

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KONVERİL PLUS 20 mg / 12,5 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Enalapril maleat	20 mg
Hidroklorotiyazid	12.5 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat(inek sütü kaynaklıdır)	141.30 mg
--	-----------

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli ortadan tek çentikli tabletler

Çentiğin amacı tabletlerin kolay kırılarak, eşit dozlara bölünmesini sağlamaktır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik Endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılır.

Bu sabit doz kombinasyonu tek başına enalapril ile kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir. Bu sabit doz aynı zamanda 20 mg enalapril maleat ve 1.25 mg hidroklorotiazidin ayrı ayrı ilaçlar halinde verildiği tansiyonu stabilize edilmiş hastalarda bu ilaçların yerine kullanılabilir. Bu sabit doz kombinasyonu 1. evre tansiyon tedavisinde endike değildir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

KONVERİL PLUS günde bir defa tek doz olarak yemeklerle birlikte ya da aç karnına kullanılabilir. Her iki etkin madde için de doz titrasyonu önerilir. Klinik olarak uygun olan durumlarda doğrudan ADE inhibitörü monoterapisinden sabit doz kombinasyonuna geçiş düşünülebilir.

Genel kullanım dozu günde 1 defa 1 tablettir.

#### Uygulama şekli:

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

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

Sabit doz kombinasyonuna geçilmeden önce enalapril doz titrasyonu yapılmalıdır. Kıvrım diüretikleri bu popülasyonda tiyazidlere tercih edilir. Bu grup hastalarda enalapril maleat ve hidroklorotiazid dozu olabildiğince düşük tutulmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4) Bu hastalarda düzenli olarak (ör: tedavi stabilize edildikten sonra her 2 ayda bir) potasyum ve kreatinin düzeyleri takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Kreatinin klirensi < 30 ml/dk olan ciddi ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Enalaprilin hipertansiyonu olan pediyatrik hastalarda (<18 yaş) kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

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

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Enalapril maleata, diğer ADE inhibitörlerine, hidroklorotiazide ya da bu ürünün bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 ml/dak)
- Daha önce bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjiyotetik ödem öyküsü bulunan hastalarda,
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödemli olan hastalarda,
- Gebelikte (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Laktasyon döneminde
- Anurisi olan hastalarda,
- Sulfonamid türevi ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Renal arter stenozu olan hastalarda,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60

ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3)

### **Enalapril Maleat**

Hipotansiyon ve elektrolit dengesizliği:

Komplikasyonsuz hipertansif hastalarda semptomatik hipotansiyon nadiren görülmüştür.

Enalapril 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 4.8). Bu hastalarda, uygun aralıklarla serum elektrolit düzeylerinin düzenli olarak kontrol edilmesi gerekir. Kan basıncında aşırı bir düşmenin miyokard enfarktüsüne veya serebrovasküler kazaya yol açabileceği iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı bulunan hastalara özellikle dikkat edilmelidir.

KONVERİL PLUS tabletler hidroklorotiazid içerdiğinden, tuz ya da volüm azalmasını önlemek amacıyla, diğer diüretik tedaviler mümkünse KONVERİL PLUS tedavisine başlanmadan 2-3 gün önce kesilmelidir.

Böbrek yetmezliği olan ya da olmayan konjestif kalp yetmezliği hastalarında semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu durum, yüksek doz diüretik kullanımı, hiponatremi veya böbrek fonksiyon bozukluğundan da anlaşılacağı gibi daha çok şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda görülmektedir. Bu hastalarda tedavi tıbbi gözetim altında, tercihen hastanelerde başlatılmalı ve enalapril ve/veya diüretik dozu her ayarlandığında hastalar yakından izlenmelidir. Kan basıncındaki aşırı bir düşmenin kalp krizi ya da felce (CVA) yol açabileceği iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı olan hastalarda da aynı yaklaşım uygulanabilir.

Eğer hipotansiyon ortaya çıkarsa hasta sırtüstü yatırılmalı ve eğer gerekliyse intravenöz yolla serum fizyolojik infüzyonu yapılmalıdır. Geçici hipotansif yanıt daha sonraki dozlar için bir kontrendikasyon değildir. Kan basıncı hacim artışı ile bir kez yükseldikten sonra, bu dozlar genellikle zorluk çıkmadan uygulanabilir.

