

ENIT®
Tablets (10 + 20)mg

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ENIT 10/20 mg δισκία.
Εναλαπρίλη μηλεϊνική / νιτρενδιπίνη 10/20 mg.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

10mg εναλαπρίλη μηλεϊνική και 20mg νιτρενδιπίνη. Για έκδοχα, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Τα δισκία είναι κίτρινου χρώματος, μακρόστενα, κοίλα στα δυο άκρα, με την εγχάραξη «E/N» στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Θεραπεία ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς που η αρτηριακή τους πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς μόνο με εναλαπρίλη ή νιτρενδιπίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Μπορεί να συσταθεί η τιτλοποίηση της δόσης με καθένα από τα επιμέρους συστατικά. Αν κρίνεται κλινικά απαραίτητο, μπορεί να πραγματοποιηθεί άμεση αλλαγή από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό.

Ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων

Η δοσολογία που συνιστάται είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

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

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

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

Παιδιά και έφηβοι

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

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

4.3 Αντενδείξεις

Το **ENIT** δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην εναλαπρίλη, την νιτρενδιπίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του φαρμακευτικού σκευάσματος.
- σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που σχετίζεται με τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή με κληρονομικό / ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. λήμμα 4.3 και 4.6).
- σε ασθενείς με καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αιμοδυναμική αστάθεια, ειδικά καρδιογενές σοκ, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, εγκεφαλικό επεισόδιο.
- σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή ετερόπλευρη επί μονήρους νεφρού.
- σε αιμοδυναμικά αξιολογούμενη στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.
- σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 10ml/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 ΜΕΑ 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, μπορεί να αναπτυχθεί σοβαρό αγγειοοίδημα μετά από μακροχρόνια θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ. 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 ως 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 ΜΕΑ. 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 **ENIT** 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 **ENIT** 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 θα 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 30ml/min., κρεατινίνη ορού ≤ 3mg/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 φαρμάκου σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.

Πρωτεϊνουρία

Σπανίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανισθεί πρωτεϊνουρία. Σε ασθενείς με κλινικά σημαντική πρωτεϊνουρία (μεγαλύτερη από 1g/ημέρα), το **ENIT** θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από 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 αντενδείκνυται ούτε η εναλαπρίλη ούτε η νιτρενδιπίνη ως μονοθεραπεία, αλλά καθώς δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του **ENIT** σε αυτές τις περιπτώσεις, όταν υπάρχει ένδειξη, το φάρμακο θα πρέπει να δίδεται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Το **ENIT** 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 προστατευτικών της απώλειας καλίου διουρητικών ή συμπληρωμάτων καλίου. Αν αποδειχτεί πως η σύγχρονη χορήγηση αυτών των ουσιών είναι αναγκαία, τότε πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στον ορό.

Υπόταση

Σε ορισμένες περιπτώσεις το **ENIT** μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση και ο κίνδυνος αυτός είναι αυξημένος σε ασθενείς με ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις ελλείματος όγκου ή χλωριούχου νατρίου, λόγω χρήσης διουρητικών, άναλης δίαιτας, αιμοκάθαρσης, διάρροιας ή εμέτων, σε περιπτώσεις ελαττωμένης λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, σε νεφραγγειακή υπέρταση. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να διορθώνεται πρώτα το έλλειμμα όγκου ή χλωριούχου νατρίου. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς συνυπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να εμφανισθεί συμπτωματική υπόταση. Η εμφάνιση υπότασης σ' αυτούς τους ασθενείς είναι πιθανότερη αν υπάρχει σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια, χρήση μεγάλων δόσεων διουρητικών της αγκύλης, υπονατρίαση ή νεφρική ανεπάρκεια. Αυτές οι συστάσεις είναι εφαρμόσιμες σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, για τους οποίους μία υπερβολική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

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

Απόφραξη του χώρου εξώθησης

Σε ασθενείς με απόφραξη του χώρου εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Αν η απόφραξη είναι αιμοδυναμικά σημαντική, τότε η μηλεϊνική 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 αντιύπερτασικούς παράγοντες των οποίων η δράση βασίζεται στην αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Έτσι, δεν συνιστάται η χορήγηση της μηλεϊνικής εναλαπρίλης.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Η σύγχρονη χορήγηση του **ENIT** 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 **ENIT** 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 θειϊκή δεξτράνη μπορεί να εκδηλώσουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις επικίνδυνες για τη ζωή τους όταν λαμβάνουν ανστολείς 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 μπορεί 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.

