημα (π.χ. αντιμυκητιασικές ιμιδαζόλες όπως η ιτρακοναζόλη και άλλες) μπορούν να προκαλέσουν αυξημένες συγκεντρώσεις νιτρενδιπίνης στο πλάσμα.

β-αδρενεργικοί αποκλειστές

Η νιτρενδιπίνη και οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές έχουν συνεργική δράση. Αυτό μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς των οποίων οι αγγειακές αντιδράσεις του συμπαθητικού συστήματος δεν μπορούν να αντισταθμιστούν σε περίπτωση επιπρόσθετης θεραπείας με β-αδρενεργικούς αποκλειστές, οπότε και συνιστάται προσοχή.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Η χρήση των αναστολέων ΜΕΑ δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των αναστολέων ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν αποτελούν πειστικό τεκμήριο. Ωστόσο, μια μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να μετατάσσονται σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας στην κύηση. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται άμεσα, και αν ενδείκνυται, πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία. Η έκθεση σε θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί στον άνθρωπο εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν η έκθεση σε θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ έχει αρχίσει από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει αναστολείς ΜΕΑ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Γαλουχία

Περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα παρουσιάζουν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.2). Παρόλο που οι συγκεντρώσεις αυτές φαίνεται να είναι κλινικά μη σχετικές, η χρήση του ENEAS κατά τη γαλουχία δε συνιστάται για πρώιμα βρέφη και για τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό εξαιτίας του υποθετικού κινδύνου καρδιαγγειακών και νεφρικών επιδράσεων και εξαιτίας της έλλειψης επαρκούς κλινικής εμπειρίας. Στην περίπτωση μεγαλύτερων βρεφών, η χρήση του ENEAS σε μια θηλάζουσα μητέρα θα μπορούσε να εξετασθεί εάν η θεραπεία είναι απαραίτητη για τη μητέρα και το παιδί βρίσκεται υπό παρακολούθηση για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών

Η χορήγηση του ENEAS μπορεί να έχει ορισμένες ανεπιθύμητες επιδράσεις που ελαττώνουν το επίπεδο εγρήγορσης, επηρεάζοντας την ικανότητα οδήγησης ή χρήσης μηχανών. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία κατά την αρχή της θεραπείας, τις μεταβολές της θεραπευτικής αγωγής και/ή την κατανάλωση οινοπνεύματος. Συνιστάται λοιπόν προσοχή μέχρι ότου υπάρξει ικανοποιητική απόκριση στα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται μετά τη χορήγηση του ENEAS είναι παρόμοιες με εκείνες που αναφέρονται ξεχωριστά για καθένα από τα συστατικά.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι (Συχνές 1-10%): ερυθρότητα, οίδημα, κεφαλαλγία και βήχας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (0,1-1%) είναι ζάλη, ταχυκαρδία, ερυθματώδες εξάνθημα, ναυτία, δυσπεψία και υπόταση. Πολύ σπάνιες (<0,01%): σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αδυναμίας, υποθερμίας, αισθήματος παλμών, περιφερικής ισχαιμίας, αιματοουρίας, φαρυγγίτιδας, τραχειίτιδας, δύσπνοιας, διάτασης της κοιλίας, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υποκαλιαμίας, υπνηλίας, παραισθησίας, τρόμου και μυϊκών συσπάσεων που πιθανώς να σχετίζονται με το ENEAS.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν συσχετισθεί με τη χρήση ενός εκάστου των φαρμάκων ως μονοθεραπεία:

Εναλαπρίλη μηλεϊνική

Καρδιαγγειακό σύστημα:

Περιστασιακά: ειδικά στην έναρξη της θεραπείας και σε ασθενείς με έλλειμμα χλωριούχου νατρίου και/ή υγρών, καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή ή νεφρογενή υπέρταση, αλλά και μετά από αύξηση της δόσης της μηλεϊνικής εναλαπρίλης και/ή διουρητικών υπόταση και/ή ορθοστατική υπόταση με συμπτώματα όπως ζάλη, αδυναμία, διαταραχές στην όραση και, σπάνια, συγκοπτικά επεισόδια.

Μεμονωμένες αναφορές: σε συνδυασμό με σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης: ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, καρδιακές αρρυθμίες, κολπική βραδυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, πόνος στο στήθος, στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΤΙΑ (παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Καρδιακή ανακοπή, πνευμονικό έμφρακτο, εμβολή και οξύ πνευμονικό οίδημα.