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

Aortik stenoz /hipertrofik kardiyomiyopati:

Sol ventrikülün kapakçık veya aortik çıkış yolunda obstrüksiyonu olan hastalarda ve kardiyojenik şok veya hemodinamik olarak anlamlı obstrüksiyon durumlarında tüm vazodilatörler gibi ADE inhibitörleri de dikkatli verilmelidir.

Primer hiperaldosteronizm:

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin inhibisyonu yoluyla etki gösteren antihipertansif ilaçlara yanıt vermeyeceğinden ötürü KONVERİL PLUS'in bu grup hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Enalapril titrasyonu bu formülasyonda mevcut değere ihtiyaç olduğunu gösterene kadar KONVERİL PLUS böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klirensi <80 ml/dak ve >30 ml/dak) uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi < 80 ml/dk), enalapril maleatın başlangıç dozu hastanın kreatinin klirensine bağlı olarak ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). İdame dozu hastanın tedaviye yanıtına bağlıdır. Serum potasyum ve kreatinin düzeylerinin düzenli olarak takibi bu tür hastalar için normal tıbbi prosedürdür. Özellikle şiddetli kalp yetmezliği ya da renal arter stenozu dahil, altta yatan renal hastalığı olan hastalarda, enalapril maleat kullanımına bağlı olarak renal yetmezlik bildirilmiştir. Eğer erken farkedilir ve uygun bir şekilde tedavi edilirse, tedaviye bağlı renal yetmezlik genellikle geri dönüşlüdür (Bkz. Bölüm 4.2).

**Renovasküler hipertansiyon:**

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

Tek bir böbrekte bilateral renal arter darlığı ya da arter darlığı olan hastaların ADE inhibitörleriyle tedavisi, hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski gösterebilir. Böbrek fonksiyon kaybı, serum kreatinin düzeylerinde hafif değişikliklere neden olur. Bu hastalarda tedavi düşük dozlarda, dikkatli titrasyonla ve yakın tıbbi gözetim altında başlanmalıdır. Böbrek fonksiyonları düzenli olarak takip edilmelidir.

**Böbrek nakli:**

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

**Karaciğer yetmezliği:**

Nadiren, ADE inhibitörleri kolestatik sarılık veya sarılık ile başlayan fulminan hepatik nekrozla devam eden ve bazen ölümle sonuçlanan sendromlarla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması bilinmemektedir. Sarılık gelişen ve hepatik enzimleri yükselen hastalarda ADE inhibitörü kullanımına devam edilmemeli ve gerekli tıbbi gözetim başlatılmalıdır.

**Nötropeni/Agranülositoz:**

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

**Aşırı duyarlılık/ Anjiyonörotik ödem:**

Aralarında KONVERİL'in de bulunduğu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda nadiren yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glottis ve/veya larenkste anjiyonörotik ödem geliştiği bildirilmiştir. Bu durum tedavinin herhangi bir anında ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda KONVERİL hemen kesilmeli ve şişlik ortadan kalkıncaya dek hasta dikkatle gözlenmelidir. Solunum güçlüğü görülmeksizin sadece dilin şiştiği

durumlarda, antihistaminler ve kortikosteroidlerle tedavi yeterli olmadığından hastaların uzun süreli gözlemlenmesi gerekebilir.

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

ADE inhibitörleri alan siyah hastaların beyaz hastalara göre daha yüksek anjiyoödem insidansına sahip oldukları bildirilmiştir. Ancak, genel olarak yüksek anjiyoödem riski siyah ırkta görülür.

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

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

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

LDL aferezi sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

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

Hemodiyaliz hastaları:

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

Diyabetik hastalar:

ADE inhibitörü tedavisinin ilk bir ayında oral antidiyabetik ajanlar ya da insülin kullanan diyabetik hastaların glisemik kontrolü dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Öksürük:

ADE inhibitörleri kullanımı ile öksürük bildirimleri vardır. Bu öksürük karakteristik olarak kuru ve inatçıdır, ancak tedavinin sonlandırılmasıyla kaybolur. Öksürüğün ayırıcı tanısında ADE inhibitörüne bağlı öksürük de göz önünde tutulmalıdır.

Cerrahi/Anestezi:

Büyük ameliyatlar sırasında ya da hipotansiyona yol açan ilaçlarla anestezi alan hastalarda enalapril, kompensatuvar renin salımına bağlı sekonder anjiyotensin II oluşumunu engeller.