Εγκυμοσύνη

Οι αναστολείς ΜΕΑ δεν πρέπει να αρχίσουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός αν η συνεχής θεραπεία αναστολέων ΜΕΑ θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν ένα καθιερωμένο σχεδιάγραμμα ασφάλειας για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν η εγκυμοσύνη εντοπίζεται, την επεξεργασία με τους ανασταλτικούς παράγοντες ACE πρέπει να σταματήσουν αμέσως, και, εάν κριθεί απαραίτητο, η εναλλακτική θεραπεία πρέπει να αρχίσει (βλ. λήμμα 4.3 και 4.6).

Διαφορές ανάλογα με την εθνικότητα

Όπως και άλλοι αναστολείς του ΜΕΑ, έτσι και η εναλαπρίλη, ένα συστατικό των σταθερών συνδυασμών, είναι εμφανώς λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στη μαύρη φυλή από όσο στις άλλες, πιθανώς λόγω της υψηλότερης επίπτωσης 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 δυσσαπορρόφηση γλυκόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Η αντιϋπερτασική δράση του **ENIT** μπορεί να ενισχυθεί από άλλα αντιϋπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως τα διουρητικά, οι 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 ΜΕΑ 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 της 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, επειδή 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 ΜΕΑ 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 αντιϋπερτασική δράση των ΑΜΕΑ.

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.

Βακλοφαίνη

Μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση. Αν 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.

Αντικαταθληπτικά

Η συγχορήγηση με τρικυκλικά αντικαταθληπτικά μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση.

Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικά, ανοσοκατασταλτικά, συστηματικά κορτικοστεροειδή, προκαϊναμίδη

Μπορεί 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 της διγοξίνης στο πλάσμα.

Μυοχαλαρωτικά

Μπορεί να ενισχυθεί η διάρκεια και η ένταση στη δράση των μυοχαλαρωτικών, όπως το πανκουρόνιο.

Χυμός γκρέιπφρουτ

Ο χυμός γκρέιπφρουτ αναστέλλει τον οξειδωτικό μεταβολισμό της νιτρενδιπίνης. Η ταυτόχρονη λήψη αυτής μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ αυξάνει την 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. φαινοϊόνη, 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 στους οποίους δεν μπορούν να αντισταθμιστούν αγγειακές αντιδράσεις μέσω του συμπαθητικού συστήματος σε περίπτωση επιπρόσθετης θεραπείας με β-αδρενεργικούς αποκλειστές, οπότε και συνιστάται προσοχή.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη:

Η χρήση των αναστολέων MEA δεν συστήνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. λήμμα 4.4). Η χρήση των αναστολέων MEA αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια των δεύτερων και τρίτων τριμήνων της εγκυμοσύνης (βλ. λήμμα 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικό αποδεικτικό στοιχείο σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από την έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν έχει βγάλει ακόμα συμπέρασμα. Εντούτοις, μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο δεν μπορεί να αποκλειστεί. Εκτός εάν η συνεχής θεραπεία με αναστολείς MEA θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν ένα καθιερωμένο σχεδιάγραμμα ασφάλειας για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με αναστολείς MEA πρέπει να σταματήσει αμέσως, και, εάν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία. Η έκθεση στη θεραπεία με αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια των δεύτερων και τρίτων τριμήνων είναι γνωστή για πρόκληση ανθρώπινης εμβρυοτοξικότητας (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης κρανίου) και τοξικότητα νεογνών (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (βλ. λήμμα 5.3.) Εάν η έκθεση στον αναστολέα MEA έχει γίνει από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συστήνεται υπερηχογραφία της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Τα νήπια οι των οποίων μητέρες έχουν πάρει αναστολείς MEA, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. λήμμα 4.3 και 4.4).

