

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

S.P.C.

PROTAL COMPLEX **ENALAPRIL MALEATE & HYDROCHLOROTHIAZIDE**

1. **ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: PROTAL COMPLEX**
2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ:** Το PROTAL COMPLEX περιέχει : ENALAPRIL MALEATE 20 mg και HYDROCHLOROTHIAZIDE 12,5 mg ανά δισκίο.
3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ :** Δισκία.
4. **ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ :**
 - 4.1. **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Τα PROTAL COMPLEX ενδείκνυται για την θεραπεία της υπέρτασης όταν η μονοθεραπεία έχει αποτύχει και απαιτείται συνδυασμός θεραπείας.
 - 4.2. **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ:**
Το PROTAL COMPLEX διατίθεται σε δισκία για χορήγηση από το στόμα.

Το δοσολογικό σχήμα του PROTAL COMPLEX θα πρέπει να καθορίζεται κυρίως από την εμπειρία με enalapril maleate.

Το PROTAL COMPLEX (20/12.5) περιέχει 20 mg enalapril maleate και 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Υπέρταση

Στην υπέρταση η συνήθης δοσολογία είναι ένα δισκίο PROTAL COMPLEX χορηγούμενο μία φορά την ημέρα.

Εάν είναι ανάγκη, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε δύο δισκία PROTAL COMPLEX χορηγούμενα μία φορά την ημέρα.

Προηγούμενη διουρητική θεραπεία

Συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανιστεί μετά την αρχική δόση του PROTAL COMPLEX . 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 PROTAL COMPLEX .

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 30 ml/min ή λιγότερο (π.χ. μέτρια ή βαριά νεφρική ανεπάρκεια).

Σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μεγαλύτερες του 30 και μικρότερες του 80 ml/min το PROTAL COMPLEX 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 5 έως 10 mg.

4.3 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:

* Ανουρία

* Το PROTAL COMPLEX αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του φαρμάκου 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 «χρήση κατά την εγκυμοσύνη» και «θηλάζουσες μητέρες» στις ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ.

4.4 ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ:

Υπόταση και διαταραχή των ηλεκτρολυτών / υγρών

Όπως και με όλες τις αντιπερτασικές 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, υπονατριαιμία, υπογλωριαϊμική αλκάλωση, υπομαγνησιαιμία ή υποκαλιαϊμία, που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια παρεπιπτώσας 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 εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και εάν 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 επανέναρξη 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 δε δρουν αν οι τιμές κάθαρσης της κρεατινίνης είναι 30 ml/min ή λιγότερο (π.χ. μέτρια ή βαριά νεφρική ανεπάρκεια).

Το PROTAL COMPLEX δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min) έως ότου αποδειχτεί με την

τιτλοποίηση του κάθε συστατικού ότι η απαιτούμενη δόση υπάρχει μέσα σ' αυτό το 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 χορηγήθηκε μαζί με ένα διουρητικό. Αν αυτή η αύξηση εμφανιστεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με PROTAL COMPLEX 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 ή 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 βεβαρυμένη ηπατική λειτουργία ή προοδευτικά επιδεινούμενη ηπατική νόσο, επειδή ελαφρές μεταβολές στην ισορροπία των υγρών και των ηλεκτρολυτών μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση ηπατικού κόματος.

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 αναστείλει την παραγωγή αγγειοτασίνης II, απότοκο της αντιρροπιστικώς ελευθερούμενης ρενίνης.

Εάν εμφανιστεί υπόταση και θεωρηθεί ότι οφείλεται σ' αυτό το 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 τας ούρα. Οι θειαζίδες μπορεί να προκαλέσουν διαλείπουσα ή ελαφρά αύξηση του ασβεστίου στον ορό. Εκσεσημασμένη υπερασβεστιαϊμία 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 θεραπεύονταν με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένου του enalapril maleate. Σε 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.

Οίδημα της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, είναι πιθανό να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών. Σε αυτές τις περιπτώσεις διάλυμα επινεφρίνης 1:1000 (0.3 ml έως 0.5 ml) θα πρέπει να χορηγηθεί υποδορίως 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 ερυθρηματώδους λύκου έχει ανακοινωθεί με τη χορήγηση θειαζιδών.

4.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΟΥΣΙΕΣ.

Αθροιστικές ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν όταν το ENALAPRIL MALEATE χορηγείται συγχρόνως με άλλη αντιυπερτασική θεραπεία.

ΚΑΛΙΟ ΟΡΟΥ:

Η απώλεια καλίου που προκαλείται από τα θειαζιδικά διουρητικά συχνά εξασθενεί από την καλιοσυντηρητική ενέργεια του enalapril. Το κάλιο του ορού συνήθως παραμένει στα φυσιολογικά όρια. Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών παραγόντων ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ειδικά σε ασθενείς με βεβαρημένη νεφρική λειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του καλίου στον ορό.

