

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pentatec®

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ

Κάθε δισκίο περιέχει 50mg καπτοπρίλη και 25mg υδροχλωροθειαζίδη.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Η δοσολογία αυτού του σταθερού συνδυασμού ενδείκνυται για ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με μονοθεραπεία με καπτοπρίλη ή μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη.

#### 4.2. Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Το Pentatec® μπορεί να χορηγείται σε μία ή δύο διαιρεμένες δόσεις ημερησίως με ή χωρίς τροφή στους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται ικανοποιητικά με μονοθεραπεία με καπτοπρίλη ή μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη.

Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100mg καπτοπρίλη/30mg υδροχλωροθειαζίδη. Εάν δεν επιτυγχάνεται ικανοποιητική μείωση της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να προστίθεται συμπληρωματική αντιϋπερτασική φαρμακευτική αγωγή (βλ. παρ. 4.5).

**Ενήλικες:** η χορήγηση του σταθερού συνδυασμού καπτοπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης συνιστάται συνήθως μετά την ρύθμιση των δόσεων με τα μεμονωμένα συστατικά. Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 50/25mg μία φορά την ημέρα το πρωί. Όταν είναι κλινικώς αποδεκτό, μπορεί να εξετάζεται μία άμεση αλλαγή από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό. Η περιεκτικότητα 50/25mg προορίζεται να χρησιμοποιείται μία φορά την ημέρα, εφόσον τα δύο δισκία θα μπορούσαν να έχουν σαν αποτέλεσμα μία μη κατάλληλα υψηλή δόση υδροχλωροθειαζίδης (50mg την ημέρα).

**Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας:** κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 80ml/min: Η αρχική δόση είναι συνήθως 25/12,5mg μία φορά την ημέρα, το πρωί. Ο συνδυασμός καπτοπρίλης/υδροχλωροθειαζίδης αντενδείκνυται για τους ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min).

**Ειδικοί ασθενείς:** σε ασθενείς με μειωμένο άλας/όγκο, σε ηλικιωμένους και διαβητικούς ασθενείς, η συνήθης δόση έναρξης είναι 25/12,5mg μία φορά την ημέρα.

**Παιδιά:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Pentatec® στα παιδιά δεν έχει αξιολογηθεί.

#### 4.3. Αντενδείξεις

- Ιστορικό υπερευαισθησίας στην καπτοπρίλη, σε κάποιο από τα έκδοχα ή σε κάποιο άλλο αναστολέα ΜΕΑ.
- Ιστορικό υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη ή άλλα σουλφοναμιδικά παράγωγα.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος, συνδυασμένου με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ.
- Κληρονομικό/ιδιοπαθές αγγειονευρωτικό οίδημα.
- Σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min).
- Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλέπε παρ. 4.6.).
- Γαλουχία (βλέπε παρ. 4.6.).

#### 4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση ΚΑΠΤΟΠΡΙΛΗ

**Υπόταση:** σπάνια παρουσιάζεται υπόταση σε μη επιπεπλεγμένους υπερτασικούς ασθενείς. Συμπτωματική υπόταση είναι πιο πιθανόν να συμβεί σε υπερτασικούς ασθενείς που έχουν υποστεί μείωση όγκου ή/και νατρίου λόγω εντατικής αγωγής με διουρητικά, απαγόρευσης της χρήσης άλατος στη διατροφή τους, διάρροιας, έμετου ή αιμοκάθαρσης. Η μείωση όγκου ή/και νατρίου πρέπει να διορθωθεί πριν τη χορήγηση ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενώ πρέπει να εξετάζεται η έναρξη της αγωγής με χαμηλότερη δόση.

Όπως συμβαίνει και με όλους τους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιαγγειακή ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου. Εάν αναπτυχθεί υπόταση ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, αποκατάσταση του όγκου με ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού μπορεί να απαιτείται.

**Νεφραγγειακή υπέρταση:** υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση με αναστολέα ΜΕΑ ασθενών με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή στένωση της αρτηρίας του μόνου λειτουργούντος νεφρού. Απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να συμβεί με ελαφρές μόνο μεταβολές της κρεατινίνης ορού. Στους ασθενείς αυτούς, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά υπό στενή ιατρική επίβλεψη με χαμηλές δόσεις, προσεκτική τιτλοποίηση και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

**Αγγειοοίδημα:** αγγειοοίδημα των άκρων, του προσώπου, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής. Όμως, σε σπάνιες περιπτώσεις, σοβαρό αγγειοοίδημα μπορεί να αναπτυχθεί μετά από μακροχρόνια χορήγηση ενός αναστολέα ΜΕΑ. Στις περιπτώσεις αυτές, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Το αγγειοοίδημα της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα μπορεί να είναι μοιραίο. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να ξεκινήσει επείγουσα αγωγή. Ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλευτεί και να παρακολουθείται για τουλάχιστον 12 έως 24 ώρες και να μην εξέλθει του νοσοκομείου μέχρι την πλήρη λύση των συμπτωμάτων.