Γαλουχία:

Τα περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα καταδεικνύουν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα (βλ. λήμμα 5.2). Αν και αυτές οι συγκεντρώσεις φαίνονται να είναι κλινικά άσχετες, η χρήση του ENIT στο θηλασμό δεν συστήνεται για τα πρόωρα νήπια και για τις λίγες πρώτες εβδομάδες μετά από τον τοκετό, λόγω του υποθετικού κινδύνου καρδιαγγειακών και νεφρικών επιδράσεων και επειδή δεν υπάρχει αρκετή κλινική εμπειρία. Στην περίπτωση ενός παλαιότερου νηπίου, η χρήση του ENIT σε μια θηλάζουσα μητέρα μπορεί να εξεταστεί εάν αυτή η θεραπεία είναι απαραίτητη για τη μητέρα και το παιδί παρατηρείται για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η χορήγηση του **ENIT** 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 οινόπνευματος. Συνιστάται λοιπόν προσοχή μέχρις ότου υπάρξει ικανοποιητική ανταπόκριση στα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

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

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν είναι (Συχνές 1-10%): ερυθρότητα, οίδημα, κεφαλαλγία και βήχας. Λιγότερο συχνές (0.1-1%) είναι ζάλη, ταχυκαρδία, ερυθματώδες εξάνθημα, ναυτία, δυσπεψία και υπόταση. Πολύ σπάνιες (< 0.01%): σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις εξασθένισης, υποθερμίας, αισθήματος παλμών, περιφερικής ισχαιμίας, αιματουρίας, φαρυγγίτιδας, τραχειίτιδας, δύσπνοιας, διάτασης της κοιλίας, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, υποκαλιαιμίας, υπνηλίας, παραισθησίας, τρόμου και μυικών συσπάσεων που πιθανώς να σχετίζονται με το **ENIT**. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν συσχετισθεί με τη χρήση ενός εκάστου των φαρμάκων ως μονοθεραπεία:

Εναλαπρίλη μελεϊνική

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 μελεϊνικής 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, AIT (παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), αγγειακό 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, πόνος 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, μεταβολές που μοιάζουν με ψωρίαση, φωτοευαισθησία, ερυθρότητα, εφίδρωση, αλωπεκία, ονυχόλυση και επειδίνωση 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 απώλειά της, ανοσμία, ξηροφθαλμία, δακρύρροια.

Εργαστηριακές παράμετροι

Περιστασιακά: ελάττωση αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη, λευκοκυττάρων και αριθμού αιμοπεταλίων. Σπανίως: ειδικά σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, νόσος του 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: εξασθένιση, γριπώδης συνδρομή.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Περιστασιακά: αρρυθμία, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα, ερυθρότητα, αγγειοδιαστολή. Σπανίως: υπόταση, στηθάγχη, πόνος στο στήθος.

Πεπτικό

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

Ενδοκρινείς

Μεμονωμένες περιπτώσεις: γυναικομαστία.

Αίμα

Μεμονωμένες περιπτώσεις: λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία.

Μυοσκελετικό

Σπανίως: μυαλγία.

Κεντρικό νευρικό σύστημα

Περιστασιακά: κεφαλαλγία. Σπανίως: νευρική κούραση, παραισθησία, τρόμος, ίλιγγος.

Αναπνευστικό

Σπανίως: δύσπνοια.

Δέρμα

Σπανίως: κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση.

Αισθητήρια όργανα

Σπανίως: διαταραχές της όρασης.

Ουρο-γεννητικό

Μεμονωμένες περιπτώσεις: συχνουρία, πολουουρία.

Εργαστηριακές παράμετροι

Μεμονωμένες περιπτώσεις: αύξηση στις συγκεντρώσεις των ηπατικών ενζύμων.

4.9 Υπερδοσολογία

Μέχρι τώρα, δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με αυτόν τον συνδυασμό. Η πιθανότερη εκδήλωση υπερδοσολογίας με **ENIT** θα ήταν η υπόταση.

Αντιμετώπιση

Άμεση απομάκρυνση των τοξικών ουσιών με πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών και/ή θειϊκού νατρίου (αν είναι δυνατόν 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 62ml/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 (ΜΕΑ) και ανταγωνιστής ασβεστίου.

Κωδικός ATC: C09B B

Οι δύο δραστικές ουσίες του **ENIT** έχουν συμπληρωματική αντιυπερτασική δράση.

