

## SAVOSAN<sup>R</sup>

(enalapril maleate & hydrochlorothiazide, MSD)

### ΔΙΣΚΙΑ

#### ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΜΕ ΑΛΛΑ ΥΠΟΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Δεν ενδείκνυται γενικά ευθύς εξ αρχής η χορήγηση σταθερών συνδυασμών αντιυπερτασικών φαρμάκων. Με βάση τις κλασικές ενδείξεις εφαρμογής αντιυπερτασικής αγωγής, χορηγούνται αρχικά είτε ένα από τα δύο φάρμακα είτε και τα δύο συγχρόνως σε ελεύθερο (οχι σταθερό) συνδυασμό. Είναι σκόπιμη η προσπάθεια εξατομικεύσεως της αναλογίας των φαρμάκων του ελευθέρου συνδυασμού, είτε αυτός εφαρμόστηκε εξ' αρχής, είτε μετά από αποτυχία της μονοθεραπείας. Για να βελτιωθεί η συμμόρφωση, ο ελεύθερος αντικαθίσταται, στη συνέχεια, από το σταθερό συνδυασμό με την πλησιέστερη αναλογία των δύο φαρμάκων.

Πρακτικά χορηγούνται αρχικά μέσες συνιστώμενες δόσεις αναστολέων είτε των α-αδρενεργικών είτε των β-αδρενεργικών υποδοχέων, είτε των διαύλων ασβεστίου, είτε του μετατρεπτικού ενζύμου, οι οποίες - εάν απαιτείται - αυξάνουν μέχρι των ανωτέρω συνιστωμένων ορίων. Επί μη επιτεύξεως ικανοποιητικού αποτελέσματος προστίθεται διουρητικό (θειαζίδη, χλωροθαλιδόνη, ινδαπαμίδη ή διουρητικό της αγκύλης, εάν υπάρχει επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας). Μπορεί επίσης να αρχίσει τη θεραπεία με διουρητικά και να προστεθεί μετά ένα από τα άλλα φάρμακα. Όταν επιτευχθεί ικανοποιητικό αποτέλεσμα αναζητείται ο σταθερός (έτοιμος) συνδυασμός, που προσεγγίζει προς τον προσδιορισθέντα με την ελεύθερη χωριστή χορήγηση των φαρμάκων. Σε περιπτώσεις θερμοκρασιακών μεταβολών κατά τους θερινούς μήνες, οπότε παρατηρείται αυξημένη απώλεια υγρών σώματος, είναι πιθανό να χρειασθεί τροποποίηση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του σταθερού συνδυασμού δηλ. προσωρινή επάνοδος στον ελεύθερο συνδυασμό ή μονοθεραπεία.

Το SAVOSAN (enalapril maleate & hydrochlorothiazide, MSD) είναι ένας συνδυασμός ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης(enalapril maleate ) και ενός διουρητικού (hydrochlorothiazide).

Το SAVOSAN είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό στη θεραπεία της υπέρτασης. Η αντιυπερτασική ενέργεια των δύο συστατικών είναι αθροιστική και διαρκεί τουλάχιστον 24 ώρες. Υψηλότερο ποσοστό ασθενών με υπέρταση ανταποκρίνεται ικανοποιητικά με το SAVOSAN παρά με τη χορήγηση του κάθε συστατικού ξεχωριστά.

### ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

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

## **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ**

Το SAVOSAN διατίθεται σε δισκία για χορήγηση από το στόμα.

Το δοσολογικό σχήμα του SAVOSAN θα πρέπει να καθορίζεται από την εμπειρία με κάθε ένα από τα συστατικά του. Το SAVOSAN 20/12.5 περιέχει 20 mg enalapril maleate και 12.5mg hydrochlorothiazide.

### **Υπέρταση**

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

### **Προηγούμενη διουρητική θεραπεία**

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

### **Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια**

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

Σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μεγαλύτερες των 30 και μικρότερες των 80ml/min, το SAVOSAN θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από τιτλοποίηση καθενός των συστατικών του. Η συνιστώμενη αρχική δόση enalapril maleate όταν χορηγείται μόνο του στην ήπια νεφρική ανεπάρκεια είναι 5 έως 10mg.

## **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**

### **Ανουρία**

Το SAVOSAN αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος σε ασθενείς με ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος που έχει σχέση με προηγούμενη θεραπεία με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης  
Υπερευαισθησία σε άλλα φάρμακα παράγωγα των σουλφοναμιδών.

Αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε επίσης χρήση στην εγκυμοσύνη και θηλάζουσες μητέρες στις ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ).

## **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ**

### **Υπόταση και διαταραχή των ηλεκτρολυτών/υγρών**

Όπως και με όλες τις αντιπερτασικές θεραπείες, συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανισθεί σε μερικούς ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να

παρακολουθούνται για κλινικά σημεία διαταραχής των υγρών ή των ηλεκτρολυτών, π.χ μείωση του όγκου, υπονατρίαζα, υποχλωραιμική αλκάλωση, υπομαγνησιαιμία ή υποκαλσιαιμία, που μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια παρεμπόδισης διάρροιας ή εμέτων. Σε τέτοιους ασθενείς πρέπει να πραγματοποιούνται περιοδικοί προσδιορισμοί των ηλεκτρολυτών του ορού, σε κατάλληλα διαστήματα.

Ιδιαίτερη βαρύτητα θα πρέπει να δοθεί όταν η θεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή εγκεφαλική αγγειακή πάθηση γιατί μια υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σημαντική πτώση της πίεσης μπορεί να παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (υποτασικό φαινόμενο α΄ δόσης). Εάν εμφανισθεί 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 πιο μικρή δοσολογία ή μπορεί να χορηγηθεί το κάθε συστατικό χωριστά μόνο του.

### **Βεβαρυμένη νεφρική λειτουργία**

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

Το SAVOSAN δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 80ml/min) έως ότου αποδειχθεί με την τιτλοποίηση του κάθε συστατικού ότι η απαιτούμενη δόση υπάρχει μέσα σε αυτόν 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 χορηγήθηκε μαζί με ένα διουρητικό.

Αν αυτή η αύξηση εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SAVOSAN ο συνδυασμός πρέπει να διακοπεί. Μπορεί να είναι δυνατή η επανέναρξη της θεραπείας με μειωμένες δόσεις ή μπορεί να χορηγηθεί κατάλληλα 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 βεβαρυσμένη ηπατική λειτουργία ή προοδευτικά επιδεινούμενη ηπατική νόσο, επειδή ελαφρές μεταβολές στο ισοζύγιο 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 της αναισθησίας με φάρμακα που προκαλούν υπόταση, το enalapril μπορεί να αναστείλει την παραγωγή αγγειοτασίνης II, απότοκο της αντιροπιστικώς ελευθερούμενης ρενίνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση και θεωρηθεί ότι οφείλεται σε αυτόν το μηχανισμό, η υπόταση μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου.

### **Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις**

Η θεραπεία με θειαζίδη μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να χρειασθεί 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 υπερασβεσταιμία 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. Ωστόσο, στη δόση των 12,5mg που περιέχεται στο SAVOSAN παρατηρήθηκε ελάχιστη ή καμία επίδραση.

Υπερουριχαιμία 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 υπερουριχαιμική 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. Αυτό μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε στιγμή της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το enalapril πρέπει να διακόπτεται αμέσως και πρέπει να αρχίσει η κατάλληλη παρακολούθηση για να είναι βέβαιο ότι υποχώρησαν τελείως τα συμπτώματα πριν την απομάκρυνση του ασθενούς. Σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και στα χείλη, η κατάσταση υποχωρεί γενικά χωρίς θεραπεία, αν και τα αντιισταμινικά 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, που είναι πιθανό να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών. Σ' αυτές τις περιπτώσεις διάλυμα επινεφρίνης 1:1000 (0,3ml έως 0,5ml) θα πρέπει να χορηγηθεί υποδορίως αμέσως.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος που δε σχετίζεται με θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μπορεί να βρεθούν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειονευρωτικού οιδήματος όταν τους χορηγηθεί αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. (βλέπε επίσης ANTENΔΕΙΞΕΙΣ)

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

### **Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης έναντι υμενοπτέρων**

Σπάνια, ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ανέφεραν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης με δηλητήριο υμενοπτέρων. Αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν με την προσωρινή διακοπή του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης πριν κάθε διαδικασία απευαισθητοποίησης.