**Βήχας:** ο βήχας έχει αναφερθεί με τη χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και σταματά μετά την διακοπή της αγωγής.

**Ηπατική ανεπάρκεια:** οι αναστολείς ΜΕΑ έχουν συνδεθεί σπάνια με ένα σύνδρομο που ξεκινά με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (ορισμένες φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός του συνδρόμου αυτού δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ, οι οποίοι αναπτύσσουν ίκτερο ή εμφανίζουν αξιοσημείωτες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, πρέπει να διακόπτουν την αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ και να λαμβάνουν την αντίστοιχη ιατρική μέριμνα.

**Υπερκαλιαιμία:** αυξήσεις του καλίου ορού έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης και της καπτοπρίλης. Στους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνονται αυτοί με νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, ή αυτοί που λαμβάνουν συνοδό αγωγή με διουρητικά που κατακρατούν κάλιο, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή αυτοί οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που συνδέονται με αυξήσεις του καλίου ορού (π.χ. ηπαρίνη). Αν ταυτόχρονη χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων θεωρείται κατάλληλη, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των τιμών του καλίου ορού.

**Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας/Αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια / Καρδιογενής καταπληξία:** οι αναστολείς ΜΕΑ θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας καθώς επίσης και στο επίπεδο της βαλβίδας και να αποφεύγονται σε περιπτώσεις καρδιογενούς καταπληξίας με αιμοδυναμικά σημαντική απόφραξη.

**Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία:** ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτταροπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης και της καπτοπρίλης. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή δίχως άλλους παράγοντες που δύνανται να δημιουργήσουν επιπλοκές, σπάνια συμβαίνει ουδετεροπενία. Η καπτοπρίλη θα πρέπει να χορηγείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου,

ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαΐναμίδη, ή κάποιο συνδυασμό των παραγόντων αυτών, ιδιαίτερα επί προϋπάρχουσας νεφρικής δυσλειτουργίας. Ορισμένοι από τους ασθενείς αυτούς ανέπτυξαν σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίες δεν ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση εντατικής αντιβιοτικής αγωγής.

Σε περίπτωση χορήγησης της καπτοπρίλης στους ασθενείς αυτούς, συνιστάται η διενέργεια μέτρησης του αριθμού και του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος πριν την έναρξη της αγωγής, ανά 2 εβδομάδες κατά τους πρώτους 3 μήνες της αγωγής με καπτοπρίλη και στη συνέχεια περιοδικά. Κατά τη διάρκεια της αγωγής, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να αναφέρουν οποιοδήποτε σημείο λοίμωξης παρατηρήσουν (π.χ. πονόλαιμο, πυρετό) και στη συνέχεια να διενεργηθεί μέτρηση του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων. Η καπτοπρίλη και οι άλλες συνοδές αγωγές (βλ. παρ. 4.5) πρέπει να διακόπτονται σε περίπτωση ανίχνευσης ή υποψίας ουδετεροπενίας (αριθμός ουδετερόφιλων μικρότερος από 1000/mm<sup>3</sup>). Στους περισσότερους ασθενείς ο αριθμός των ουδετερόφιλων επανέρχεται γρήγορα στις φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της αγωγής με την καπτοπρίλη.

**Πρωτεϊνουρία:** πρωτεϊνουρία μπορεί να συμβεί, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπάρχουσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή με σχετικά υψηλές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ. Ποσότητα ολικών πρωτεϊνών ούρων μεγαλύτερη από 1g ανά ημέρα, έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό περίπου 0,7% των ασθενών που λαμβάνουν καπτοπρίλη. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν ενδείξεις πρώτερης νεφρικής νόσου ή είχαν λάβει σχετικά υψηλές δόσεις καπτοπρίλης (άνω των 150mg/ημέρα), ή και τα δύο. Νεφρωσικό σύνδρομο συνέβη περίπου στο ένα πέμπτο των πρωτεϊνουρικών ασθενών. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία υποχώρησε ή εξαφανίστηκε μέσα σε 6 μήνες, ανεξάρτητα από τη συνέχιση ή όχι της αγωγής με καπτοπρίλη. Σπάνια σημειώθηκε μεταβολή των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας, όπως η BUN και η κρεατινίνη, σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία. Ασθενείς με προηγούμενη νεφρική νόσο πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση των πρωτεϊνών στα ούρα (στα πρώτα πρωινά ούρα) πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια περιοδικά.

**Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση:** σπάνια έχουν αναφερθεί παρατεταμένες, απειλητικές για τη ζωή, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ και υποβάλλονται σε αγωγή απευαισθητοποίησης με ιό υμενόπτερον. Στους ίδιους ασθενείς, οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν με την προσωρινή διακοπή του αναστολέα ΜΕΑ, επανεμφανίστηκαν όμως επί ακούσιας επαναπρόκλησης. Ως εκ τούτου, πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ, οι οποίοι υποβάλλονται σε διαδικασίες απευαισθητοποίησης.

**Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αιμοκάθαρση υψηλής ροής/έκθεση σε αφαίρεση λιποπρωτεΐνης με μεμβράνη:** έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με υψηλής ροής μεμβράνες διάλυσης ή που υφίστανται αφαίρεση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης με απορρόφηση με θειική δεξτράνη. Στους ασθενείς αυτούς, πρέπει να χρησιμοποιείται ένας διαφορετικός τύπος μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή να χορηγείται διαφορετική κατηγορία φαρμάκων.

**Χειρουργική/Αναισθησία:** υπόταση μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή κατά την αγωγή με αναισθητικούς παράγοντες, οι οποίοι είναι γνωστό ότι ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση. Σε περίπτωση εμφάνισης υπότασης, αυτή μπορεί να διορθωθεί με διαστολή του όγκου.

**Διαβητικοί ασθενείς:** τα επίπεδα γλυκόζης πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε διαβητικούς ασθενείς που έχουν αντιμετωπιστεί προηγουμένως με ένα από του στόματος αντιδιαβητικό φάρμακο ή με ινσουλίνη, κυρίως κατά τον πρώτο μήνα της θεραπευτικής αγωγής με έναν αναστολέα ΜΕΑ.

Όπως και με άλλους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης το Pentatec® είναι εμφανώς λιγότερο αποτελεσματικό στο να ελαττώνει την αρτηριακή πίεση στο μαύρο πληθυσμό από ότι στους μη μαύρους, πιθανότατα λόγω υψηλότερας επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον μαύρο υπερτασικό πληθυσμό.

## **ΥΔΡΟΧΛΩΡΟΘΕΙΑΖΙΔΗ**

**Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας:** σε ασθενείς με νεφρική νόσο, οι θειαζίδες μπορεί να επιταχύνουν την αζωθαιμία. Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, μπορεί να αναπτυχθούν αθροιστικές δράσεις του φαρμάκου. Εάν γίνει εμφανής προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, με ένδειξη αύξηση μη πρωτεϊνικού αζώτου, θα πρέπει να γίνει προσεκτική επανεξέταση της θεραπείας, εξετάζοντας την περίπτωση διακοπής της διουρητικής θεραπείας (βλ. παρ. 4.3.).

**Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας:** οι θειαζίδες θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, εφόσον μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκαλέσουν ηπατικό κώμα (βλ. παρ. 4.3).

**Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις:** θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να μειώσει την ανοχή στη γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να απαιτούνται προσαρμογές στη δόσολογία της ινσουλίνης ή των υπογλυκαιμικών παραγόντων που λαμβάνονται από το στόμα. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να γίνει έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες. Αυξήσεις στα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά.

Μπορεί να εκδηλωθεί υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδες.

**Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών:** όπως και για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού.

Οι θειαζίδες, περιλαμβανομένης και της υδροχλωροθειαζιδης, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στο ισοζύγιο των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαση και υποχλωραιμική αλκάλωση). Προειδοποιητικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών είναι η ξηρότητα στόματος, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η υπνηλία, η ανησυχία, οι μυϊκοί πόνοι ή οι κράμπες, η μυϊκή κόπωση, η υπόταση, η ολιγουρία, η ταχυκαρδία και γαστρεντερικές ενοχλήσεις όπως η ναυτία ή ο έμετος.

Αν και η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία, εντούτοις ταυτόχρονη θεραπεία με καπτοπρίλη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα μη επαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ACTH (βλ.παρ.4.5).

Υπονατρίαση μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με οίδημα σε θερμά κλίματα. Το έλλειμμα χλωρίου είναι γενικά ήπιο και συνήθως δεν απαιτεί θεραπεία.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων και να προκαλέσουν μια περιοδική και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού, με απουσία των γνωστών διαταραχών μεταβολισμού του ασβεστίου. Αξιοσημείωτη υπερασβεστιαίμια μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδών θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την πραγματοποίηση των εξετάσεων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς αδένου.

Έχει αποδειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου μέσω των ούρων, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησισαιμία.

**Δοκιμασία anti-doping:** η υδροχλωροθειαζιδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε μια δοκιμασία anti-doping.

**Διάφορα:** αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορούν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος.

Έχει αναφερθεί παρόξυνση ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθηματώδη λύκου.

## **ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΚΑΠΤΟΠΡΙΛΗΣ / ΥΔΡΟΧΛΩΡΟΘΕΙΑΖΙΔΗΣ**

**Κύηση:** το Pentatec® δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παρ. 4.6). Εάν η θεραπευτική αγωγή διακοπεί λόγω κύησης, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να αποφασίσει εάν θα πρέπει να συνεχισθεί η θεραπευτική αγωγή για την υπέρταση.

**Κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας:** ο συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ με θειαζιδικό διουρητικό δεν αποκλείει την εμφάνιση υποκαλιαιμίας. Πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση της καλιαιμίας.

**Συνδυασμός με λίθιο:** το Pentatec® δεν συνιστάται σε συνδυασμό με λίθιο, λόγω της δυνατότητας τοξικότητας από λίθιο (βλ. παρ. 4.5).

