

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BUMEFTYL

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BUMEFTYL

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Enalapril maleate	20mg
Hydrochlorothiazide	12,5mg/ TAB

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BUMEFTYL ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης όταν η μονοθεραπεία έχει αποτύχει

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το BUMEFTYL διατίθεται σε δισκία για τη χορήγηση από το στόμα. Το δοσολογικό σχήμα του BUMEFTYL θα πρέπει να καθορίζεται κυρίως από την εμπειρία με enalapril maleate. Το BUMEFTYL 20/12,5 περιέχει 20mg enalapril maleate και 12,5 mg Hydrochlorothiazide.

Υπέρταση

Στην υπέρταση η συνήθης δοσολογία είναι ένα δισκίο χορηγούμενο μια φορά την ημέρα. Εάν είναι ανάγκη, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε δύο δισκία χορηγούμενα μια φορά την ημέρα.

Προηγούμενη διουρητική θεραπεία

Συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανιστεί μετά την αρχική δόση του BUMEFTYL. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο υγρών ή άλατος σαν αποτέλεσμα προηγούμενης διουρητικής θεραπείας. Η διουρητική θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί για 2-3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με BUMEFTYL.

Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια

Οι θειαζίδες μπορεί να μην είναι τα κατάλληλα διουρητικά για χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και δε δρουν αν οι τιμές κάθαρσης κρεατινίνης είναι 30ml/min ή λιγότερο (π.χ. μέτρια ή βαριά νεφρική ανεπάρκεια)

Σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μεγαλύτερες του 30 και μικρότερες του 80ml/min το BUMEFTYL θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από τιτλοποίηση κάθε ενός των συστατικών.

Η συνιστώμενη αρχική δόση enalapril maleate όταν χρησιμοποιείται μόνο του στην ήπια νεφρική ανεπάρκεια είναι 5mg ως 10mg.

4.3. Αντενδείξεις

Ανουρία

Το BUMEFTYL αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος και σε ασθενείς με ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος που προκλήθηκε από προηγούμενη θεραπεία με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.

Υπερευαισθησία σε άλλα φάρμακα παράγωγα των σουλφοναμιδών.
Βλέπε επίσης «κύηση και γαλουχία».

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπόταση και διαταραχή των ηλεκτρολυτών υγρών

Όπως και με όλες τις αντιυπερτασικές θεραπείες, συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανιστεί σε μερικούς ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία διαταραχής των υγρών ή των ηλεκτρολυτών, π.χ. μείωση του όγκου, υπονατρίαμια, υπογλωριαϊμική αλκάλωση, υπομαγνησιαιμία ή υποκαλσιαιμία που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια παρεμπόπτουσας διάρροιας ή εμετών. Περιοδικοί προσδιορισμοί των ηλεκτρολυτών του ορού πρέπει να πραγματοποιούνται σε κατάλληλα διαστήματα σε τέτοιους ασθενείς. Ιδιαίτερη βαρύτητα θα πρέπει να δοθεί όταν η θεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με ισχαιμία ή αγγειοεγκεφαλική νόσο γιατί μια υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση αν κριθεί αναγκαίο, να του χορηγηθεί ενδοφλεβίως διάλυμα φυσιολογικού ορού. Παροδικό υποτασικό φαινόμενο δεν είναι αντένδειξη για περαιτέρω χορήγηση. Μετά την αποκατάσταση του όγκου αίματος και της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι δυνατή η επανένταξη της θεραπείας με μειωμένες δόσεις ή μπορεί να χορηγηθεί το κάθε συστατικό χωριστά μόνο του.

Βεβαρυσμένη νεφρική λειτουργία

Οι θειαζίδες μπορεί να μην είναι τα κατάλληλα διουρητικά για χρήση σε ασθενείς με βεβαρυσμένη νεφρική λειτουργία και δεν δρουν εάν οι τιμές κάθαρσης της κρεατινίνης είναι 30ml/min ή λιγότερο (π.χ. μέτρια ή βαριά νεφρική ανεπάρκεια).