Eğer hipotansiyon ortaya çıkarsa ve bu mekanizmayla olduğu düşünülürse, hacim replasmanı ile düzeltilebilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Hiperkalemi:

Aralarında enalapril maleatin da bulunduğu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda serum potasyum değerlerinde yükselme gözlenmiştir.

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

Gebelik:

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

Etnik Farklar:

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

## **Hidroklorotiazid**

Böbrek yetmezliği:

Tiyazidler böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kullanım için uygun bir diüretik olmayabilir ve 30 ml/dak ya da altındaki kreatinin klirensi değerlerinde etkisizdir (örn: orta veya şiddetli böbrek yetmezliği).

Bireysel bileşenlerin bu tablet kombinasyonunda mevcut değere ihtiyaç olduğunu gösterene kadar KONVERİL PLUS böbrek yetmezliği olan hastalara (kreatinin klirensi <80 ml/dak) uygulanmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan ya da ilerleyen karaciğer hastalığı bulunan hastalarda sıvı ve elektrolit dengesinde meydana gelecek küçük değişiklikler hepatik komaya neden olabileceğinden bu tür hastalarda tiyazidler dikkatle kullanılmalıdır.

Metabolik ve endokrin etkiler:

Tiyazidler glukoz toleransını bozabilir. Diyabetli hastalarda insülin ya da diğer hipoglisemik ajanların dozlarının ayarlanması gerekebilir. Tiyazidler sodyum, magnezyum ve potasyum seviyelerini düşürebilir. Ancak 6 mg hidroklorotiazid ile yapılan klinik çalışmalarda glukoz, kolesterol, trigliseritler, magnezyum ya da potasyum düzeyleri üzerinde herhangi bir anlamlı etki bildirilmemiştir. Kolesterol ve trigliserid seviyelerindeki yükselmeler tiyazid diüretik tedavisiyle ilişkili olabilir;

ancak KONVERİL PLUS içeriğindeki 12,5 mg'lık hidroklorotiyazid dozunda minimum etki ya da hiçbir etki olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca 6 mg hidroklorotiyazid ile yapılan klinik çalışmalarda glukoz, kolesterol, trigliseridler, sodyum, magnezyum ya da potasyum üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki bildirilmemiştir.

Tiyazid tedavisi bazı hastalarda hiperürisemi ve/veya gutu başlatabilir. Hiperürisemi üzerindeki bu etkinin dozla ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, enalapril üriner ürik asidi artırabilir ve böylece hidroklorotiyazidin hiperürisemik etkisini azaltabilir.

**Elektrolit dengesizliği:**

Diüretik tedavisi alan tüm hastalarda olduğu gibi uygun aralıklarla serum elektrolit seviyeleri kontrol edilmelidir. Tiyazidler sıvı ya da elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz gibi) neden olabilirler. Ağız kuruluğu, susuzluk, güçsüzlük, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kas ağrıları ya da krampları, kaslarda güçsüzlük, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklar sıvı ya da elektrolit dengesizliğinin uyarı işaretleridir. Tiyazid diüretiklerinin kullanımı sırasında hipokalemi görülebilse de, beraberinde kullanılan enapril, diüretik kaynaklı hipokalemi riskini azaltabilir, hipokalemi riskinin en yüksek olduğu hastalar karaciğer sirozu olan hastalar, canlı diürezi olan hastalar, oral yolla elektrolit alımı yetersiz olan hastalar ve kortikosteroidlerle ya da ACTH ile tedavi gören hastalardır.

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

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

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

**Anti-doping testi:**

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

**Aşırı duyarlılık:**

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

**Melanom dışı cilt kanseri:**

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

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini

minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

### **Enalapril + Hidroklorotiazid Kombinasyonu**

**Böbrek yetmezliği:**

Tiyazidler kreatinin klirensi 30 ml/dk veya altında olan hastalarda endike değildir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

KONVERİL PLUS kullanımı sırasında böbrek fonksiyonlarının takibi önerilmektedir.

Görünürde geçirilmiş nefropati öyküsü bulunmayan bazı hipertansif hastalarda enalapril ile bir diüretik'in birlikte kullanımında kan üre ve kreatinin düzeylerinde yükselme görülmüştür. Eğer KONVERİL PLUS kullanımı sırasında buna benzer bir durum görülürse KONVERİL PLUS kombinasyonu uygulaması kesilmelidir. Daha düşük bir dozla tedaviye devam edilebilir ya da her iki etkin maddeden biri tek başına uygulanabilir. Bu durum altta yatan renal arter stenozunun bir belirtisi olabilir.