**Λακτόζη:** το Pentatec® περιέχει λακτόζη, ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις συγγενούς γαλακτοζαιμίας, δυσσαπορρόφησης της γλυκόζης και της γαλακτόζης ή επί παρουσίας συνδρόμων ανεπάρκειας της λακτάσης (σπάνιες ασθένειες μεταβολισμού).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με Άλλα Φάρμακα και Άλλες Μορφές Αλληλεπίδρασης ΚΑΠΤΟΠΡΙΛΗ**

**Καλιοπροστατευτικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου:** οι αναστολείς ΜΕΑ μετριάζουν την αποβολή του καλίου μέσω των ούρων. Τα καλιοπροστατευτικά διουρητικά (όπως σπιρονολακτόνη τριαμερένη ή αμιλοριδίη), τα συμπληρώματα καλίου, ή τα υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες τιμές καλίου ορού. Εάν ενδείκνυται ταυτόχρονη χρήση λόγω εμφανούς υποκαλιαιμίας θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλ. παρ. 4.4).

**Διουρητικά** (θειαζιδικά τύπου ή αγκύλης διουρητικά): η προγενέστερη αγωγή με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του όγκου και κίνδυνο υπότασης κατά την έναρξη της αγωγής με την καπτοπρίλη (βλ. παρ. 4.4). Τα υποτασικά φαινόμενα μπορεί να μειωθούν με διακοπή του διουρητικού, με αύξηση του όγκου ή του λαμβανομένου άλατος ή με την έναρξή της θεραπείας με χαμηλότερη δόση καπτοπρίλης. Ωστόσο, δεν έχουν βρεθεί κλινικώς σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε ειδικές μελέτες με υδροχλωροθειαζιδίδη ή φουροσεμίδη.

**Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:** η καπτοπρίλη έχει συγχορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους συνήθως χορηγούμενους αντιυπερτασικούς παράγοντες (π.χ. βήτα-αποκλειστές και μακράς δράσης αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου). Η ταυτόχρονη χορήγηση των παραγόντων αυτών μπορεί να αυξήσει την υποτασική δράση της καπτοπρίλης. Η αγωγή με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρώδη, ή άλλα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

**Θεραπευτικές αγωγές οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου:** η καπτοπρίλη μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (σε καρδιολογικές δόσεις), θρομβωλυτικά, βήτα-αποκλειστές και ή νιτρώδη σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου.

**Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/αντιψυχωτικά:** οι αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να ενισχύσουν τις υποτασικές δράσεις ορισμένων τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωτικών φαρμάκων (βλ. παρ. 4.4). Μπορεί να εμφανισθεί ορθοστατική υπόταση.

**Αλλοπουρινόλη, προκαΐναμίδη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες:** η ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία ειδικά όταν αυτοί χρησιμοποιούνται σε υψηλότερες από τις συνήθως συνιστώμενες δόσεις.

**Συμπαθητικομιμητικά:** μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές δράσεις των αναστολέων ΜΕΑ. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

**Αντιδιαβητικά:** φαρμακολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης και της καπτοπρίλης, μπορούν να ενισχύσουν τις δράσεις στην ελάττωση της γλυκόζης στο αίμα, της ινσουλίνης και των από του στόματος αντιδιαβητικών παραγόντων, όπως η σουλφονουλουρία σε διαβητικούς.

Εάν εμφανισθεί αυτή η πολύ σπάνια αλληλεπίδραση, μπορεί να είναι αναγκαία η ελάττωση της δοσολογίας των αντιδιαβητικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης αγωγής με αναστολείς ΜΕΑ.

#### **ΥΔΡΟΧΛΩΡΟΘΕΙΑΖΙΔΗ**

**Αμφοτερικίνη Β (παρεντερική), καρβеноξολίνη, κορτικοστεροειδή, κορτικοτροπίνη (ACTH) ή διεγερτικά υπακτικά:** η υδροχλωροθειαζιδίδη μπορεί να επιδεινώσει την διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών ειδικά την υποκαλιαιμία.

**Άλατα ασβεστίου:** μπορεί να εμφανισθούν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό, λόγω μειωμένης απέκκρισης, όταν χορηγούνται μαζί με θειαζιδικά διουρητικά.

**Καρδιακές γλυκοσίδες:** αυξημένη πιθανότητα τοξικού δακτυλιδισμού σχετιζόμενη με την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τις θειαζίδες.

**Ρητίνη, χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη:** μπορεί να επιβραδύνουν ή να ελαττώσουν την απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης.

Τα σουλφοναμιδικά διουρητικά θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον μια ώρα πριν ή τέσσερις έως έξι ώρες μετά από αυτά τα φάρμακα.

**Μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά** (π.χ. χλωριούχο τουβοκουραρίνη): οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να ενισχυθούν από την υδροχλωροθειαζίδη.

**Φάρμακα που συνδέονται με torsades de pointes:** επειδή υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Pentatec® συγχորηγείται με φάρμακα που συνδέονται με torsades de pointes, π.χ. μερικά αντιαρρυθμικά, μερικά αντιψυχωτικά και άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι εισάγουν torsades de pointes.