ΛΙΘΙΟ:

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

4.5.1. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΑΛΛΑ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ:

Ο συνδυασμός του enalapril maleate με β-αδρενεργικούς αναστολείς, μεθυλντόπα ή ανταγωνιστές 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.

ΑΛΚΟΟΛΗ - ΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΑ – ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ:

Αυτές οι ουσίες μπορούν να επιφέρουν αύξηση του ποσοστού εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης.

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (Παράγοντες από του στόματος και ινσουλίνη):

Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμάκου.

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ – ACTH:

Μπορεί να επέλθει περαιτέρω μείωση των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα υποκαλσιαιμία.

ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΤΙΚΕΣ ΑΜΙΝΕΣ (π.χ. Αδρεναλίνη):

Υπάρχει πιθανότητα μείωσης της ανταπόκρισης στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες αλλά όχι τόσο σημαντική ώστε να απαγορεύεται η χρήση τους.

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ :

Σε μερικούς ασθενείς η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου μπορεί να μειώσει τη διουρητική, νατριουρητική και την αντιπερτασική ενέργεια των διουρητικών.

4.6. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΘΗΛΑΣΜΟ.

4.6.1. ΚΥΗΣΗ :

Δεν υπάρχουν καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες με το PROTAL COMPLEX. Δεν ενδείκνυται η συστηματική χορήγηση διουρητικών σε υγιείς κατά τα άλλα εγκύους γυναίκες και εκθέτει τη μητέρα και το έμβρυο 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 περιλαμβάνουν θειαζίδη στην εγκυμοσύνη ή όταν υποψιάζεται εγκυμοσύνη, απαιτείται μόνο αν τα πιθανά οφέλη από το φάρμακο υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το έμβryo. Αυτοί οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν εμβρυικό ή νεογνικό ίκτερο, θρομβοκυτοπένιο 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 έμβryo, 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.

4.6.2. ΘΗΛΑΣΜΟΣ : Δεν είναι γνωστό αν το Enalaprilat

εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο οι θειαζίδες εμφανίζονται στο μητρικό γάλα. Εάν η χρήση του φαρμάκου θεωρείται απαραίτητη, η ασθενής θα πρέπει να διακόψει τον θηλασμό.

- 4.7. **ΧΡΗΣΗ ΑΠΟ ΠΑΙΔΙΑ :** Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά.
- 4.8. **ΧΡΗΣΗ ΑΠΟ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ:**
Σε κλινικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα του ENALAPRIL MALEATE και της HYDROCHLOROTHIAZIDE, όταν χορηγήθηκαν ταυτόχρονα, ήταν παρόμοια τόσο στους ηλικιωμένους όσο και στους νεότερους υπερτασικούς ασθενείς.
- 4.9. **ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ :**
Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς, να αποφεύγουν την ανάληψη εργασιών που απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή μέχρι να βεβαιωθεί η αντοχή τους στο φάρμακο. Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζαλάδα ή κόπωση.
- 4.10. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ :** Το PROTAL COMPLEX είναι συνήθως καλά ανεκτό. Σε κλινικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι 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 δόσολογίας και σπάνια απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (1-2%) ήσαν μυϊκές κράμπες, ναυτία, εξασθένηση, ορθοστατικές επιδράσεις, περιλαμβανομένης της υπότασης, πονοκέφαλος, βήχας και ανικανότητα. Λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήσαν οι παρακάτω, αναφερόμενες κατά σύστημα:
ΑΠΟ ΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ:
Παροδική απώλεια συνειδήσεως, μη ορθοστατική υπόταση, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, θωρακικός πόνος.
ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ:
Διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα.
ΑΠΟ ΤΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ – ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ:
Αϋπνία, υπνηλία, παραισθησία, ίλιγγος, νευρική κόπωση.
ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ :
Δύσπνοια.
ΑΛΛΕΣ:
Μείωση του libido, εξάνθημα, ξηροστομία, ουρική αρθρίτιδα, υπεριδρώση, εμβοές των ωτών, κνησμός, αρθραλγίες.
ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ – ΑΓΓΕΙΟΝΕΥΡΩΤΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ:
Αναφέρθηκαν σπάνια, αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας και / ή του λάρυγγα. (ΒΛΕΠΕ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ)
ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ :
Κλινικά σημαντικές μεταβολές στις συνήθεις εργαστηριακές παραμέτρους σπάνια σχετίστηκαν με την χορήγηση του PROTAL

COMPLEX. Υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία και υποκαλιαίμια 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 την διακοπή του PROTAL COMPLEX. Έχει εμφανιστεί υπερκαλιαίμια. Έχουν αναφερθεί μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.

ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ :

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

ENALAPRIL MALEATE:

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

Ευρήματα από τις εργαστηριακές εξετάσεις :

Έχει εμφανιστεί υπονατριαιμία.

HYDROCHLOROTHIAZIDE:

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

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ, ΑΓΝΩΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες, όταν το PROTAL COMPLEX 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 PROTAL COMPLEX δεν έχει τεκμηριωθεί.