**Lityum:**

Lityum ile kombinasyon genellikle önerilmemektedir.

**Hipokalemi riski:**

ADE inhibitörü ile tiyazid kombinasyonu hipokalemi oluşumu riskini ortadan kaldırmamaktadır. Düzenli aralıklarla potasyum seviyeleri izlenmelidir.

**Laktoz:**

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

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri Enalapril**

Potasyum tutucu diüretikler ya da potasyum takviyesi:

Hiperkalemi gelişmesindeki risk faktörleri arasında böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve potasyum tutucu diüretiklerin (örneğin spironolakton, eplerenon, triamteren ya da amilorid), potasyum desteğinin veya potasyum içeren tuzların birlikte kullanılması bulunur. ADE inhibitörleri diüretikler tarafından indüklenen potasyum kaybını azaltır. Potasyum desteğinin, potasyum tutucu diüretiklerin ve potasyum içeren tuzların, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılması serum potasyumunda anlamlı bir artışa yol açabilir.

Eğer bu ilaçların KONVERİL PLUS ile birlikte kullanılması uygun görülüyorsa, dikkatle ve serum potasyumu sık sık ölçülerek kullanılmalıdır.

Diüretikler (Tiyazid ve kıvrım diüretikleri):

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



Diğer antihipertansif ajanlar:

KONVERİL PLUS, diğer antihipertansif tedavilerle birlikte verildiğinde aditif bir etki ortaya çıkabilir.

Nitrogliserin ve diğer nitratlar veya vazodilatörler kan basıncını daha da düşürebilir.

Trisiklik antidepresanlar / antipsikotikler / anestezipler / narkotikler:

ADE inhibitörlerinin ve bu ilaçların beraber kullanımı sonucunda hipotansiyon görülebilir.

Sempatomimetikler:

Bu ilaçlar ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilirler.

Antidiyabetikler:

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

Siklosporin:

ADE inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında hiperkalemi riski artar.

Alkol:

Alkol ADE inhibitörlerinin hipotansif etkilerini artırır.

Akut miyokard enfarktüsü tedavisi (Asetilsalisilik asit, trombolitikler ve beta blokerler):

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

Altın:

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

**Hidroklorotiazid**

Aşağıdaki ajanlar tiyazid diüretikleriyle birlikte kullanıldıklarında etkileşebilirler:

Alkol barbitüratlar ve narkotik analjezikler:

Ortostatik hipotansiyonun şiddetlenmesi görülebilir.

Amfoterisin B (parenteral), karbenoksolon, kortikosteroidler, kortikotropin (ACTH) veya stimulan laksatifler:

Hidroklorotiazid elektrolit dengesizliğini özellikle de hipokalemiyi şiddetlendirebilir.

Kan şekerini düşürücü ajanlar (oral ajanlar ve insülin): Dozun ayarlanması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Kalsiyum tuzları ve vitamin D:

Tiyazid diüretikleri ile birlikte kullanıldıklarında atılımın azalmasına bağlı olarak serum kalsiyum seviyelerinde yükselme görülebilir.

Digital Glikozitler:

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

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:

Bunlar hidroklorotiazidin absorpsiyonunu azaltabilir ya da yavaşlatabilir.

Sülfonamid diüretikleri bu tıbbi ürünleri almadan en az 1 saat önce ya da aldıktan 4-6 saat kadar sonra alınmalıdır.

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

Kaliüretik Diüretikler (örn., furosemid), karbenoksolon ya da Laksatiflerin bağımlılığı:

Hidroklorotiazit potasyum ve/veya magnezyum kaybını artırabilir.

Presör aminler (ör: Noradrenalin): Presör aminlerin etkisi azalabilir.

Prostaglandin sentetaz inhibitörleri:

Bazı hastalarda prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin kullanımı diüretiklerin diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini azaltabilir.

İmmünoşüpresanlar, sistemik kortikoidler, prokainamid: Kan lökosit sayısını düşürürler (lökopeni).

Sitostatik ajanlar (ör: siklofosfamid, florourasil, metotreksat)

Bu sitotoksik maddelerin atılımı hidroklorotiazid tarafından azalacağından kemik iliği toksisitesinde (özellikle granülositopeni) artış görülebilir.

Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar (ör: allopurinol, brenzbromaron):

Hidroklorotiazid kan ürik asit seviyesini artırabileceğinden gut tedavisinde kullanılan ilaçların dozunun artırılması gerekebilir.

QT aralığında artış (örn., kinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol): Torsades de pointes riskinde artış.

Polarizasyon yapmayan kas gevşeticiler:

Tiyazidler tübakürarinin etkisini kuvvetlendirebilir.

Klinik kimya:

Hidroklorotiazid bentiromid testi ile tanısal girişim yapabilir (tanı test sonucunu etkileyebilir). Tiyazidler tiroid bozukluğu belirtisi görülmeksizin serum PBI (Protein Bağlı İyodür) seviyelerini düşürebilir.

**Enalapril + Hidroklorotiazid Kombinasyonu**

Aliskiren:

ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

#### Potasyum tutucu diüretikler ve potasyum takviyeleri:

ADE inhibitörleri diüretiklerin neden olduğu potasyum kaybını azaltır. Potasyum tutucu diüretikler (ör: spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid gibi), potasyum takviyeleri ya da potasyum içeren tuz süstitüelleri böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda serum potasyum düzeyini önemli ölçüde artırabilir. Kanıtlanmış bir hipokalemi nedeniyle birlikte kullanımın endike olduğu durumlarda serum potasyumu düzenli olarak kontrol edilerek dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

#### Lityum:

Lityum ve ADE inhibitörlerinin beraber uygulanmasının serum lityum konsantrasyonlarını geri dönüşlü olarak artırdığı ve lityum toksisitesine neden olduğu belirtilmiştir. Enalaprilin lityum ile beraber kullanımı tavsiye edilmemektedir, fakat bu kombinasyon gerekli ise serum lityum düzeyleri dikkatle izlenmelidir.

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

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

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

#### İyotlanmış kontrast madde:

KONVERİL PLUS yüksek dozda iyotlanmış kontrast madde ile birlikte kullanıldığında böbrek yetmezliği riskini artırmaktadır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hamile kalmayı planlayan kadınlar, enalapril kullanmayı kesmelidirler. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar olası riskler konusunda bilgilendirilmelidir ve detaylı bireysel risk ve fayda değerlendirmesi yapıldıktan sonra ilaç verilmelidir.

##### **Gebelik dönemi**

KONVERİL PLUS gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

KONVERİL PLUS'ın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Gebelik saptandığında, KONVERİL PLUS eğer anne için hayat kurtarıcı bir önem taşıyorsa, mümkün olan en kısa zamanda kesilmelidir.

Hamile kalmayı planlayan kadınlar, enalapril kullanmayı kesmelidirler.

Anneleri KONVERİL PLUS kullanmış bebekler; hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi açısından yakın olarak izlenmelidirler. Plasentadan geçen enalaprilin neonatal dolaşımından periton diyalizi ile temizlenmesi klinik yararlarına sahiptir ve teorik olarak kan değişimi ile de temizlenebilir.

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

Gebe kadınlarda ikinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörlerine uzun süreli maruziyetin fetal toksisite (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyöz, kraniyal kemik oluşumunda yavaşlama) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca, ADE inhibitörlerinin ilk trimester sırasında kullanımı doğum kusurları riskinin artışıyla ilişkili bulunmuştur. Gebeliğin ikinci trimesterından itibaren ADE inhibitörleri tedavisine bir maruziyet oluşursa, böbrek fonksiyonlarının ultrasonla kontrolü önerilir. Annesi ADE inhibitörü alan infantlar hipotansiyon açısından yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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

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

Gebelik döneminde üçüncü trimesterde hidroklorotiazide uzun süreli maruziyet fötoplasental iskemiye ve büyüme geriliği riskine neden olabilir. Bunun yanı sıra, yakın dönemlerde maruziyet durumunda yenidoğanda hipoglisemi ve trombositopeni bildirilmiştir. Hidroklorotiazid plazma hacmini azalttığı gibi uteroplasental kan akışını da azaltabilir.