### **Ασθενείς σε αιμοδιύλιση:**

Δεν ενδείκνυται η χορήγηση του SAVOSAN σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση λόγω νεφρικής ανεπάρκειας (βλέπε επίσης ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ)

Αναφυλακτικές αντιδράσεις (αγγειονευρωτικό οίδημα στη γλώσσα και στα χείλη που συνοδεύεται από δύσπνοια και πτώση της πίεσης) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης όπου χρησιμοποιήθηκαν μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας (πολυακριλονιτριλίου) σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε συγχρόνως ένας αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να μελετάται η χρήση διαφορετικού τύπου μεμβράνης διύλισης ή διαφορετικής κατηγορίας αντιυπερτασικών παραγόντων.

### **Βήχας**

Βήχας έχει ανακοινωθεί με τη χορήγηση ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Χαρακτηριστικά ο βήχας είναι μη παραγωγικός επίμονος και υποχωρεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο βήχας που σχετίζεται με τον αναστολέα του ενζύμου αγγειοτασίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση του βήχα.

### **Χρήση στην εγκυμοσύνη**

Δεν ενδείκνυται η χρήση του SAVOSAN κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης το SAVOSAN πρέπει να διακόπτεται το γρηγορότερο δυνατόν .

Οι αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μπορεί να προκαλέσουν εμβρυϊκή , νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα όταν χορηγούνται σε εγκυμονούσες γυναίκες κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου.

Η χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου έχει συσχετισθεί με εμβρυϊκές και νεογνικές βλάβες συμπεριλαμβανομένων υπότασης, νεφρικής ανεπάρκειας, υπερκαλαιμίας και/ή κρανιακής υποπλασίας στα νεογνά.

Έχει αναφερθεί ολιγοϋδράμνιο που πιθανόν να αντιπροσωπεύει τη μειωμένη νεφρική λειτουργία στο έμβρυο και μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα σύγκληψη των άκρων , παραμορφώσεις του κρανίου και του προσώπου και υποπλασία των πνευμόνων.

Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες για το έμβρυο δε φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της έκθεσης του εμβρύου στον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Δεν ενδείκνυται η συστηματική χρήση διουρητικών σε υγιείς κατά τα άλλα εγκύους γυναίκες διότι εκθέτει τη μητέρα και το έμβρυο σε περιττούς κινδύνους συμπεριλαμβανομένων εμβρυϊκού ή νεογνικού ικτέρου, θρομβοκυτοπενίας και πιθανόν άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν παρατηρηθεί στους ενήλικες.

Τα νεογνά στις μητέρες των οποίων είχε χορηγηθεί SAVOSAN, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλαιμία. Το enalapril, που διαπερνά το φραγμό του πλακούντα, έχει απομακρυνθεί από την κυκλοφορία των νεογνών με περιτοναϊκή διάλυση, με κάποια κλινική βελτίωση, και θεωρητικά μπορεί να απομακρυνθεί με αφαιμαξομετάγγιση.

Δεν υπάρχει εμπειρία για την απομάκρυνση της υδροχλωροθειαζίδης, η οποία διαπερνά επίσης τον πλακούντα, από την κυκλοφορία των νεογνών.

### **Θηλάζουσες μητέρες**

Τόσο το enalapril όσο και οι θειαζίδες εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Εάν η χρήση του φαρμάκου θεωρείται απαραίτητη, η ασθενής θα πρέπει να διακόψει το θηλασμό.

### **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.

## **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

### **Άλλη αντιυπερτασική θεραπεία**

Αθροιστικές ενέργειες μπορεί να εμφανισθούν 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 δε θα πρέπει να χορηγείται με διουρητικά ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης.

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 την χορήγηση αυτών των σκευασμάτων.

### **Μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά:**

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν την ανταπόκριση στην τουβοκουραρίνη.

## **Πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων**

### **Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα**

Ο συνδυασμός του enalapril maleate με βήτα αδρενεργικούς αναστολείς, μεθυλντόπα ή ανταγωνιστές διάλυτων 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:

**Αλκοόλ, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά** - μπορούν να επιφέρουν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης.

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

**Κορτικοστεροειδή, ACTH** - Περαιτέρω μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα υποκαλσιαιμία.

**Αγγειοσυσπαστικές αμίνες** (π.χ. αδρεναλίνη) - πιθανή μείωση στην ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες αλλά όχι τόσο σημαντική ώστε να αποκλείεται 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 αντιυπερτασική ενέργεια των διουρητικών.

## **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Το SAVOSAN είναι συνήθως καλά ανεκτό. Σε κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήσαν συνήθως ήπιες και παροδικές και στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας. Οι πιο συχνές κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήσαν ζάλη και κόπωση που γενικά ανταποκρίθηκαν στη μείωση της δοσολογίας 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. Ακόμη λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αυτές που αναφέρονται πιο κάτω ανά σύστημα.

