

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PENOPRIL®.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 20mg enalapril maleate και 12,5mg hydrochlorothiazide.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1. Θεραπευτικές Ενδείξεις

Το Penopril® ενδείκνυται στη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται συνδυασμός αναστολέα του ΜΕΑ με διουρητικό φάρμακο. Το Penopril® χορηγείται μόνο όταν η μονοθεραπεία έχει αποτύχει.

#### 4.2. Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Το δοσολογικό σχήμα του Penopril® θα πρέπει να προσδιορίζεται από την εκτίμηση των επιμέρους συστατικών από τον θεράποντα ιατρό.

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.

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για μεγάλο βαθμού οξεία υπόταση, πρέπει να έχουν ιατρική παρακολούθηση, κατά προτίμηση στο νοσοκομείο, για όσο χρονικό διάστημα αναμένεται η μέγιστη επίδραση μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης και όποτε η δόση του Penopril® αυξάνεται. Αυτό ισχύει και για τους ασθενείς με στηθάγχη ή εγκεφαλική αγγειακή νόσο, στους οποίους η υπερβολική υπόταση θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σε ασθενείς με κακοήγη υπέρταση ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, η έναρξη της θεραπείας και η ρύθμιση της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε νοσοκομείο.

Προηγούμενη διουρητική θεραπεία: Υπάρχει περίπτωση να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση μετά την αρχική δόση του Penopril®. 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 Penopril®.

Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια και αιμοδιύλιση: Οι θειαζίδες μπορεί να μην είναι τα κατάλληλα διουρητικά για χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και δεν είναι αποτελεσματικά εάν οι τιμές κάθαρσης είναι < 30ml/min.

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

Δοσολογία σε ηλικιωμένους ή σε ηπατική βλάβη: Η αρχική δόση, η ημερήσια δόση συντήρησης και η μέγιστη ημερήσια δόση θα πρέπει να καθορίζονται ανάλογα. Επειδή η απορρόφηση των δισκίων Penopril® δεν επηρεάζεται από την τροφή, τα δισκία μπορεί να χορηγηθούν πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τα γεύματα. Η δόση θα πρέπει να λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα της ημέρας, γεγονός που βοηθάει στη βελτίωση της συμμόρφωσης στην αγωγή.

Παιδιατρική χρήση: Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Penopril® σε παιδιά.

#### 4.3. Αντενδείξεις

Το Penopril® αντενδείκνυται: • Σε ασθενείς που έχουν υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος • Σε ασθενείς με ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος που προκλήθηκε από προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης • Σε ασθενείς με κληρονομικό ιδιοπαθές αγγειονευρωτικό οίδημα • Σε ασθενείς που έχουν υπερευαισθησία σε άλλα φάρμακα παράγωγα των σουλφοναμίδων • Σε ασθενείς με ανουρία • Κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

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

Σημαντική πτώση της πίεσης μπορεί να παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (υποτασικό φαινόμενο α' δόσης). Τα συμπτώματα της υπότασης είναι σπάνια σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς επιπλοκές.

Συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανιστεί σε μερικά άτομα όπως συμβαίνει και με όλες τις αντιυπερτασικές θεραπείες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία διαταραχής των υγρών ή των ηλεκτρολυτών, π.χ. μείωση του όγκου, υπονατριαιμία, υποχλωριαιμική αλκάλωση, υπομαγνησιαιμία ή υποκαλσιαιμία, που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια παρεμπόπτουσας διάρροιας ή εμέτων. Περιοδικοί προσδιορισμοί των ηλεκτρολυτών του ορού πρέπει να πραγματοποιούνται σε κατάλληλα διαστήματα σε τέτοιους ασθενείς.

Σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή αγγειοεγκεφαλική νόσο θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία γιατί υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν αναπτυχθεί υπόταση με συμπτώματα ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και εάν κριθεί αναγκαίο να του δοθεί ενδοφλεβίως διάλυμα φυσιολογικού ορού. Παροδικό υποτασικό φαινόμενο δεν πρέπει να αποτελεί αντένδειξη για περαιτέρω χορήγηση. Μετά την αποκατάσταση του όγκου αίματος και της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι δυνατή η επανένταξη της θεραπείας με πιο μικρή δοσολογία ή μπορεί να χορηγηθεί το κάθε συστατικό χωριστά μόνο του.