Το BUMEFITYL δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $\leq 80\text{ml/min}$) έως ότου αποδειχτεί με την τιτλοποίηση του κάθε συστατικού ότι η απαιτούμενη δόση υπάρχει μέσα σε αυτό τον συνδυασμό.

Μερικοί υπερτασικοί ασθενείς χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο ανέπτυξαν ελαφρά και συνήθως παροδική αύξηση της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού όταν το enalapril maleate χορηγήθηκε μαζί με ένα διουρητικό. Αν αυτή η αύξηση εμφανιστεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με BUMEFITYL ο συνδυασμός πρέπει να διακοπεί. Μπορεί να είναι δυνατή η επανέναρξη της θεραπείας με μειωμένες δόσεις ή μπορεί να χορηγηθεί το κάθε συστατικό χωριστά μόνο του.

Σε μερικούς ασθενείς, με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας η στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού, έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού, συνήθως αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.

Ηπατική νόσος

Οι θειαζίδες θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με βεβαρυσμένη ηπατική λειτουργία ή προοδευτικά επιδεινούμενη ηπατική νόσο, επειδή ελαφρές μεταβολές στην ισορροπία των υγρών και των ηλεκτρολυτών μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση ηπατικού κώματος.

Χειρουργική επέμβαση / Αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια αναισθησίας με φάρμακα που προκαλούν υπόταση, το enalaprilat μπορεί να αναστείλλει την παραγωγή αγγειοτασίνης II απότοκο της αντιρροπιστικής ελευθερούμενης ρενίνης. Εάν

εμφανιστεί υπόταση και θεωρηθεί ότι οφείλεται σε αυτό τον μηχανισμό, η αρτηριακή πίεση μπορεί να αποκατασταθεί με τη χορήγηση υγρών. Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν την ανταπόκριση στην τουμποκουραρίνη.

Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

Η θεραπεία με θειαζίδη μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης.

Οι θειαζίδες μπορεί να ελαττώσουν την απέκκριση ασβεστίου από τα ούρα. Οι θειαζίδες μπορεί να προκαλέσουν διαλείπουσα ή ελαφρά αύξηση του ασβεστίου στον ορό. Εκσεσημασμένη υπερασβεστιαιμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακόπτονται πριν τη διεξαγωγή εξετάσεων σχετικών με τη λειτουργία του παραθυρεοειδούς.

Οι αυξήσεις των επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων μπορεί να έχουν σχέση με τη διουρητική θεραπεία με θειαζίδες.

Υπερουρικαιμία και/ή ουρική αρθρίτιδα μπορεί να επιταχυνθεί σε ορισμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με θειαζίδες. Εντούτοις το enalapril μπορεί να αυξήσει το ουρικό οξύ των ούρων και έτσι να μειώσει την υπερουρικαιμική ενέργεια της υδροχλωροθειαζίδης.

Υπερευαισθησία / Αγγειονευρωτικό οίδημα

Αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα έχει ανακοινωθεί σπάνια σε ασθενείς που θεραπεύονται με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένου του enalapril maleate. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, το enalapril maleate πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής να παρακολουθείται προσεκτικά έως ότου εξαφανιστεί το οίδημα. Σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και στα χείλη, η κατάσταση υποχωρεί γενικά χωρίς θεραπεία, αν και τα αντισταμινικά έχουν αποβεί χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αγγειονευρωτικό οίδημα που σχετίζεται με οίδημα του λάρυγγα μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Όταν υπάρχει οίδημα της γλώσσας της γλωττίδας ή του λάρυγγα, που είναι πιθανό να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών, πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία όπως διάλυμα επινεφρίνης υποδορίως 1:1000 (0,3ml έως 0,5ml) αμέσως και να ληφθούν και άλλα κατάλληλα μέτρα.

Σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος που παίρνουν θειαζίδες, μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αναζωπύρωση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου έχει ανακοινωθεί με τη χορήγηση θειαζιδών.

Παιδιατρική χρήση

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Σε κλινικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα του enalapril maleate και της υδροχλωροθειαζίδης, όταν χορηγήθηκαν ταυτόχρονα, ήταν παρόμοια τόσο στους ηλικιωμένους όσο και στους νεότερους υπερτασικούς ασθενείς.

4.5_Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αθροιστικές ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν όταν το enalapril maleate χορηγείται συγχρόνως με άλλη αντιυπερτασική θεραπεία.

Κάλιο ορού

Η απώλεια καλίου που προκαλείται από τα θειαζιδικά διουρητικά συχνά εξασθενεί από την καλιοσυντηρητική ενέργεια του enalapril. Το κάλιο ορού συνήθως παραμένει στα φυσιολογικά όρια.

Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών παραγόντων ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ειδικά σε ασθενείς με βεβαρυσμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του καλίου στον ορό.

Λίθιο

Γενικά, το λίθιο δεν θα πρέπει να χορηγείται με διουρητικά. Τα διουρητικά ελαττώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου και δημιουργούν ένα υψηλό κίνδυνο τοξικότητας από λίθιο. Πρέπει να μελετώνται οι οδηγίες χρήσεως των σκευασμάτων λιθίου πριν από τη χορήγηση αυτών των σκευασμάτων.

ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Άλλα αντιπερτασικά φάρμακα

Ο συνδυασμός του enalapril maleate με βήτα αδρενεργικούς αναστολείς, μεθυλντόπα, ή ανταγωνιστές του ασβεστίου έχει δείξει ότι βελτιώνει την αποτελεσματικότητα στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Γαγγλιοπληγικοί παράγοντες ή αδρενεργικοί αναστολείς συνδυαζόμενοι με enalapril θα πρέπει να χορηγούνται μόνο κάτω από προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς.

Όταν χορηγούνται από κοινού τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά.

Αλκοόλη, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά - μπορούν να επιφέρουν αύξηση του ποσοστού εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης.

Αντιδιαβητικά φάρμακα -(παράγοντες από του στόματος και ινσουλίνη - μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμάκου.

Κορτικοστεροειδή, ACTH - περαιτέρω μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα υποκαλιαιμία.

Αγγειοσπαστικές αμίνες (π.χ. αδρεναλίνη) - πιθανή μείωση στην ανταπόκριση στις αγγειοσπαστικές αμίνες, αλλά όχι τόσο σημαντική ώστε να παρεμποδίζεται η χρήση τους.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα - σε μερικούς ασθενείς η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου μπορεί να μειώσει τη διουρητική, νατριουρητική και την αντιπερτασική ενέργεια των διουρητικών.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση στην εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες με το BUMEFITYL

Δεν ενδείκνυται η συστηματική χορήγηση διουρητικών σε υγιείς κατά τα άλλα εγκύους γυναίκες και εκθέτει τη μητέρα και το έμβryo σε περιττούς κινδύνους. Τα διουρητικά δεν εμποδίζουν την ανάπτυξη της τοξιναιμίας της εγκυμοσύνης και δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι είναι χρήσιμα στη θεραπεία της τοξιναιμίας.

Οι θειαζίδες διαπερνούν τον πλακούντα και εμφανίζονται στον ομφάλιο λώρο. Έτσι, η χρήση προϊόντων που περιέχουν θειαζίδη στην εγκυμοσύνη ή όταν υπάρχει υποψία εγκυμοσύνης, απαιτείται μόνο αν τα πιθανά οφέλη από το φάρμακο υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το έμβryo. Αυτοί οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν εμβρυικό ή νεογνικό ίκτερο, θρομβοκυτοπενία και πιθανώς και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί στους ενήλικες.