Νεφροί:

Περιστασιακά: εμφάνιση ή επιδείνωση διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας, σε μεμονωμένες περιπτώσεις εξέλιξη σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Σπανίως: ολιγουρία, πρωτεϊνουρία, σε κάποιες περιπτώσεις μαζί με ταυτόχρονη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, άλγος στην οσφυϊκή χώρα.

Αναπνευστικό σύστημα:

Περιστασιακά: ξηρός βήχας, φαρυγγίτιδα, βράγχος φωνής, βρογχίτιδα.

Σπανίως: δύσπνοια, παραρινοκολπίτιδα, ρινίτιδα.

Μεμονωμένες περιπτώσεις: βρογχόσπασμος/άσθμα, πνευμονικές διηθήσεις, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, ξηροστομία, πνευμονία, αγγειονευρωτικό οίδημα που προσβάλλει το λάρυγγα, φάρυγγα και/ή τη γλώσσα προκαλώντας, σε κάποιες περιπτώσεις, θανατηφόρα απόφραξη του αεραγωγού, με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς της μαύρης φυλής.

Γαστρεντερικό σύστημα /ήπαρ:

Περιστασιακά: ναυτία, άλγος επιγαστρίου, πεπτικές διαταραχές.

Σπανίως: έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, απώλεια όρεξης.

Μεμονωμένες περιπτώσεις: διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, παγκρεατίτιδα, ειλεός, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, σύνδρομο που ξεκινά με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται προοδευτικά σε νέκρωση του ήπατος με θανατηφόρο κατάληξη σε κάποιες περιπτώσεις.

Ενδοκρινείς:

Μεμονωμένες περιπτώσεις: γυναικομαστία.

Δέρμα, αγγεία:

Περιστασιακά: αλλεργικές αντιδράσεις του δέρματος όπως εξάνθημα.

Σπανίως: κνίδωση, κνησμός, αγγειοοίδημα που περιλαμβάνει τα χείλη, το πρόσωπο και/ή τα άκρα.

Μεμονωμένες περιπτώσεις: σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως πέμφιγα, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αλλοιώσεις που μοιάζουν με ψωρίαση, φωτοευαισθησία, ερυθρότητα, εφίδρωση, αλωπεκία, ονυχόλυση και επιδείνωση της νόσου του Raynaud. Οι δερματικές μεταβολές μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό, μυαλγία/μυοσίτιδα, αρθραλγία/αρθρίτιδα, αγγειίτιδα, ορογονίτιδα, ηωσινοφιλία, λευκοκυττάρωση, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών και/ή αύξηση των τίτλων των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA). Εάν υπάρχουν υπόνοιες για σοβαρή δερματική αντίδραση, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Νευρικό σύστημα:

Περιστασιακά: κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης.

Σπανίως: ίλιγγος, κατάθλιψη, διαταραχές στον ύπνο, ανικανότητα, περιφερική νευροπάθεια με παραισθησία, διαταραχές στην ισορροπία, μυϊκές κράμπες, νευρικότητα, σύγχυση.

Αισθητήρια όργανα:

Σπανίως: εμβοές, θόλωση όρασης, μεταβολές στην αίσθηση της γεύσης ή παροδική απώλεια της γεύσης, ανοσμία, ξηροφθαλμία, δακρύρροια.

Εργαστηριακές παράμετροι:

Περιστασιακά: ελάττωση αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και λευκοκυττάρων ή αριθμού αιμοπεταλίων.

Σπανίως: ειδικά σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, νόσο κολλαγόνου ή σε όσους λαμβάνουν αλλοπουρινόλη, προκαϊναμίδη ή ανοσοκατασταλτικά, αναιμία, θρομβοκυττάρωση, ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία (σε μεμονωμένες περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμία ή παγκυτταροπενία)· ειδικά σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής

λειτουργίας, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και νεφραγγειακή υπέρταση, αύξηση των συγκεντρώσεων ουρίας, κρεατινίνης και καλίου στον ορό, μείωση της συγκέντρωσης νατρίου στον ορό, υπερκαλιαιμία (σε διαβητικούς ασθενείς), αυξημένη απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα. Μεμονωμένες αναφορές: αιμόλυση/αιμολυτική αναιμία (επίσης σε συνδυασμό με έλλειψη G-6-PDH), αύξηση στις συγκεντρώσεις της χολερυθρίνης και των ενζύμων του ήπατος.

Νιτρενδιπίνη

Γενικά:

Περιστασιακά: αδυναμία, γριπώδης συνδρομή.