### **Καρδιαγγειακές:**

Παροδική απώλεια συνειδήσεως, μη ορθοστατική υπόταση, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, θωρακικός πόνος

### **Γαστρεντερικές:**

Παγκρεατίτιδα, διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα

### **Νευρικό σύστημα/Ψυχιατρικές:**

Αϋπνία, υπνηλία, παραισθησία, ίλιγγος, νευρικότητα

### **Αναπνευστικές:**

Δύσπνοια

### **Δερματικές:**

Σύνδρομο Stevens-Johnson, εξάνθημα, κνησμός, εφίδρωση.

### **Άλλες:**

Νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια, μείωση του libido, ξηροστομία, ουρική αρθρίτιδα, εμβοές στα αυτιά, αρθραλγία.

Έχει ανακοινωθεί μια συμπτωματολογία που μπορεί να περιλαμβάνει πυρετό,



ορογονίτιδα, αγγειίτιδα, μυαλγία/μυοσίτιδα, αρθραλγία/αρθρίτιδα, θετικό ANA, αυξημένη ΤΚΕ, ηωσινοφιλία και λευκοκυττάρωση. Μπορεί να εμφανιστούν εξάνθημα, φωτοευαισθησία ή άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις.

#### **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 την χορήγηση του SAVOSAN. Υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία 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 SAVOSAN. Έχει εμφανισθεί υπερκαλιαιμία.

Έχει 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 SAVOSAN είναι οι ακόλουθες:

#### **Enalapril**

Ειλός, ηπατική ανεπάρκεια, ηπατοκυτταρική ή χολοστατική ηπατίτιδα, ίκτερος, κατάθλιψη, σύγχυση, διαταραχές στα όνειρα, πνευμονικές διηθήσεις, βρογχόσπασμος/άσθμα, πόνος στο λαιμό και βράγχος της φωνής, διαταραχές του ρυθμού, στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω υπερβολικής μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ρινόρροια, φωτοευαισθησία, αλωπεκία, έξαψη, μεταβολές στη γεύση, ανορεξία, θάμβος της όρασης, κνίδωση, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, ολιγουρία, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιωτική δερματίτιδα, πέμφιξ.

#### **Ευρήματα από τις εργαστηριακές εξετάσεις**

Έχει εμφανισθεί υπονατρίαμία

#### **Υδροχλωροθειαζίδη**

Ανορεξία, γαστρικός ερεθισμός, ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος), σιελοαδενίτιδα, ξανθοψία, λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, πορφύρα, φωτοευαισθησία, πυρετός, κνίδωση, νεκρωτική αγγειίτιδα, αναπνευστική δυσχέρεια (περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος) διάμεσος νεφρίτις, αναφυλακτική αντίδραση, γλυκοζουρία, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, διαταραχή των ηλεκτρολυτών συμπεριλαμβανομένης της υπονατρίαμιας,

ανησυχία, μυϊκός σπασμός, παροδικό θάμβος της όρασης.

### **Κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες, άγνωστης αιτιολογικής συσχέτισης**

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

### **ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ**

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

### **ENALAPRIL MALEATE**

Η προεξέχουσα εκδήλωση υπερδοσολογίας έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα είναι εκσεσημασμένη υπόταση, εμφανιζόμενη περίπου 6 ώρες μετά τη λήψη των δισκίων, ταυτόχρονα με τον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγεοτασίνης και λήθαργος. Επίπεδα enalaprilat στον ορό 100 και 200 φορές μεγαλύτερα από τα συνήθη θεραπευτικά επίπεδα, έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη 300mg και 440mg enalapril maleate, αντίστοιχα.

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

### **ΥΔΡΟΧΛΩΡΟΘΕΙΑΖΙΔΗ**

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

### **ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ**

Το SAVOSAN παρέχει αντιυπερτασική και διουρητική δράση. Το enalapril maleate και η υδροχλωροθειαζίδη έχουν χρησιμοποιηθεί χωριστά και από κοινού για τη θεραπεία της υπέρτασης. Οι αντιυπερτασικές ενέργειες αυτών των δύο φαρμάκων είναι αθροιστικές και διαρκούν 24 ώρες τουλάχιστον.