Το enalapril διαπερνά τον πλακούντα, και εμφανίζεται στον ομφάλιο λώρο. Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος υπότασης στο έμβρυο, μειωμένου βάρους κατά τη γέννηση και μειωμένης νεφρικής διηθήσεως ή ανουρίας από την έκθεση του σε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε κάθε νεογνό εκτεθειμένο κατά τη διάρκεια της κύησης σε enalapril πρέπει να παρακολουθείται επισταμένως η επαρκής διούρηση και η αρτηριακή πίεση. Αν απαιτείται θα πρέπει να χορηγηθούν κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα περιλαμβανομένης της χορήγησης υγρών ή κάθαρσης για την απομάκρυνση του enalaprilat από το κυκλοφορικό σύστημα.

Γενικά δεν ενδείκνυται η χορήγηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης στο τελευταίο στάδιο της εγκυμοσύνης.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το enalaprilat απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, πάντως οι θειαζίδες εμφανίζονται στο μητρικό γάλα. Εάν η χρήση του φαρμάκου θεωρείται απαραίτητη, η ασθενής θα πρέπει να διακόψει το θηλασμό.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το φάρμακο είναι συνήθως καλά ανεκτό. Σε κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές και στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας.

Οι πιο συχνές κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ζάλη και κόπωση που γενικά ανταποκρίθηκαν στη μείωση της δοσολογίας και σπάνια απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (1-2 %) ήταν μυϊκές κράμπες, ναυτία, εξασθένηση, ορθοστατικές επιδράσεις περιλαμβανομένης της υπότασης, πονοκέφαλος, βήχας και ανικανότητα.

Λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυτές που αναφέρονται πιο κάτω κατά συστήματα

Καρδιαγγειακές

Παροδική απώλεια αισθήσεων, μη ορθοστατική υπόταση, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, θωρακικός πόνος.

Γαστρεντερικές

Διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα.

Νευρικό σύστημα / Ψυχιατρικές

Αϋπνία, υπνηλία, παραισθησία, ίλιγγος, νευρική κατάσταση.

Αναπνευστικές

Δύσπνοια.

Άλλες

Μείωση του libido, εξάνθημα, ξηροστομία, ουρική αρθρίτιδα, υπερίδρωση, εμβοές των ωτών, κνησμός, αρθραλγίες.

Υπερευαισθησία / Αγγειονευρωτικό οίδημα

Αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας

και/ή του λάρυγγα σπάνια έχει αναφερθεί (βλέπε ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ) .

Ευρήματα από τις εργαστηριακές εξετάσεις

Κλινικά σημαντικές μεταβολές στις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους σπάνια σχετίστηκαν με τη χορήγηση του φαρμάκου. Υπεργλυκαιμία , υπερουρικαιμία και υποκαλιαιμία έχουν παρατηρηθεί σποραδικά. Έχει παρατηρηθεί αύξηση της ουρίας του αίματος, της κρεατινίνης του ορού και των ηπατικών ενζύμων και/ή της χολερυθρίνης του ορού. Αυτά είναι συνήθως αναστρέψιμα με τη διακοπή του φαρμάκου - Έχει εμφανιστεί υπερκαλιαιμία. Έχουν αναφερθεί μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί με ένα από τα συστατικά και μπορεί να είναι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με BUMEFTYL είναι οι ακόλουθες:

ENALAPRIL

Ειλεός, παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, ή χολοστατικός ίκτερος, κατάθλιψη, σύγχυση, βρογχόσπασμος/άσθμα, διαταραχές του ρυθμού, στηθάγχη, ρινόρροια, φωτοευαισθησία, αλωπεκία, έξαψη, μεταβολές στη γεύση, γλωσσίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια, ολιγουρία. Έχει ανακοινωθεί μια συμπτωματολογία που μπορεί να περιλαμβάνει πυρετό, μυαλγία και αρθραλγία. Μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένη ταχύτητα καθίζησης.