Καρδιοαγγειακό σύστημα:

Περιστασιακά: αρρυθμία, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα, ερυθρότητα αγγειοδιαστολή.

Σπανίως: υπόταση, στηθάγχη, άλγος θώρακος.

Πεπτικό:

Περιστασιακά: ναυτία, διάρροια. Σπανίως: κοιλιακά άλγη, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος. Μεμονωμένες περιπτώσεις: υπερπλασία των ούλων

Ενδοκρινείς:

Μεμονωμένες περιπτώσεις: γυναικομαστία.

Αίμα:

Μεμονωμένες περιπτώσεις: λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία.

Μυοσκελετικό:

Σπανίως: μυαλγία.

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα:

Περιστασιακά: κεφαλαλγία.

Σπανίως: νευρική παραισθησία, τρόμος, ίλιγγος

Αναπνευστικό:

Σπανίως: δύσπνοια

Δέρμα:

Σπανίως: κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση

Αισθητήρια όργανα:

Σπανίως: διαταραχές της όρασης.

Ουρο-γεννητικό:

Μεμονωμένες περιπτώσεις: συχνουρία, πολουρία.

Εργαστηριακές παράμετροι:

Μεμονωμένες περιπτώσεις: αύξηση στις συγκεντρώσεις των ηπατικών ενζύμων

Μέχρι τώρα, δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με αυτόν το συνδυασμό. Η πιθανότερη εκδήλωση σε υπερδοσολογία με ENEAS θα ήταν η υπόταση.

Αντιμετώπιση

Άμεση απομάκρυνση των τοξικών ουσιών με πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών και/ή θεικού νατρίου (εάν είναι δυνατό κατά τα πρώτα 30 λεπτά). Οι ζωτικές λειτουργίες θα πρέπει να παρακολουθούνται.

Σε περίπτωση υπότασης, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε θέση shock, να γίνει αναπλήρωση του ελλείμματος σε χλωριούχο νάτριο και όγκο υγρών. Αν δεν υπάρξει απόκριση, θα πρέπει να του χορηγηθούν ενδοφλεβίως και κατεχολαμίνες. Μπορεί να αντιμετωπισθεί το ενδεχόμενο της θεραπείας με αγγειοτασίνη II.

Η βραδυκαρδία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση ατροπίνης. Μπορεί να αντιμετωπισθεί το ενδεχόμενο χρήσης καρδιακού βηματοδότη.

Οι συγκεντρώσεις κρεατινίνης ορού και ηλεκτρολυτών θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς.

Η εναλαπρίλη αιμοκαθαίρεται με ρυθμό 62 ml/ min, αλλά η χρήση πολυμερών μεμβρανών υψηλής ροής ακρυλονιτριλίου πρέπει να αποφεύγεται (βλ. 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (MEA) και ανταγωνιστής ασβεστίου

Κώδικας ATC : C09B B

Οι δύο δραστικές ουσίες του ENEAS έχουν συμπληρωματική αντιυπερτασική δράση.

Το MEA είναι μία πεπτιδυλο-διπεπτιδάση που καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στην ενεργό ουσία αγγειοτασίνη II. Μόλις απορροφηθεί, η εναλαπρίλη μετατρέπεται μέσω υδρόλυσης σε εναλαπριλάτη, μία ουσία που αναστέλλει το MEA. Από την αναστολή αυτή προκύπτει μείωση της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης πλάσματος (καταστέλλοντας το μηχανισμό της αρνητικής ανάδρασης για την απελευθέρωση της ρενίνης) και σε μείωση της έκκρισης αλδοστερόνης.

Ενώ πιστεύεται ότι ο μηχανισμός μέσω του οποίου η εναλαπρίλη μειώνει την αρτηριακή πίεση είναι βασικά η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, το οποίο παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η εναλαπρίλη έχει αντιυπερτασική δράση ακόμα και σε περιπτώσεις υπέρτασης με χαμηλή ρενίνη.

Η παρατεταμένη χορήγηση εναλαπρίλης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να βελτιώσει τη νεφρική λειτουργία, με την αύξηση του ρυθμού της νεφρικής σπειραματικής διήθησης.