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 είναι 30ml/min ή λιγότερο.

Το Penopril® δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $\leq 80\text{ml/min}$ ) παρά μόνον αφού χορηγηθούν τα δύο δραστικά συστατικά ξεχωριστά και προσδιοριστεί η δόση τους. Αν το Penopril® ανταποκρίνεται στη δόση αυτή, τότε μπορεί να χορηγηθεί. Έχει παρατηρηθεί ότι μερικοί αντιυπερτασικοί ασθενείς χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο ανέπτυξαν ελαφρά και παροδική αύξηση της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού όταν η εναλλαπρή χορηγήθηκε μαζί με ένα διουρητικό. Εάν αυτή η αύξηση εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Penopril® ο συνδυασμός θα πρέπει να διακοπεί. Η επανέναρξη της θεραπείας μπορεί να είναι δυνατή με μειωμένες δόσεις ή μπορεί να χορηγηθεί το κάθε συστατικό χωριστά μόνο του. Συνιστάται να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

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 αγγειοτενσίνης.

Οι ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση με υψηλής ροής μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου και βρίσκονται σε αγωγή με εναλλαπρή είναι πιθανό να παρουσιάσουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις όπως οίδημα προσώπου, ερυθρότητα προσώπου, υπόταση και δύσπνοια μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της αιμοδιύλισης. Συνιστάται να χρησιμοποιείται μία εναλλακτική μεμβράνη ή ένα εναλλακτικό αντιυπερτασικό φάρμακο.

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με εναλλαπρή, το οποίο συμβαίνει κυρίως κατά την πρώτη εβδομάδα της αγωγής. Πάντως, σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να αναπτυχθεί σοβαρό αγγειοοίδημα μετά από μακροχρόνια αγωγή με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.

Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να αντικαθιστάται από κάποιο παράγοντα που θα ανήκει σε άλλη κατηγορία φαρμάκων.

Αγγειοοίδημα στο οποίο συμμετέχει η γλώσσα, η γλωττίδα ή ο λάρυγγας μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Απαιτείται επείγουσα θεραπευτική αγωγή, η οποία θα περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται μόνο σε αυτήν, άμεση υποδόρια χορήγηση διαλύματος αδρεναλίνης (επινεφρίνης) σε αναλογία 1:1000 (0,3ml έως 0,5ml) ή βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης 1mg/ml (σύμφωνα με τις οδηγίες αραίωσης) και με έλεγχο του ΗΚΓ και της αρτηριακής πίεσης. Ο ασθενής πρέπει να νοσηλευτεί σε νοσοκομείο, να παρακολουθείται για τουλάχιστον 12 με 24 ώρες και να μη λάβει εξιτήριο πριν υποχωρήσουν πλήρως τα συμπτώματα.

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. Έχει ανακοινωθεί βήχας με τη χορήγηση εναλαπρίλης. Χαρακτηριστικά ο βήχας είναι ξηρός, μη παραγωγικός, επίμονος και εξαφανίζεται μετά τη διακοπή της αγωγής.

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

Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια που είναι σε αγωγή με εναλαπρίλη μπορεί να παρουσιάσουν πολύ αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα. Η προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη, εξαρτάται δε, από τη βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με εναλαπρίλη μπορεί να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία, ειδικά αν υπάρχει νεφρική ή/και καρδιακή ανεπάρκεια. Τα συμπληρώματα καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά γενικά δεν συνιστώνται, διότι μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του πλάσματος. Εάν όμως η ταυτόχρονη χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων θεωρείται απαραίτητη, πρέπει να χρησιμοποιούνται, ενώ παράλληλα πρέπει να γίνεται συχνή παρακολούθηση των τιμών του καλίου του ορού.

Η εναλαπρίλη μπορεί να προκαλέσει υπόταση ή ακόμα και υποτασικό σοκ σε ασθενείς που υφίστανται σοβαρή χειρουργική επέμβαση όπως επίσης και κατά τη διάρκεια της αναισθησίας μέσω της ενίσχυσης άλλων υποτασικών δυναμικά παραγόντων. Εάν δεν είναι δυνατόν να διακοπεί η χορήγηση της εναλαπρίλης, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για τη διατήρηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος.