Το ΜΕΑ είναι μία πεπτιδυλο-διπεπτάση που καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στην ενεργό ουσία αγγειοτασίνη II. Μόλις απορροφηθεί, η εναλαπρίλη μετατρέπεται μέσω υδρόλυσης σε εναλαπριλάτη, μια ουσία που αναστέλλει το ΜΕΑ. 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 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 νατριουρητική δράση, κυρίως στην αρχή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές φάσης III που έγιναν με το **ENIT** σε υπερτασικούς ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν στη μονοθεραπεία με 10mg εναλαπρίλης ή με 20mg νιτρενδιπίνης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα του **ENIT** 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, έναν ισχυρό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Η εναλαπριλάτη φτάνει σε μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό τρεις με τέσσερις ώρες μετά από μια 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 σύνδεσή της με το ΜΕΑ. Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε την τέταρτη μέρα χορήγησης της εναλαπρίλης. Η ενεργός ημιπερίοδος ζωής της συσσωρεύσεως της εναλαπριλάτης μετά την 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 από μια από του στόματος εφάπαξ δόση 20mg σε πέντε γυναίκες μετά τον τοκετό, το μέσο μέγιστο επίπεδο εναλαπρίλης στο γάλα ήταν 1,7μg/L (εύρος 0,54 έως 5,9μg/L) 4 έως 6 ώρες μετά τη δόση. Το μέσο μέγιστο επίπεδο εναλαπριλάτης ήταν 1,7μg/L (εύρος 1,2 έως 2,3μg/L). Τα μέγιστα εμφανίστηκαν σε διάφορους χρόνους κατά τη διάρκεια της εικοσιτετράωρης περιόδου. Χρησιμοποιώντας τα στοιχεία των μέγιστων επιπέδων γάλακτος, η κατ' εκτίμηση μέγιστη εισαγωγή ενός αποκλειστικά θηλασμένου νηπίου θα ήταν περίπου 0,16% της μητρικής βάρους-ρυθμισμένης δόσης. Μια γυναίκα που έπαιρνε από του στόματος 10mg εναλαπρίλης καθημερινά για 11 μήνες είχε μέγιστα επίπεδα εναλαπρίλης γάλακτος 2μg/L 4 ώρες μετά από μια δόση και μέγιστα επίπεδα εναλαπριλάτης 0,75μg/L περίπου 9 ώρες μετά από τη δόση. Το συνολικό ποσό εναλαπρίλης και εναλαπριλάτης που μετρήθηκε στο γάλα κατά τη διάρκεια της 24ωρης περιόδου ήταν 1,44μg/L και 0,63 μg/L του γάλακτος αντίστοιχα. Τα επίπεδα γάλακτος εναλαπριλάτης ήταν μη ανιχνεύσιμα (< 0,2μg/L) 4 ώρες μετά από μια εφάπαξ δόση εναλαπρίλης 5mg σε μια μητέρα και 10mg σε δύο μητέρες. Τα επίπεδα της εναλαπρίλης δεν καθορίστηκαν.

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 μιας αξιοσημείωτης επίδρασης 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 τη 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 στοιχεία για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακολογικές μελέτες ασφαλείας, τοξικότητας στην αναπαραγωγή, γονιδοτοξικότητας και καρκινογένεσης με το συνδυασμό εναλαπριλάτης 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 χορηγούνταν 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 παρουσιάσει κάποιον επιπρόσθετο δυνητικό κίνδυνο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Νάτριο ανθρακικό όξινο, λακτόζη μονοϋδρική, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άμυλο αραβοσίτου, ποβιδόνη, νάτριο λαουρυλοθειικό, μαγνήσιο στεατικό.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Blister αλουμινίου/αλουμινίου: 36 μήνες.

Strip αλουμινίου/αλουμινίου: 24 μήνες.

6.4 Ειδικές προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister πολυαμιδίου/PVC και διπλού αλουμινόφυλλου.

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. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

FERRER INTERNATIONAL S.A.

Joan Buscalla, 1-9

08173, Sant Cugat del Vallès (Barcelona)

SPAIN

Υπεύθυνος για την κυκλοφορία του φαρμάκου στην Ελλάδα

GAP A.E.

Αγησιλάου 46

Άγιος Δημήτριος, 173 41

Αθήνα

Τηλ. 2109310980-4

Fax 2109338759

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 64428/09/29-1-2010

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΤΕΛΕΥΤΙΑΣ
ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ: 14-5-2003/1-10-2009**

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 3/2010