## **ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΚΑΠΤΟΠΡΙΛΗΣ / ΥΔΡΟΧΛΩΡΟΘΕΙΑΖΙΔΗΣ**

**Λίθιο:** έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητας κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης λιθίου με αναστολείς ΜΕΑ. Ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης τοξικότητας λιθίου και να επαυξήσει την ήδη αυξημένη συχνότητα εμφάνισης τοξικότητας λιθίου με αναστολείς ΜΕΑ. Ως εκ τούτου δεν συνιστάται ο συνδυασμός καπτοπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης μαζί με λίθιο και πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό, εάν ο συνδυασμός αυτός είναι απαραίτητος.

**Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:** έχει περιγραφεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και οι αναστολείς ΜΕΑ ασκούν μια αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου στον ορό, όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι δράσεις γενικά είναι αναστρέψιμες. Σπάνια οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανισθεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, όπως είναι οι ηλικιωμένοι ή οι αφυδατωμένοι. Χρόνια χορήγηση των ΜΣΑΦ μπορεί να ελαττώσει την αντιυπερτασική δράση ενός αναστολέα ΜΕΑ. Η χορήγηση των ΜΣΑΦ μπορεί να ελαττώσει τις διουρητικές, νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις των θειαζιδικών διουρητικών.

## **Κλινική Χημεία**

Η καπτοπρίλη μπορεί να προκαλέσει μια ψευδώς θετική δοκιμασία για την ακετόνη στα ούρα. Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει διαγνωστική παρεμβολή στη δοκιμασία για βεντιρομίδη. Οι θειαζίδες μπορεί να ελαττώσουν τα επίπεδα του ιωδίου που συνδέεται με πρωτεΐνες στον ορό χωρίς ενδείξεις διαταραχών του θυρεοειδούς.

## **4.6. Κύηση και Γαλουχία**

**Κύηση:** Το Pentatec® δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Όταν προγραμματίζεται ή επιβεβαιώνεται κύηση, μια εναλλακτική θεραπευτική αγωγή πρέπει να εφαρμόζεται όσο το δυνατόν συντομότερα.

Ελεγχόμενες μελέτες με αναστολείς ΜΕΑ δεν έχουν γίνει σε ανθρώπους, αλλά περιορισμένος αριθμός περιπτώσεων εκθέσεων κατά το πρώτο τρίμηνο δεν έδειξε παραμορφώσεις.

Το Pentatec® αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης. Παρατεταμένη έκθεση καπτοπρίλης κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί τοξικότητα στα έμβρυα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ανεπαρκής ποσότητα αμνιακού υγρού, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και στα νεογνίδια (νεογνική νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παρ. 5.3).

Η υδροχλωροθειαζίδη, σε περίπτωση παρατεταμένης έκθεσης κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, μπορεί να προκαλέσει έμβryo-πλακουντική ισχαιμία και κίνδυνο εμφάνισης καθυστέρησης της ανάπτυξης. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπογλυκαιμίας και θρομβοκυτοπενίας στα νεογνίδια, σε περίπτωση έκθεσης κοντά στη χρονική αυτή περίοδο. Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να μειώσει τον όγκο πλάσματος, καθώς επίσης και την αιματική ροή μεταξύ της μήτρας και του πλακούντα.

Εάν γίνει έκθεση στο Pentatec® από το δεύτερο τρίμηνο κύησης συνιστάται έλεγχος με υπέρηχο της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

**Γαλουχία:** Το Pentatec® αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Και η καπτοπρίλη και η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Οι θειαζίδες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας από τις γαλουχούσες μητέρες έχουν συνδυασθεί με μια μείωση ή ακόμη και μια καταστολή της παραγωγής γάλακτος. Λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο βρέφος που θηλάζει και από τα δύο φάρμακα, θα πρέπει να λαμβάνεται μια απόφαση, εάν θα πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία που έχει η θεραπεία για τη μητέρα.

#### **4.7.Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης και Χειρισμού Μηχανών**

Όπως συμβαίνει και με τα άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών μπορεί να ελαττωθεί, κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής ή κατά τη ρύθμιση της δόσολογίας, και επίσης όταν χρησιμοποιείται μαζί με οινόπνευμα, αυτές οι δράσεις όμως εξαρτώνται από την ευαισθησία του κάθε ατόμου.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

##### **ΚΑΠΤΟΠΡΙΛΗ**

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με την αγωγή με την καπτοπρίλη ή/και τους αναστολείς ΜΕΑ περιλαμβάνουν:

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος: *Πολύ σπάνιες:* Ουδετεροπενία /ακοκκιοκυτταραιμία (βλ. παρ. 4.4), πανκυτταροπενία ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παρ. 4.4), αναιμία (περιλαμβανομένης της απλαστικής και της αιμολυτικής αναιμίας), θρομβοκυτταροπενία, λεμφαδενοπάθεια, ηωσινοφιλία, αυτοάνοσοι νόσοι και/ή θετικοί τίτλοι ANA).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής: *Σπάνιες:* Ανορεξία. *Πολύ σπάνιες:* Υπερκαλιαιμία, υπογλυκαιμία (βλ. παρ. 4.4).