Ευρήματα από τις εργαστηριακές εξετάσεις

Έχει εμφανιστεί υπονατρία.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Ανορεξία, γαστρικός ερεθισμός, (ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος), παγκρεατίτιδα, σιελοαδενίτιδα, ξανθοψία, λευκοπενία, ακοκκιοκύττωση, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, πορφύρα, φωτοευαισθησία, πυρετός, κνίδωση, νεκρωτική αγγειίτιδα, αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος), αναφυλακτική αντίδραση, γλυκοζουρία, ανησυχία, μυϊκός σπασμός, παροδικό θάμβος της όρασης.

Κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες, άγνωστης αιτιολογικής συσχέτισης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες, όταν το BUMEFTYL ή το enalapril maleate χορηγήθηκαν μόνα τους ή ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα, κάτω από περιστάσεις όπου μια αιτιολογική συσχέτιση δεν θα μπορούσε να τεκμηριωθεί. Αυτές περιλαμβάνουν παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, δυστονία, εξελκώσεις στο στόμα, αίσθημα καύσου στο στόμα, πόνο στην πλάτη, ουρολοιμώξεις.

Ευρήματα από τις εργαστηριακές εξετάσεις

Έχει αναφερθεί μείωση στα αιμοπετάλια και στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων και σπάνιες περιπτώσεις ουδετεροπενίας, θρομβοκυτοπενίας και καταστολής του μυελού των οστών, αλλά αιτιολογική συσχέτιση με το φάρμακο δεν

έχει τεκμηριωθεί.

4.9_Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με BUMEFITYL. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η θεραπεία με BUMEFITYL πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παρακολουθείται επισταμένως. Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν την πρόκληση εμέτου καί/ή γαστρικής πλύσης και διόρθωσης της αφυδάτωσης, της διαταραχής της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και της υπότασης με τις καθιερωμένες μεθόδους.

ENALAPRIL MALEATE

Η προεξέχουσα εκδήλωση υπερδοσολογίας που έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα είναι εκσεσημασμένη υπόταση, εμφανιζόμενη περίπου 6 ώρες μετά τη λήψη των δισκίων, ταυτόχρονα με τον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, και λήθαργος. Επίπεδα enalaprilat στον ορό 100 και 200 φορές μεγαλύτερα από τα συνήθη θεραπευτικά επίπεδα, έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη 200 mg και 440mg enalapril maleate, αντίστοιχα.

Το enalaprilat μπορεί να απομακρυνθεί από τη συστηματική κυκλοφορία με αιμοδιάλυση.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Τα πιο κοινά σημεία και συμπτώματα που έχουν παρατηρηθεί είναι εκείνα που προκαλούνται από την απώλεια των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατριάιμία) και την αφυδάτωση αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης. Εάν επίσης έχει δοθεί δακτυλίτιδα, η υποκαλιαιμία μπορεί να επιδεινώσει τις καρδιακές αρρυθμίες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Το BUMEFITYL (Enalapril maleate and Hydrochlorothiazide) είναι ένας συνδυασμός ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (Enalapril maleate) και ενός διουρητικού (Hydrochlorothiazide) και παρέχει αντιυπερτασική και διουρητική δράση. Το enalapril maleate και η υδροχλωροθειαζίδη έχουν χρησιμοποιηθεί χωριστά και από κοινού για τη θεραπεία της υπέρτασης. Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών με υπέρταση ανταποκρίνεται πιο ικανοποιητικά με το BUMEFITYL παρά με τη χορήγηση του κάθε συστατικού ξεχωριστά.

Οι αντιυπερτασικές ενέργειες αυτών των δύο φαρμάκων είναι αθροιστικές και διαρκούν 24 ώρες τουλάχιστον. Το enalapril maleate συστατικό του BUMEFITYL έχει αποδειχτεί ότι μειώνει την απώλεια καλίου που σχετίζεται με την υδροχλωροθειαζίδη.

Το enalapril maleate και η υδροχλωροθειαζίδη έχουν παρόμοια δοσολογικά σχήματα. Έτσι, το BUMEFITYL παρέχει εύκολο σχήμα για την ταυτόχρονη χορήγηση του enalapril maleate και της υδροχλωροθειαζίδης.

ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

ENALAPRIL MALEATE

Χορήγηση του enalapril maleate σε ασθενείς με υπέρταση έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης τόσο σε θέση ανάπαυσης όσο και σε όρθια θέση, χωρίς σημαντική αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Η συμπτωματική ορθοστατική υπόταση δεν είναι συχνή. Σε μερικούς ασθενείς η επίτευξη της επιθυμητής μείωσης της αρτηριακής πίεσης μπορεί να απαιτεί μερικές εβδομάδες θεραπείας. Απότομη διακοπή του enalapril maleate δεν έχει συνδυαστεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Αποτελεσματική αναστολή της δραστηριότητας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης συνήθως συμβαίνει 2 έως 4 ώρες μετά τη λήψη από το στόμα μιας μόνο δόσης enalapril. Έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης συνήθως παρατηρείται σε μία ώρα με το μέγιστο της μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε 4 έως 6 ώρες μετά τη χορήγηση. Η διάρκεια δράσης είναι δόσοεξαρτώμενη. Ωστόσο στις συνιστώμενες δόσεις η αντιυπερτασική και η αιμοδυναμική δράση έχει αποδειχτεί ότι παραμένει τουλάχιστον 24 ώρες.

Στις αιμοδυναμικές μελέτες σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, η μείωση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύτηκε με μείωση των περιφερικών αρτηριακών αντιστάσεων με ελαφρά αύξηση της καρδιακής παροχής και μικρή ή καμιά μεταβολή της καρδιακής συχνότητας. Μετά τη χορήγηση του enalapril maleate υπήρχε αύξηση στη νεφρική ροή αίματος. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν αμετάβλητος. Όμως, σε ασθενείς με χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης προ της θεραπείας συνήθως παρατηρήθηκε αύξηση του ρυθμού.

ENALAPRIL MALEATE - HYDROCHLOROTHIAZIDE

Σε κλινικές μελέτες το μέγεθος της μείωσης της αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται από το συνδυασμό enalapril maleate και υδροχλωροθειαζιδης ήταν μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε εάν χορηγούνται τα συστατικά μεμονωμένα. Επιπλέον, η αντιυπερτασική δράση του BUMEFITYL διατηρείται για 24 ώρες τουλάχιστον.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

ENALAPRIL MALEATE

Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης είναι μια πεπτιδική διπεπτιδάση που καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στην αγγειοσυσπαστική ουσία αγγειοτασίνη II. Μετά την απορρόφηση το enalapril υδρολύεται σε enalaprilat που αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης. Η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα, που οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα (επειδή δεν υπάρχει πλέον παλίνδρομος αναστολή της απελευθέρωσης της ρενίνης) και μειώνει την έκκριση αλδοστερόνης.

Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης είναι ταυτόσημο με την κινινάση II. Έτσι, το enalapril μπορεί επίσης να εμποδίσει την αποδόμηση της βραδυκινίνης, ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο. Εντούτοις, ο ρόλος που παίζει στη θεραπευτική δράση του enalapril εξακολουθεί να είναι αδιευκρίνιστος. Ενώ ο μηχανισμός μέσω του οποίου το enalapril μειώνει την αρτηριακή πίεση πιστεύεται ότι οφείλεται, κυρίως στην καταστολή του συστήματος ρενίνη—αγγειοτασίνη—αλδοστερόνη που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, το enalapril είναι αποτελεσματικό ακόμη και σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλή ρενίνη.

I

ENALAPRIL MALEATE - HYDROCHLOROTHIAZIDE

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα διουρητικό και αντιυπερτασικό φάρμακο που αυξάνει τη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα. Αν και το enalapril μόνο του είναι αντιυπερτασικό ακόμη και σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλή ρενίνη, η από κοινού χορήγηση της υδροχλωροθειαζίδης σε αυτούς τους ασθενείς οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

ENALAPRIL MALEATE

Το enalapril maleate χορηγούμενο από το στόμα απορροφάται γρήγορα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό, εμφανίζονται μέσα σε μία ώρα. Με βάση την ανάκτηση από τα ούρα, η έκταση της απορρόφησης του enalapril από το enalapril maleate χορηγούμενο από το στόμα είναι περίπου 60%.