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

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

### **Laktasyon dönemi**

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

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

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Üreme toksisitesi çalışmaları enalaprilin sıçanlarda üreme performansı ve fertilité üzerine etkisi olmadığını ve teratojenik olmadığını göstermektedir. Dişi sıçanların çiftleşmeden önce başlayıp gebelik süresince dozlandığı bir çalışmada yavru sıçan ölüm insidansında laktasyon süresince artış görülmüştür.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı yeteneği üzerindeki etkiler**

Diğer antihipertansiflerde de olduğu gibi tedavinin başlangıcında, doz değişikliği yapıldığında ya da alkolle birlikte kullanıldığında araç ve makine kullanma kabiliyetinde azalma görülebilir. Ancak bu etkiler ilacı kullanan bireylerin duyarlılığına bağlıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Listelenen advers etkiler organ sistemlerine ve sıklıklarına göredir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); 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 ve hematokrit değerlerinde azalma, trombositopeni, agranulozitoz, kemik iliği depresyonu, pansitopeni, lenfadenopati, otoimmün hastalıklar

#### **Endokrin hastalıkları**

Bilinmiyor: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UAHSS)

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Hipokalemi, kolesterol ve trigliseritlerde artış, hiperürisemi Yaygın olmayan:

Hipoglisemi (Bkz. Bölüm 4.4), hipomagnezemi, gut\*\* Seyrek: Kan glukozunda artış

Çok seyrek: Hiperkalsemi (Bkz. Bölüm 4.4)

#### **Sinir sistemi ve psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Baş ağrısı, depresyon, baygınlık, tat değişiklikleri, libido kaybı\*\* Yaygın olmayan:

Konfüzyon, somnolans, uykusuzluk, sinirlilik, parestezi, vertigo Seyrek:

Uyku bozuklukları, rüya anormallikleri, felç (hipokalemi nedeniyle)

### **Göz hastalıkları**

Çok yaygın: Bulanık görme

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

### **Kardiyak ve kardiyovasküler hastalıklar**

Çok yaygın: Baş dönmesi

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

Yaygın olmayan: Kanlanma, çarpıntı, risk taşıyan hastalarda aşırı hipotansiyon kaynaklı kalp krizi veya inme\*

Seyrek: Raynaud sendromu

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok yaygın: Öksürük Yaygın: Dispne

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

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

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı Yaygın: Diyare, karın ağrısı

Yaygın olmayan: İleus, pankreatit, peptik ülser, kusma, dispepsi, konstipasyon, anoreksi,

mide irritasyonu, ağız kuruluğu, flatulans\*\* Seyrek: Stomatit/aftöz ülserasyonlar, glosit Çok seyrek: İnce barsak anjiyoödem

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

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

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü, aşırı duyarlılık/ anjiyonörotik ödem: yüz, el ve ayaklar, dudaklar, dil, gırtlak ve/veya boğazda meydana gelen anjiyonörotik ödem (Bkz. Bölüm 4.4) Yaygın olmayan: Ürtiker, alopesi, kaşıntı, terleme

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

Aşağıdaki yan etkilerin bir kısmını ya da tümünü içeren yan etki kompleksi bildirilmiştir:

Ateş, serozit, vaskulit, miyalji/miyozit, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikor (ANA) titresi, yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), eozinofili, lökositoz. Deri döküntüsü,

fotosensitivite veya diğer dermatolojik olaylar oluşabilir.

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Kas spazmı† Yaygın olmayan: Artralji \*\*

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

Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

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

### **Üreme sistemi ve meme bozuklukları**

Yaygın olmayan: İmpotans Seyrek: Meme hacminde artış

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Asteni

Yaygın: Göğüs ağrısı, yorgunluk Yaygın olmayan: Halsizlik, ateş

### **Araştırmalar**

Yaygın: Hiperkalemi, serum kreatininde artış

Yaygın olmayan: Kan üre seviyesinde artış, hiponatremi

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış, serum bilirubin düzeylerinde artış

### *Seçilen yan etkilerin tanımı*

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

\* Klinik çalışmalarda plasebo ve aktif kontrol gruplarının insidans oranları karşılaştırılabilir.

\*\* Sadece 12,5 mg ve 25 mg hidroklorotiyazid dozlarında görülmüştür.

† Kas kramplarının sıklığı genellikle 12,5 mg ve 25 mg hidroklorotiyazid dozlarıyla ilgilidir, ancak vaka sıklığının frekansı 6 mg hidroklorotiyazid dozlarında yaygın değildir.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

KONVERİL PLUS doz aşımı tedavisi için spesifik bilgiler mevcut değildir. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. KONVERİL PLUS ile tedavi kesilmeli ve hasta yakından takip edilmelidir. Önerilen önlemler kusmanın başlatılması, aktif kömür verilmesi, tablet yakın zamanda alınmışsa laksatif uygulaması ve dedihrasyonun düzeltilmesi, belirlenen prosedürlerle elektrolit dengesizliği ve hipotansiyonu içerir.