Ψυχιατρικές διαταραχές: *Συχνές:* Διαταραχές του ύπνου. *Πολύ σπάνιες:* Σύγχυση, κατάθλιψη.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: *Συχνές:* Αλλοίωση γεύσης, ζάλη. *Σπάνιες:* Νυσταγμός, κεφαλαλγία και παραισθησίες. *Πολύ σπάνιες:* Αγγειοεγκεφαλικά επεισόδια, περιλαμβανομένων του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του συγκοπτικού επεισοδίου.

Διαταραχές των οφθαλμών: *Πολύ σπάνιες:* Θαμπή όραση.

Καρδιακές διαταραχές: *Όχι συχνές:* Ταχυκαρδία ή ταχυαρρυθμία, στηθάγχη, αίσθημα παλμών. *Πολύ σπάνιες:* Καρδιακή προσβολή, καρδιογενής καταπληξία.

Αγγειακές διαταραχές: *Όχι συχνές:* Υπόταση (βλ. παρ. 4.4), σύνδρομο Raynaud, ερύθημα, ωχρότητα.

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές: *Συχνές:* Ξηρός, ερεθιστικός μη παραγωγικός βήχας (βλ. παρ. 4.4) και δύσπνοια. *Πολύ σπάνιες:* Βρογχόσπασμος, ρινίτιδα, αλλεργική φατνίτιδα/ηωσινοφιλική πνευμονία.

Γαστρεντερικές διαταραχές: *Συχνές:* Ναυτία, έμετος, ερεθισμός του στομάχου, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία. *Σπάνιες:* Στοματίτιδα/αφθώδεις εξελκώσεις. *Πολύ σπάνιες:* Γλωσσίτιδα, έλκος του πεπτικού, παγκρεατίτιδα.

Ηπατοχολικές διαταραχές: *Πολύ σπάνιες:* Μειωμένη ηπατική λειτουργία και χολόσταση (περιλαμβανομένου του ίκτερου), ηπατίτιδα περιλαμβανομένης και νέκρωσης, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων και χολερυθρίνης.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: *Συχνές:* Κνησμός με ή χωρίς εξάνθημα, εξανθήματα και αλωπεκία. *Σπάνιες:* Αγγειοοίδημα (βλ. παρ. 4.4). *Πολύ σπάνιες:* Κνίδωση, σύνδρομο Stevens Johnson, πολύμορφο ερύθημα, φωτοευαισθησία, ερυθροδερμία, πεμφιγοειδείς αντιδράσεις, αποφολιδωτική δερματίτιδα.

Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών και των οστών: *Πολύ σπάνιες:* Μυαλγία, αρθραλγία.

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος: *Συχνές:* Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένης και νεφρικής ανεπάρκειας, πολυουρία, oligουρία, αυξημένη συχνότητα ούρησης. *Πολύ σπάνιες:* Νεφρωσικό σύνδρομο.

Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών: Πολύ σπάνιες: Ανικανότητα, γυναιοκομαστία.  
Γενικές διαταραχές: Σπάνιες: Πόνος στο στήθος, αίσθημα κόπωσης, αδιαθεσία. Πολύ σπάνιες: Πυρετός.

Εξετάσεις: Πολύ σπάνιες: Πρωτεϊνουρία, ηωσινοφιλία, αύξηση των τιμών καλίου ορού, μείωση των τιμών νατρίου ορού, αύξηση της BUN, της κρεατινίνης ορού και της χολερυθρίνης ορού, μειώσεις της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, των λευκών αιμοσφαιρίων, των θρομβοκυττάρων, θετικός τίτλος ANA, αυξημένη ESR.

## **ΥΔΡΟΧΛΩΡΟΘΕΙΑΖΙΔΗ**

Μολύνσεις και λοιμώξεις: Σιαλαδενίτιδα.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος: Λευκοπενία, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτοπενία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, καταστολή του μυελού των οστών.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Ανορεξία, υπεργλυκαιμία, γλυκοζουρία, υπερουριχαιμία, διαταραχή ηλεκτρολυτών (περιλαμβανομένης της υπονατριάμιας και της υποκαλιαιμίας), αυξήσεις χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων.

Ψυχιατρικές διαταραχές: Ανησυχία, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Απώλεια όρεξης, παραισθησία, αίσθημα κενής κεφαλής.

Διαταραχές των οφθαλμών: Ξανθοψία, παροδικό θάμβος όρασης.

Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου: Ήλιγγος.

Καρδιακές διαταραχές: Ορθοστατική υπόταση, καρδιακή αρρυθμία.

Αγγειακές διαταραχές: Νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα).

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές: Αναπνευστική δυσφορία (περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος).

Γαστρεντερικές διαταραχές: Γαστρικός ερεθισμός, διάρροια, δυσκοιλιότητα, παγκρεατίτιδα.