Η εναλαπρίλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με εμπόδιση της ροής εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.

Ο κίνδυνος ουδετεροπενίας φαίνεται να συσχετίζεται με τη δόση και το είδος του φαρμάκου και είναι ανεξάρτητος από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς με κάποιο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, όπως π.χ. συστηματικός ερυθματώδης λύκος, σκληροδερμία και σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Είναι αναστρέψιμη μετά την διακοπή της εναλαπρίλης.

Πρωτεϊνουρία μπορεί να παρουσιαστεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας ή όταν χορηγούνται σχετικά υψηλές δόσεις εναλαπρίλης.

Σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένης και της ινσουλίνης γιατί η θεραπεία με θειαζίδη μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη.

Οι θειαζίδες μπορεί να ελαττώσουν την απέκκριση ασβεστίου από τα ούρα και επίσης μπορεί να προκαλέσουν διαλείπουσα ή ελαφρά αύξηση του ασβεστίου στον ορό. Εκσεσημασμένη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελέσει ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες 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.

Υπερουριχαιμία ή/και ουρική αρθρίτιδα θα μπορούσαν να επιδεινωθούν σε ορισμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με θειαζίδες. Εντούτοις, η εναλαπρίλη μπορεί να αυξήσει την απέκκριση του ουρικού οξέος και έτσι να αποτρέψει την υπερουριχαιμική ενέργεια της υδροχλωροθειαζίδης. Μερικοί ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να ανταποκρίνονται καλύτερα στην εναλαπρίλη απ' ό,τι οι νεώτεροι ασθενείς. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλών δόσεων αρχικά και αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας.

Δεν υπάρχουν καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες με το Penopril®. Το Penopril® δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση.

Η εναλαπρίλη και οι θειαζίδες εμφανίζονται στο μητρικό γάλα. Συνιστάται οι μητέρες να μην γαλουχούν ενώ λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ.

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Penopril® σε παιδιά.

Δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση αυτού του φαρμάκου στην ικανότητα για οδήγηση. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζαλάδα ή κόπωση.

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

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου: Οι αναστολείς του ΜΕΑ μετριάζουν την προκαλούμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμερένη, αμιλοριδία, τα συμπληρώματα καλίου ή τα υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση των τιμών του καλίου του ορού.

Αντιδιαβητικά φάρμακα: Ταυτόχρονη χορήγηση εναλαπρίλης και αντιδιαβητικών (ινσουλίνες, αντιδιαβητικά από το στόμα) μπορεί να προκαλέσει αύξηση της υπογλυκαιμικής δράσεως με, κατά συνέπεια, κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί τις πρώτες εβδομάδες της συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική λειτουργία.

Λίθιο: Γενικά, το λίθιο δεν θα πρέπει να χορηγείται με διουρητικά. Τα διουρητικά ελαττώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου και δημιουργούν έναν υψηλό κίνδυνο τοξικότητας από λίθιο. Πρέπει να μελετώνται οι οδηγίες χρήσεως των σκευασμάτων λιθίου πριν από τη χορήγηση αυτών των σκευασμάτων. Η ταυτόχρονη χορήγηση εναλαπρίλης με λίθιο μπορεί να ελαττώσει την απέκκριση του λιθίου. Τα επίπεδα του λιθίου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Αναισθητικά φάρμακα: Η εναλαπρίλη μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση ορισμένων αναισθητικών φαρμάκων.

Ναρκωτικά / Αντιψυχωτικά: Μπορεί να εμφανιστεί ορθοστατική υπόταση.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες: Αύξηση της υποτασικής δράσης της εναλαπρίλης.

Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη: Η ταυτόχρονη χορήγησή τους με εναλαπρίλη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: Η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους παράγοντα μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση της εναλαπρίλης. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) και οι αναστολείς του ΜΕΑ ασκούν κάποια αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου του ορού, ενώ η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί. Αυτές οι επιδράσεις είναι κατά κανόνα αναστρέψιμες και παρουσιάζονται κυρίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Αντιόξινα: Προκαλούν μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της εναλαπρίλης.