### Enalapril Maleat

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

ve 440 mg enalapril alındıktan sonra bildirilmiştir.

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

#### Hidroklorotiyazid

Gözlemlenen en yaygın belirti ve semptomlar elektrolit deplesyonu (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diürezle sonuçlanan dehidratasyondur. Eğer digitalis de uygulanırsa, hipokalemi kardiyak aritmiyi kuvvetlendirir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretik kombinasyonları

ATC kodu: C09BA02

#### **Enalapril**

KONVERİL PLUS, enalaprilin maleat tuzu olup L-alanin ve L-prolin amino asitlerinin türevidir. Oral uygulamadan sonra, enalapril hızla emilir ve daha sonra, çok spesifik, uzun etkili, non-sülfidril bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan enalaprilata hidrolize olur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren enzimdir. Bu enzimin inhibisyonu kandaki anjiyotensin II konsantrasyonunun düşmesine, plazma renin aktivitesinin artmasına ve aldosteron salgısının azalmasına yol açar.

ADE kininaz II ile özdeşdir. Bu nedenle enalapril ayrıca bradikinin (güçlü bir vazopressör peptid) degradasyonunu da bloke eder. Ancak bu etkinin enalaprilin terapötik etkisi üzerine etkisi bilinmemektedir.

Enalaprilin kan basıncını düşürücü etkisinin primer olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılamasıyla olduğu bilinmekle birlikte, renin seviyesi düşük olan hipertansiyonlu hastalarda da antihipertansif etkisi görülmüştür.

Hipertansiyonu olan hastalara KONVERİL PLUS verilmesi kalp atım sayısında anlamlı artış olmaksızın, ayakta ve yatar pozisyonundaki kan basıncında azalma ile sonuçlanır.

Nadiren semptomatik postural hipotansiyon gelişebilir. Bazı hastalarda optimal kan basıncı düşüşünün elde edilebilmesi için birkaç haftalık tedavi gerekebilir. KONVERİL PLUS'ın ani kesilmesi, kan basıncında ani bir yükselmeye yol açmamaktadır.

ADE aktivitesinin etkin inhibisyonu enalaprilin tek bir dozunun oral



uygulanmasından 2-4 saat sonra ortaya çıkar. Antihipertansif aktivitenin başlangıcı genellikle uygulamadan sonraki 1 saat içinde görülürken, kan basıncında maksimum azalma 4-6 saat sonra gerçekleşir. Etkinin süresi doza bağlıdır. Bununla birlikte önerilen dozlarda; antihipertansif ve hemodinamik etkilerin en az 24 saat sürdüğü gösterilmiştir.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda gerçekleştirilen hemodinamik çalışmalarda, kan basıncındaki azalmanın periferik arteriyel dirençte azalma ve kalp debisinde artışla birlikte olduğu saptanırken, kalp hızında herhangi bir değişiklik görülmemiştir. KONVERİL uygulamasından sonra renal kan akımında artış olmuş, glomerüler filtrasyon hızı ise değişmemiştir. Su veya sodyum retansiyonuyla ilgili bir kanıt yoktur. Ancak tedavi öncesinde düşük glomerüler filtrasyon hızına sahip hastalarda genellikle filtrasyon hızı artmıştır.

Diyabeti olan ya da olmayan böbrek hastalığı bulunan hastalarda yapılan kısa süreli klinik çalışmalarda, enalapril kullanımından sonra albuminüri, üriner IgG atılımı ve total üriner protein miktarlarının azaldığı gözlenmiştir.

Tiyazidlerle birlikte verildiğinde enalaprilin kan basıncını düşürücü etkisi en az aditif etki gösterir. Enalapril tiyazid kaynaklı hipokalemi gelişimini azaltır ya da önler.

### **Hidroklortiyazid**

Hidroklortiyazid kortikal dilüsyon segmentinde sodyumun reabsorpsiyonunu artıran maddelerin inhibisyonu ile kan basıncını düşürücü ve sıvı atılımını artırıcı rol oynayan tiyazid diüretiklerinden biridir.