Μετά την από του στόματος απορρόφηση, το enalapril υδρολύεται γρήγορα και εκτεταμένα σε enalaprilat, ένα ισχυρό αναστολέα που μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του enalaprilat στον ορό εμφανίζονται 3 με 4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα του enalapril maleate. Η απέκκριση του enalapril είναι κυρίως νεφρική. Τα κύρια συστατικά στα ούρα είναι enalaprilat σε ποσοστό 40% της δόσης, και καθαρό enalapril. Εκτός από την αναγωγή του enalaprilat δεν υπάρχει ένδειξη για σημαντικό μεταβολισμό του enalapril. Το προφίλ της συγκέντρωσης του enalaprilat στον ορό παρουσιάζει μια παρατεταμένη τελική φάση, προφανώς σχετιζόμενη με τη σύνδεση με το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης. Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σταθερές συγκεντρώσεις του enalaprilat στον ορό επιτεύχθηκαν την τέταρτη μέρα της χορήγησης του enalapril maleate. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής των συγκεντρώσεων του enalaprilat μετά από πολλαπλή χορήγηση από το στόμα του enalapril maleate είναι 11 ώρες. Η απορρόφηση του από του στόματος χορηγούμενου enalapril maleate δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η έκταση της απορρόφησης και υδρόλυσης του enalapril είναι παρόμοια με την ποικίλη δοσολογία που συνιστάται θεραπευτικά.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Η υδροχλωροθειαζίδη δε μεταβολίζεται, αλλά αποβάλλεται γρήγορα από τα νεφρά. Όταν τα επίπεδα του πλάσματος παρακολουθούνται για 24 ώρες τουλάχιστον, η ημίσεια ζωή στο πλάσμα έχει παρατηρηθεί, ότι κυμαίνεται μεταξύ 5,6 και 14,8 ωρών. Τουλάχιστον 61% της δοσολογίας από το στόμα αποβάλλεται αναλλοίωτο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα, αλλά όχι το φραγμό αίματος εγκεφάλου.

ENALAPRIL MALEATE - HYDROCHLOROTHIAZIDE

Ταυτόχρονη πολλαπλή χορήγηση του enalapril maleate και της υδροχλωροθειαζίδης έχουν μικρή ή καμιά επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα αυτών των φαρμάκων. Το συνδυασμένο δισκίο είναι βιολογικά ισοδύναμο με την ταυτόχρονη χορήγηση των ξεχωριστών ουσιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων : Sodium bicarbonate, Lactose monohydrate, Iron oxide (yellow) E172, CI 77492, Starch maize, Starch maize pregelatinized, magnesium stearate

6.2 Ασυμβατότητες: Δεν αναφέρονται

6.3 Διάρκεια ζωής : 36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:

Να αποθηκεύεται σε ξηρό και δροσερό μέρος μακριά από το ηλιακό φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το BUMEFITYL (enalapril maleate 20 mg / hydrochlorothiazide 12,5 mg MSD) διατίθεται σε κουτιά των 10 δισκίων σε aluminium foils. Το κάθε δισκίο είναι κίτρινο στρογγυλό και περιέχει 20 mg enalapril maleate MSD και 12,5 mg hydrochlorothiazide MSD.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού : Δεν απαιτούνται

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Υπεύθυνος αδείας κυκλοφορίας : ΦΑΡΑΝ ΑΒΕΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗ – ΕΜΠΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ,
Αχαΐας & Τροιζηνίας, Νέα Κηφισιά
Τηλ. 210 6269200

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

48528 / 14-10-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

8-6-93 / 14-10-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

4-1-2005