Η νιτρενδιπίνη είναι ανταγωνιστής ασβεστίου της ομάδας της 1-4 διυδροπυριδίνης που δρα ως αντιυπερτασικός παράγοντας. Ο μηχανισμός δράσης της νιτρενδιπίνης βασίζεται στην αναστολή της εισόδου ιόντων ασβεστίου στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Αυτή η δράση έχει τα ακόλουθα φαρμακολογικά αποτελέσματα: προστασία έναντι της αυξημένης εισόδου ασβεστίου μέσα στον ιστό, αναστολή της αγγειακής μυϊκής σύσπασης που εξαρτάται από το ασβέστιο της μυϊκής ίνας, μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, μείωση της παθολογικά υψηλής αρτηριακής πίεσης και μέτρια νατριοουρητική δράση, κυρίως στην αρχή

της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές φάσης III που έγιναν με το ENEAS σε υπερτασικούς ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν στη μονοθεραπεία με 10 mg εναλαπρίλης ή με 20 mg νιτρενδιπίνης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα του ENEAS ως προς τη μείωση και της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης, όπως και στο βαθμό ανταπόκρισης στη θεραπεία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η εναλαπρίλη χορηγούμενη από το στόμα απορροφάται γρήγορα και φτάνει σε μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό μέσα σε μία ώρα. Το ποσοστό που απορροφάται είναι 60% της χορηγούμενης δόσης και δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 50-60%.

Μετά την απορρόφηση, η εναλαπρίλη μετατρέπεται γρήγορα και σε μεγάλο βαθμό, μέσω υδρόλυσης, σε εναλαπριλάτη, ένα ισχυρό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Η εναλαπριλάτη φτάνει σε μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό τρεις με τέσσερις ώρες μετά από μία δόση εναλαπρίλης από το στόμα. Η εναλαπριλάτη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Τα κύρια συστατικά στα ούρα είναι εναλαπριλάτη, η οποία υπολογίζεται κατά προσέγγιση σε 40% της ληφθείσας δόσης, και αμιγής εναλαπρίλη. Εκτός από τη μετατροπή της σε εναλαπριλάτη, δεν υπάρχουν ενδείξεις για κάποια άλλη σημαντική μεταβολική βιομετατροπή της εναλαπρίλης.

Η καμπύλη συγκέντρωσης στον ορό δείχνει ένα παρατεταμένο τελικό στάδιο που προφανώς σχετίζεται με την ένωσή της με το MEA. Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε την τέταρτη ημέρα χορήγησης της εναλαπρίλης. Η ενεργός ημιπερίοδος ζωής της συσσώρευσης της εναλαπριλάτης μετά από τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων εναλαπρίλης από το στόμα είναι 11 ώρες. Το ποσοστό απορρόφησης και υδρόλυσης της εναλαπρίλης είναι παρόμοιο σε όλες τις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις.

Γαλουχία: Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης 20 mg σε πέντε γυναίκες μετά τον τοκετό, το μέσο μέγιστο επίπεδο για την εναλαπρίλη στο μητρικό γάλα ήταν 1,7 µg/L (εύρος 0,54 έως 5,9 µg/L) σε 4 έως 6 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Το μέσο μέγιστο επίπεδο για την εναλαπριλάτη ήταν 1,7 µg/L (εύρος 1,2 έως 2,3 µg/L). Μέγιστα παρουσιάστηκαν σε διάφορες χρονικές στιγμές εντός του 24 ώρου. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα των μέγιστων επιπέδων στο μητρικό γάλα, η εκτιμηθείσα μέγιστη πρόσληψη ενός βρέφους που τρέφεται αποκλειστικά μέσω θηλασμού θα είναι περίπου 0,16% της προσαρμοζόμενης, ανάλογα με το βάρος της μητέρας, δόσης. Μια γυναίκα που ελάμβανε από του στόματος εναλαπρίλη 10 mg ημερησίως για 11 μήνες είχε μέγιστα επίπεδα εναλαπρίλης στο μητρικό γάλα 2 µg/L 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης και μέγιστα επίπεδα εναλαπριλάτης 0,75 µg/L περίπου 9 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Η συνολική ποσότητα εναλαπρίλης και εναλαπριλάτης που μετρήθηκε στο μητρικό γάλα στη διάρκεια ενός 24ώρου ήταν 1,44 µg/L και 0,63 µg/L αντίστοιχα. Τα επίπεδα της εναλαπριλάτης στο μητρικό γάλα ήταν μη προσδιορίσιμα (< 0,2 µg/L) 4 ώρες μετά από εφάπαξ δόση εναλαπρίλης 5 mg σε μία μητέρα και 10 mg σε δύο μητέρες. Επίπεδα εναλαπρίλης δεν προσδιορίστηκαν.