Συμπαθητικομιμητικά: Μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές ιδιότητες της εναλαπρίλης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά ώστε να επιβεβαιώνεται ότι επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Αλκοόλ: Επιτείνει την υποτασική δράση.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να επιδράσουν με τα θειαζιδικά διουρητικά όταν χορηγούνται από κοινού:

- Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν την ανταπόκριση στην τουβοκουραρίνη.
- Αλκοόλη, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά μπορεί να επιφέρουν αύξηση του ποσοστού εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης.
- Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένης και της ινσουλίνης.
- Κορτικοστεροειδή, ACTH μπορεί να επιφέρουν περαιτέρω μείωση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα υποκαλιαιμία.
- Με αγγειοσυσπαστικές αμίνες (π.χ. αδρεναλίνη) μπορεί να επιφέρουν πιθανή μείωση στην ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες, αλλά όχι τόσο σημαντική ώστε να απαγορεύεται η χρήση τους.
- Σε μερικούς ασθενείς η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου μπορεί να μειώσει τη διουρητική, νατριουρητική και την αντιυπερτασική ενέργεια των διουρητικών.

#### **4.6. Κύηση και Γαλουχία**

##### **Κύηση**

Δεν υπάρχουν καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες με το Penopril®. Δεν ενδείκνυται η συστηματική χορήγηση διουρητικών σε υγιείς κατά τα άλλα εγκύους γυναίκες και εκθέτει τη μητέρα

και το έμβρυο σε περιπτώσεις 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 υπάρχει υποψία εγκυμοσύνης, απαιτείται μόνο αν τα πιθανά ωφελήματα από το φάρμακο υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο. Αυτοί οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν εμβρυικό ή νεογνικό ίκτερο, θρομβοκυτοπενία και πιθανώς και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί στους ενήλικες,

Η 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 έκθεσή του σε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Σε κάθε νεογνό εκτεθειμένο κατά τη διάρκεια της κύησης στην εναλαπρίλη 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 της εναλαπρίλης 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 η εναλαπρίλη 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. Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης και Χειρισμού Μηχανημάτων**

Δεν αναφέρεται.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Το Renopril® είναι συνήθως καλά ανεκτό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως ήπιες και παροδικές και στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας.

Οι πιο συχνές κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ζάλη και κόπωση που γενικά ανταποκρίθηκαν στη μείωση της δόσολογίας και σπάνια απαιτείται διακοπή της θεραπείας.

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

Όσον αφορά τη θεραπεία με εναλαπρίλη οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί:

Καρδιαγγειακό σύστημα: Βαριά υπόταση έχει εμφανιστεί μετά την έναρξη ή την αύξηση της δόσεως κατά τη θεραπεία. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ορισμένες ομάδες κινδύνου (βλ. Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη χρήση). Μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα όπως ζαλάδα, αίσθημα κόπωσης, διαταραχή της όρασης, σπάνια με διαταραχές της συνείδησης (συγκοπτική κρίση).

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ταχυκαρδίας, αισθήματος παλμών, αρρυθμίας, στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου, παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και εγκεφαλικών αιμορραγιών για τους αναστολείς του ΜΕΑ, συμπτώματα τα οποία έχουν σχέση με την υπόταση.

Νεφρικό σύστημα: Μπορεί να παρουσιασθεί νεφρική ανεπάρκεια ή να ενισχυθεί. Έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Αναπνευστικό σύστημα: Έχει τεκμηριωθεί ότι η εναλαπρίλη προκαλεί βήχα σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Έχουν αναφερθεί σπάνια δύσπνοια, κολπίτιδα, ρινίτιδα, γλωσσίτιδα, βρογχίτιδα και βρογχόσπασμος. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αγγειονευρωτικό οίδημα που περιλαμβάνει τους ανώτερους αεραγωγούς, έχει προκαλέσει θανατηφόρο απόφραξη.

Γαστρεντερικό σύστημα: Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστούν ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα και ξηροστομία. Έχουν περιγραφεί σε σχέση με τη θεραπεία με εναλαπρίλη, μεμονωμένες περιπτώσεις χολοστατικού ίκτερου, ηπατίτιδας, παγκρεατίτιδας και ειλεού.