Sodyum ve klorürün idrarla atılımını, bundan daha az olarak potasyum ve magnezyumun atılımını artırır. Bu sayede diürezi artırarak antihipertansif etki gösterir.

Diüretik aktivitenin görülmesi yaklaşık 2 saat sürer. 4 saat sonunda diüretik aktivite en yüksek seviyeye ulaşır ve 6-12 saat süreyle devam eder.

Belirli bir dozun üstünde, tiyazid diüretiklerinin terapötik etkinliği platoya ulaşırken yan etkileri artmaya devam eder. Tedavi etkili olmadığında tavsiye edilen tedavi dozlarının üzerine çıkılması bir fayda sağlamayacağı gibi yan etkilerde artışa neden olabilir.

### Melanom dışı cilt kanseri:

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklortiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklortiyazid kullanımı ( $\geq 50,000$  mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklortiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067

kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

### **Enalapril + Hidroklorotiyazid**

Klinik çalışmalarda enalapril ve hidroklorotiazid birlikte uygulandığında her iki maddenin tek başına gösterdiğinden daha fazla kan basıncı düşüşü sağlamıştır.

Enalaprilin uygulanması renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe ederek kan basıncında düşme sağlarken hidroklorotiazid tarafından indüklenen potasyum artışını da azaltıcı etki göstermektedir.

ADE inhibitörü ile tiyazid diüretiklerinin kombinasyonu sinerjik etki oluşturur ve ayrıca tek başına diüretiğin neden olduğu hipokalemi riskini de azaltır.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler Genel özellikler**

Enalapril ve hidroklorotiyazidin çeşitli dozlarda birlikte uygulanmasının bu iki maddenin biyoyararlanımı üzerinde çok az etkisi bulunmakta ya da etkisi bulunmamaktadır.

#### Emilim:

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

Hidroklorotiyazidin oral yolla Emilimi hızlıdır. Hidroklorotiyazidin biyoyararlanımı %60-80 arasında değişmektedir. En yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşılması için geçen süre yaklaşık ortalama 4 saat olacak şekilde 1.5 ila 15 saat arasında değişmektedir.

#### Dağılım:

Absorpsiyonu takiben oral enalapril hızla ve yüksek oranda enalaprilata hidrolize olur. Enalaprilatın doruk serum konsantrasyonlarına KONVERİL PLUS'ın oral dozundan 3-4 saat sonra ulaşılır. Enalaprilin enalaprilat konsantrasyonlarını takiben birikiminin etkin yarılanma ömrüne tedavinin 4. gününden sonra ulaşılır. Terapötik doz aralıklarında, enalaprilat plazma proteinlerine % 60'dan fazla bağlanmamaktadır.

Hidroklorotiyazid plazma proteinlerine yaklaşık % 40 oranında bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Enalaprilata dönüşmesi dışında KONVERİL PLUS'ın önemli bir metabolizasyonu yoktur.

#### Eliminasyon:

Enalaprilatın eliminasyonu başlıca böbrek yoluyla olur. İdrardaki belli başlı bileşenleri dozun % 40'ı oranında enalaprilat ve değişmemiş enalaprilatdır.

Hidroklorotiyazid böbreklerden idrarla hızla ve değişmeden (> %95) atılır. 24 saat içinde oral dozun en az % 61 'i değişmeden atılır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum: Yeterli veri bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda KONVERİL PLUS ve enalaprilata maruz kalma oranı daha yüksektir. Hafif-orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 40-60 ml/dak) günde 5 mg'lık doz sonrası enalaprilatın sabit düzey serum konsantrasyonu normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara göre iki kat daha fazladır. Ağır böbrek yetmezliğinde ise (kreatinin klirensi <30 ml/dak), sabit düzey serum konsantrasyonu 8 kat daha fazladır.

Enalaprilat sirkulasyondan diyaliz ile ayrılabilir. Diyaliz klirensi 62 ml/dak'dır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Anlamlı veri bulunmamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum bikarbonat  
Laktoz Monohidrat.(inek sütü kaynaklıdır)  
Mısır Nişastası  
Magnezyum Stearat  
\*Saf su

\*Üretim sırasında evapore olduğundan toplam ağırlığa katılmaz.

### **6.2. Geçimsizlikler**

Veri bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Al-Al Blister

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.  
Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14  
34768 Ümraniye / İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI**

180 / 50

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**  
İlk ruhsat tarihi: 20.11.1996  
Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**  
-