Η νιτρενδιπίνη απορροφάται γρήγορα και σχεδόν πλήρως (88%). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται μεταξύ 1 και 3 ωρών μετά από τη χορήγηση.

Η βιοδιαθεσιμότητα είναι 20-30% λόγω ενός σημαντικού φαινομένου πρώτης διόδου. Η νιτρενδιπίνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος (αλβουμίνη) μεταξύ 96-98%, και

συνεπώς δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι κατά προσέγγιση 5-9 l/kg, συνεπώς η αιμοδιήθηση και η πλασμαφαίρεση δεν είναι αποτελεσματικές.

Η νιτρενδιπίνη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως στο ήπαρ, κυρίως μέσω οξειδωτικών διαδικασιών. Οι μεταβολίτες είναι ανενεργοί. Λιγότερο από 0,1% της δόσης από το στόμα απεκκρίνεται ως αμιγής νιτρενδιπίνη στα ούρα. Η νιτρενδιπίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών στη μορφή των μεταβολιτών (περίπου το 77% της δόσης από το στόμα), και το υπόλοιπο μέσω της χολής στα κόπρανα.

Η ημιπερίοδος ζωής των δισκίων νιτρενδιπίνης είναι μεταξύ 8 και 12 ωρών. Δεν έχει παρατηρηθεί συσσώρευση της δραστικής ουσίας ή των μεταβολιτών της. Σε ασθενείς με χρόνια ηπατική πάθηση παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα πλάσματος, δοθέντος ότι η νιτρενδιπίνη απομακρύνεται κυρίως με μεταβολισμό. Ωστόσο, δεν είναι αναγκαία η ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας.

Τα αποτελέσματα μελετών αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, με ταυτόχρονη χορήγηση εναλαπρίλης και νιτρενδιπίνης, δεν έδειξαν καμία αλληλεπίδραση για την νιτρενδιπίνη. Όσο για την εναλαπρίλη, η βιοδιαθεσιμότητα ήταν ελαφρά υψηλότερη μετά τη χορήγηση του συνδυασμού αλλά αυτό δεν φαίνεται να έχει κάποια κλινική σημασία. Συγκριτικά με τον ελεύθερο συνδυασμό, η βιοδιαθεσιμότητα της νιτρενδιπίνης είναι αυξημένη όταν δίνεται σε σταθερό συνδυασμό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακολογικές μελέτες ασφαλείας, τοξικότητας στην αναπαραγωγή, γονιδιατοξικότητας και καρκινογένεσης με το συνδυασμό εναλαπρίλης και νιτρενδιπίνης (1:2).

Σε μελέτες τοξικότητας μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση (26 εβδομάδες), που διεξάχθηκαν σε αρουραίους και σκύλους με εναλαπρίλη και νιτρενδιπίνη (1:1) σε ανεκτές δόσεις, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην έναρξη των τοξικών επιδράσεων μετά τη χορήγηση και των δύο δραστικών ουσιών σε συνδυασμό, σε σχέση με τις τοξικές επιδράσεις που περιγράφηκαν όταν κάθε συστατικό χορηγούταν ξεχωριστά.

Η εναλαπρίλη και η νιτρενδιπίνη είναι γνωστές δραστικές ουσίες με εδραιωμένη θεραπευτική χρήση, που δεν εμφανίζουν καμία ένδειξη μεταλλαξεογόνου και καρκινογόνου δυνατότητας. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν αναμένεται επί του παρόντος να παρουσιάζει κάποιον επιπρόσθετο δυνητικό κίνδυνο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

6.1 Λίστα εκδόχων

Νάτριο ανθρακικό όξινο
Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Άμυλο αραβοσίτου
Ποβιδόνη
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια (Blister Aluminium/Aluminium)

2 χρόνια (Strip Aluminium/Aluminium)

6.4 Ειδικές προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister πολυαμιδίου-PVC-αλουμινίου/αλουμινίου ή strip αποτελούμενο από δύο φύλλα αλουμινίου .

Συσκευασία 20 δισκίων

Συσκευασία 30 δισκίων

Συσκευασία 50 δισκίων

Συσκευασία 60 δισκίων

Συσκευασία 100 δισκίων

Συσκευασία 300 δισκίων

Συσκευασία 500 δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες για χρήση/χειρισμό

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Galenica A.E. Ελευθερίας 4, 145 64 Κηφισιά - Τηλ.210 5281700

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 53970/ 21-08-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

22-05-2003 / 21-08-2008

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01-10-2009