- 4.11. **ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ:** Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με PROTAL COMPLEX. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η θεραπεία με PROTAL COMPLEX πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να

παρακολουθείται επισταμένως. Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν την πρόκληση εμέτου και / 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 την 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 από τη λήψη 300 mg και 440 mg enalapril maleate, αντίστοιχα. Το Enalaprilat μπορεί να απομακρυνθεί από την συστηματική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση.

HYDROCHLOROTHIAZIDE:

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1.ΓΕΝΙΚΑ : Το PROTAL COMPLEX παρέχει αντιπερτασική και διουρητική δράση. Το enalapril maleate και η hydrochlorothiazide έχουν χρησιμοποιηθεί χωριστά και από κοινού για την θεραπεία της υπέρτασης. Οι αντιπερτασικές ενέργειες αυτών των δύο φαρμάκων είναι αθροιστικές και διαρκούν 24 ώρες τουλάχιστον. Το enalapril maleate, συστατικό του PROTAL COMPLEX έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την απώλεια καλίου που σχετίζεται με την υδροχλωροθειαζίδη. Το enalapril maleate και η υδροχλωροθειαζίδη έχουν παρόμοια δοσολογικά σχήματα. Έτσι το PROTAL COMPLEX προσφέρεται σαν κατάλληλο σκεύασμα για την ταυτόχρονη χορήγηση του enalapril maleate και της υδροχλωροθειαζίδης.

5.1.1. ENALAPRIL MALEATE.

Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης είναι μια πεπτιλιδική διπεπτιδάση που καταλύει την 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 η 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 ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, το enalapril είναι αποτελεσματικό ακόμη και σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλή ρενίνη.

5.1.2. *ENALAPRIL MALEATE – HYDROCHLOROTHIAZIDE.*

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

5.2. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ:

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 χορηγούμενου από το στόμα είναι περίπου 60%. Μετά την από του στόματος χορήγηση, το enalapril υδρολύεται γρήγορα και εκτεταμένα σε Enalaprilat, έναν ισχυρό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του Enalaprilat στον ορό εμφανίζονται 3 με 4 ώρες μετά την 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 αυτούσιο 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 την σύνδεση με το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης. Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σταθερές συγκεντρώσεις του Enalaprilat στον ορό επιτεύχθηκαν την τέταρτη ημέρα 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 στον γαστρεντερικό σωλήνα. Η έκταση της απορρόφησης και υδρόλυσης του enalapril είναι παρόμοια στις διάφορες δοσολογίες που συνιστώνται θεραπευτικά.

HYDROCHLOROTHIAZIDE.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται γρήγορα από τα νεφρά. Όταν τα επίπεδα στο πλάσμα παρακολουθούνται για τουλάχιστον 24 ώρες, έχει παρατηρηθεί ότι η ημίσεια ζωή κυμαίνεται μεταξύ 5,6 και 14,8 ωρών. Τουλάχιστον 61% της δοσολογίας της χορηγούμενης από το στόμα, αποβάλλεται

αναλλοίωτο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον φραγμό αίματος - εγκεφάλου.

ENALAPRIL MALEATE – HYDROCHLOROTHIAZIDE.

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

5.3. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ :

ENALAPRIL MALEATE.

Χορήγηση του enalapril maleate σε ασθενείς με υπέρταση, έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τόσο σε ύπτια 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 την από του στόματος λήψη μίας μόνο δόσης enalapril. Έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης συνήθως παρατηρείται σε μία ώρα, με το μέγιστο της μείωσης σε 4 έως 6 ώρες μετά την χορήγηση. Η διάρκεια δράσης είναι δοσοεξαρτώμενη. Ωστόσο στις συνιστώμενες δόσεις η αντιυπερτασική και η αιμοδυναμική δράση έχει αποδειχθεί ότι διατηρείται τουλάχιστον 24 ώρες.

Σε αιμοδυναμικές μελέτες σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, η μείωση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύτηκε με μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων με ελαφρά αύξηση της καρδιακής παροχής και μικρή ή καμιά μεταβολή της καρδιακής συχνότητας.

Μετά την 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 τον συνδυασμό enalapril maleate και υδροχλωροθειαζίδης ήταν μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρήθηκε εάν χορηγούνται τα συστατικά μεμονωμένα.

Επιπλέον, η αντιυπερτασική δράση του PROTAL COMPLEX διατηρείται για 24 ώρες τουλάχιστον.

5.4. ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ:

Οι μελέτες έδειξαν ότι το PROTAL COMPLEX στις συνιστώμενες δόσεις είναι ασφαλές και μη τοξικό για τον άνθρωπο. Οι δοκιμασίες χρόνιας τοξικότητας στους αρουραίους και τους πιθήκους δεν έδειξαν σημαντικά τοξικά ευρήματα. Ευρήματα εμβρυοτοξικότητας και τερατογένεσης, στους αρουραίους, δεν παρουσιάστηκαν.