Το enalapril maleate συστατικό του SAVOSAN έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την απώλεια καλίου που σχετίζεται με την υδροχλωροθειαζίδη. Το enalapril maleate και η υδροχλωροθειαζίδη έχουν παρόμοια δοσολογικά σχήματα. Έτσι, το SAVOSAN προσφέρεται σαν κατάλληλο σκεύασμα για την ταυτόχρονη χορήγηση του enalapril maleate και της υδροχλωροθειαζίδης.

## **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ**

### ***ENALAPRIL MALEATE***

Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης είναι μία 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 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 βραδυκίνης, 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.

### ***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 ταυτόχρονη χορήγηση της υδροχλωροθειαζίδης σε αυτούς τους ασθενείς οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

## **ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ**

### ***ENALAPRIL MALEATE***

Το enalapril maleate χορηγούμενο από το στόμα απορροφάται γρήγορα και οι

μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό, εμφανίζονται μέσα σε μια ώρα. Με βάση την ανάκτηση από τα ούρα, η έκταση της απορρόφησης του enalapril χορηγούμενο ως enalapril maleate από το στόμα είναι περίπου 60%.

Μετά την από του στόματος απορρόφηση, το enalapril υδρολύεται γρήγορα και εκτεταμένα σε enalaprilat, ένα ισχυρό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του enalaprilat στον ορό εμφανίζονται 3 με 4 ώρες μετά τη χορήγηση του enalapril maleate από το στόμα. Η απέκκριση του enalapril είναι κυρίως νεφρική.

Τα κύρια συστατικά στα ούρα είναι enalaprilat σε ποσοστό περίπου 40% της δόσης και αυτούσιο enalapril. Εκτός από την μετατροπή σε enalaprilat δεν υπάρχει ένδειξη για σημαντικό μεταβολισμό του enalapril.

Το προφίλ της συγκέντρωσης του enalaprilat στον ορό παρουσιάζει μία 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 ημέρα της χορήγησης του enalapril maleate. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής των συγκεντρώσεων του enalaprilat κατά το ήμισυ μετά χορήγησης πολλαπλών δόσεων του enalapril maleate από το στόμα 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 στις διάφορες δοσολογίες που συνιστώνται θεραπευτικά.

### ***HYDROCHLOROTHIAZIDE***

Η υδροχλωροθειαζίδη δε μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται γρήγορα από τα νεφρά.

Όταν τα επίπεδα του πλάσματος παρακολουθούνται για 24 τουλάχιστον ώρες, 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 υδροχλωροθειαζίδης έχουν μικρή ή καμμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα αυτών των φαρμάκων. Το συνδυασμένο δισκίο είναι βιολογικά ισοδύναμο με την ταυτόχρονη χορήγηση των ξεχωριστών ουσιών

### **ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ** ***ENALAPRIL MALEATE***

Χορήγηση 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 τη λήψη από το στόμα μιας μόνο δόσης enalapril. Εναρξη 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 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 περιφεριακών αγγειακών αντιστάσεων με ελαφρά αύξηση της καρδιακής παροχής και μικρή ή καμία μεταβολή της καρδιακής συχνότητας. Μετά τη χορήγηση του enalapril maleate υπήρξε αύξηση στη νεφρική ροή του 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 υδροχλωροθειαζίδης ήταν μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρήθηκε εάν χορηγούνται τα συστατικά μεμονωμένα. Επιπλέον, η αντιυπερτασική δράση του SAVOSAN διατηρείται για 24 ώρες τουλάχιστον.

### **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Το SAVOSAN (enalapril maleate 20mg & hydrochlorothiazide 12.5mg, MSD) διατίθεται σε κουτιά των 10 (Blist 2X 10 ) δισκίων σε Alu/Alu blisters. Το κάθε δισκίο είναι στογγυλό διχοτομούμενο έχει χρώμα κίτρινο και περιέχει 20mg enalapril maleate, MSD και 12,5mg hydrochlorothiazide, MSD.

### **ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος < 25<sup>0</sup> σε ξηρό και σκοτεινό μέρος. Προφύλαξη από το φως.

### **Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα**

BIANEΞ Α.Ε  
Οδός Τατοίου  
14610 Νέα Ερυθραία  
Τ.Θ.52894

**Αριθμός Άδειας κυκλοφορίας**  
42391/02/17-3-2003

**Δικαιούχος**  
MERCK & Co.,INC., Whitehouse Station,New Jersey,USA

IPC-CRN-T-0194

9849302/1

163