Ηπατοχολικές διαταραχές: Ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, αντιδράσεις όμοιες με δερματικό ερυθματώδη λύκο, επανεργοποίηση του δερματικού ερυθματώδη λύκου, κνίδωση, αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Μυοσκελετικές διαταραχές, διαταραχές των συνδετικών ιστών και των ιστών: Μυϊκός σπασμός.

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος: Νεφρική δυσλειτουργία, διάμεσος νεφρίτης.

Γενικές διαταραχές: Πυρετός, αδυναμία.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας είναι: αυξημένη διούρηση, διαταραχές ηλεκτρολυτών, σοβαρή υπόταση, έκπτωση του επιπέδου της συνείδησης (περιλαμβανομένης της καταπληξίας) σπασμοί, πάρεση, καρδιακή αρρυθμία, βραδυκαρδία, νεφρική ανεπάρκεια. Σε περίπτωση που η πρόσληψη του φαρμάκου είναι πρόσφατη, πρέπει να εφαρμοστούν μέτρα περιορισμού της απορρόφησης (π.χ. πλύση στομάχου, χορήγηση απορροφητικών ουσιών και θειικού νατρίου εντός 30 λεπτών μετά την πρόσληψη) και επιτάχυνση της αποβολής του φαρμάκου.

Αν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε οριζόντια θέση και να χορηγηθούν ταχέως χλωριούχο νάτριο και υγρά προς συμπλήρωση του ενδοαγγειακού όγκου. Είναι δυνατόν να εξετασθεί η αγωγή με αγγειοτασίνη-II. Η βραδυκαρδία ή οι εκτεταμένες αντιδράσεις από το παρασυμπαθητικό πρέπει να αντιμετωπιστούν με χορήγηση ατροπίνης. Στην περίπτωση αυτή μπορεί να εξετασθεί η χρήση βηματοδότη. Είναι σημαντική η σταθερή παρακολούθηση του ισοζυγίου του ύδατος και των ηλεκτρολυτών καθώς επίσης της οξεοβασικής ισορροπίας και της γλυκόζης του αίματος. Σε περίπτωση υποκαλιαιμίας, η αποκατάσταση καλίου είναι απαραίτητη.

Η καπτοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση. Η ποσότητα της υδροχλωροθειαζίδης που απομακρύνεται με αιμοκάθαρση δεν έχει αξιολογηθεί.



## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολείς ΜΕΑ (Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτασίνης), συνδυασμοί, ATC κωδικός: CO9BA01.

Το Pentatec® είναι συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, της καπτοπρίλης, με ένα αντιυπερτασικό διουρητικό, της υδροχλωροθειαζίδης. Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων έχει μια αθροιστική αντιυπερτασική δράση, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση κατά ένα μεγαλύτερο βαθμό από ότι τα μεμονωμένα συστατικά.

Η καπτοπρίλη είναι ένας αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ), δηλαδή αναστέλλει το ΜΕΑ, το ένζυμο που συμμετέχει στη μετατροπή της αγγειοτασίνης I σε αγγειοτασίνη II, ένα αγγειοσυσταλτικό παράγοντα ο οποίος επίσης διεγείρει την έκκριση της αλδοστερόνης από το φλοιό των επινεφριδίων.

Αυτή η αναστολή οδηγεί σε:

- μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης,
- αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα, εφόσον η αλδοστερόνη δεν ασκεί πλέον αρνητική ανατροφοδότηση
- μείωση της ολικής περιφερικής αντίστασης (με μια επιλεκτική δράση στους μύς και τους νεφρούς) η οποία δεν συνοδεύεται από κατακράτηση νερού ή νατρίου ή αντανακλαστική ταχυκαρδία κατά την διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Η καπτοπρίλη επίσης έχει αντιυπερτασική δράση σε ασθενείς με χαμηλές ή φυσιολογικές συγκεντρώσεις ρενίνης.

Η καπτοπρίλη είναι αποτελεσματική σε όλα τα στάδια υπέρτασης, ήπια, ενδιάμεση ή σοβαρή. Παρατηρείται μια μείωση στην ύπτια και ορθοστατική συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση.

Μετά από μια δόση, η αντιυπερτασική δράση είναι εμφανής μετά από 15 λεπτά από τη χορήγηση της δόσης και η μέγιστη δόση επιτυγχάνεται μεταξύ 1 και 1,5 ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου. Η διάρκεια της δράσης εξαρτάται από τη δόση και ποικίλλει από 6 μέχρι 12 ώρες.

Η αρτηριακή πίεση ομαλοποιείται (ύπτια διαστολική αρτηριακή πίεση < 90mmHg) μετά από δύο εβδομάδες μέχρι ένα μήνα αγωγής και το φάρμακο διατηρεί την αποτελεσματικότητά του καθόλη τη διάρκεια της αγωγής. Επίσης, οι ασθενείς θεωρούνται ότι ανταποκρίνονται, εάν η ύπτια διαστολική αρτηριακή πίεση μειώνεται κατά 10% ή περισσότερο από την αρχική αρτηριακή πίεση.

Απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (rebound hypertension) δεν παρατηρείται όταν διακόπτεται η αγωγή.

Η αγωγή της υπέρτασης με την καπτοπρίλη οδηγεί σε μια αύξηση της αρτηριακής συμμόρφωσης, σε μια αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής, χωρίς σημαντική μείωση στο ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και σε μείωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό το οποίο δρα αναστέλλοντας την επαναπορρόφηση του νατρίου στο φλοιώδες τμήμα των νεφρικών σωληναρίων. Αυξάνει την έκκριση νατρίου και χλωρίου στα ούρα και σε μικρότερη έκταση, την έκκριση του καλίου και του μαγνησίου, αυξάνοντας έτσι την παραγωγή των ούρων με αποτέλεσμα την αντιυπερτασική δράση.

Ο χρόνος για την εκδήλωση της διουρητικής δράσης είναι περίπου 2 ώρες. Η διουρητική δράση πλησιάζει στο μέγιστο μετά από 4 ώρες και παραμένει για 6 μέχρι 12 ώρες. Πάνω από κάποια δόση, τα θειαζιδικά διουρητικά φθάνουν σε σταθερότητα όσον αφορά την θεραπευτική δράση, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Εάν η αγωγή δεν είναι αποτελεσματική, η αύξηση της δόσης πάνω από τη συνιστώμενη, δεν έχει κάποιο χρήσιμο αποτέλεσμα και συνήθως αυξάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση καπτοπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης σε κλινικές μελέτες οδήγησε σε μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης, από ότι εάν χορηγούνταν και τα δύο συστατικά μεμονωμένα.

Η χορήγηση της καπτοπρίλης αναστέλλει το σύστημα ρενίνης, αγγειοτασίνης, αλδοστερόνης και τείνει να ελαττώνει την απώλεια καλίου που προκαλείται από την υδροχλωροθειαζίδη.

Συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ με θειαζιδικό διουρητικό προκαλεί μια συνεργική δράση και

επίσης μειώνει τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας που προκαλείται από τα διουρητικά, όταν χορηγούνται μόνα τους.

## **5.2. Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες**

Η καπτοπρίλη απορροφάται γρήγορα μετά την από του στόματος χορήγηση και μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται περίπου μετά μια ώρα από τη χορήγηση. Η μέση ελάχιστη απορρόφηση είναι περίπου 75%. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 60-90 λεπτών. Η παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό ελαττώνει την απορρόφηση κατά περίπου 30-40%. Περίπου το 25-30% του κυκλοφορούντος φαρμάκου συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Ο φαινομενικός χρόνος αποβολής της αμετάβλητης καπτοπρίλης στο αίμα είναι περίπου 2 ώρες. Ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης αποβάλλεται στα ούρα εντός 24 ωρών. Ποσοστό 40-50% είναι αμετάβλητο φάρμακο και το υπόλοιπο είναι μη ενεργοί διθειούχοι μεταβολίτες (διθειούχος καπτοπρίλη και κυστεϊνοδιθειούχος καπτοπρίλη). Η μειωμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση του φαρμάκου.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η καπτοπρίλη δεν διέρχεται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε σημαντική έκταση.

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης κατά την από του στόματος χορήγηση είναι σχετικά γρήγορη. Η μέση διάρκεια ζωής στο πλάσμα σε ασθενείς με κενό στομάχι έχει αναφερθεί ότι είναι μεταξύ 5 έως 15 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδα αποβάλλεται γρήγορα από τους νεφρούς και αποβάλλεται αμετάβλητη (> 95%) στα ούρα.

## **5.3 Προκλινικά Στοιχεία για την Ασφάλεια**

Μελέτες με πειραματόζωα που έγιναν κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης με καπτοπρίλη και/ή υδροχλωροθειαζίδα, δεν έδειξαν καμία τερατογόνο δράση, αλλά η καπτοπρίλη δημιούργησε εμβρυϊκή τοξικότητα σε μερικά είδη περιλαμβανομένης και της θνητότητας του εμβρύου κατά τη διάρκεια οψίμου κύησης, καθυστέρηση ανάπτυξης και θνητότητας των νεογνών αμέσως μετά τη γέννηση στους αρουραίους. Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κανένα άλλο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και καρκινογόνου δράσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος Εκδόχων**

Cellulose microcrystalline, starch maize pregelatinized, lactose anhydrous, stearic acid, magnesium stearate, orange yellow s sunset yellow (E110).

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν αναφέρονται.

### **6.3. Διάρκεια Ζωής**

48 μήνες.

### **6.4. Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ . Διατήρηση σε χώρο ξηρό.

### **6.5. Φύση και Συστατικά του Περιέκτη**

Κουτί των 20 δισκίων (2 blister των 10 δισκίων).

### **6.6. Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού:**

Καμία ειδική απαίτηση.

**7. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ: 210 6039326-9

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

43151/07/7-5-2008

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

7-5-2008 (ανανέωση)

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

11-12-2002