Δέρμα, αγγεία: Περιστασιακά μπορεί να συμβούν αλλεργικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, εξανθηματική ψωρίαση, αλωπεκία. Αυτά μπορεί να

συνοδεύονται από πυρετό, μυαλγία, αρθραλγία, ηωσινοφιλία, κα/ή αυξημένου τίτλου ANA (αντιπυρηνικών αντισωμάτων). Οι αναστολές του MEA έχουν συσχετισθεί με την έναρξη αγγειονευρωτικού οιδήματος, το οποίο περιλαμβάνει το πρόσωπο και τους ιστούς του ρινοφάρυγγα, σε ένα μικρό υποσύνολο ασθενών.

Νευρικό σύστημα: Περιστασιακά πονοκέφαλοι, ζαλάδες, αίσθημα κόπωσης, σπάνια κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου, παραισθησίες, ανικανότητα, διαταραχές της ισορροπίας, σύγχυση, εμβοές, θόλωση της όρασης και διαταραχές της γεύσης.

Φαρμακολογικές/Εργαστηριακές παράμετροι: Μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του πλάσματος, που είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή του φαρμάκου, ειδικά σε παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας, σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας και νεφραγγειακής υπέρτασης.

Έχουν αναφερθεί σε λίγους ασθενείς μειώσεις των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη και του αριθμού των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ακοκκιοκυττάρωση ή πανκυτταροπενία, καθώς και αύξηση των ενζύμων του ήπατος και της χολερυθρίνης του ορού. Σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια της G-6-PDH έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας.

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

Κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες άγνωστης αιτιολογικής συσχέτισης: Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες όταν το Renopril® ή η εναλαπρίλη χορηγήθηκαν μόνα τους ή ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα, κάτω από περιστάσεις όπου μια αιτιολογική συσχέτιση δεν θα μπορούσε να τεκμηριωθεί. Αυτές περιλαμβάνουν περιοδικά ισχαιμικά επεισόδια, δυστονία, εξελκώσεις στο στόμα, αίσθημα καύσου στο στόμα, πόνο στην πλάτη, ουρολοιμώξεις.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

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

Εναλαπρίλη: Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας είναι: Βαριά υπόταση, καταπληξία, λήθαργος, βραδυκαρδία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια. Μετά τη λήψη υπερβολικής δόσης, οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση, κατά προτίμηση σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από τη φύση και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Εάν η λήψη είναι πρόσφατη πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα για την αποφυγή της απορρόφησης όπως πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών και θειϊκού νατρίου μέσα σε 30 λεπτά από τη λήψη και να επιταχύνεται η απέκκρισή της.

Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας και να χορηγούνται αμέσως συμπληρώματα προς αποκατάσταση του άλατος και των υγρών. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αγωγής με αγγειοτενσίνη II. Η βραδυκαρδία ή οι εκτεταμένες αγγειακές αντιδράσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση ατροπίνης.

Η χρήση βηματοδότη θα πρέπει να εξετάζεται. Η εναλαπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση. Η χρήση μεμβρανών υψηλής ροής πολυακρυλονιτριλίου πρέπει να αποφεύγεται.

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

Σε περιπτώσεις πάντως όπου γίνεται υπέρβαση της δοσολογίας ο ασθενής να ειδοποιεί τον θεράποντα ιατρό ή φαρμακοποιό για την κατάλληλη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.  
Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθήνας: 210 7793777.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες**

#### Enalapril maleate

Χορήγηση της enalapril maleate σε ασθενείς με υπέρταση έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τόσο σε θέση ανάπαυσης, όσο και σε όρθια, 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 της enalapril maleate δεν έχει συνδυαστεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Αποτελεσματική αναστολή της δραστηριότητας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης συνήθως συμβαίνει 2-4 ώρες μετά τη λήψη από το στόμα μιας μόνο δόσης enalapril.

Έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης συνήθως παρατηρείται σε μια ώρα με το μέγιστο της μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση. Η διάρκεια δράσης είναι δοσοεξαρτώμενη. 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 συνοδεύεται από μείωση των περιφερικών αρτηριακών αντιστάσεων με ελαφρά αύξηση της καρδιακής παροχής και μικρή ή καμιά μεταβολή της καρδιακής συχνότητας.

Μετά τη χορήγηση της enalapril maleate υπήρχε αύξηση στη νεφρική αιματική ροή. 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, η έκταση της μείωσης της αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται από το συνδυασμό enalapril maleate και υδροχλωροθειαζίδης, ήταν μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε εάν χορηγούνται τα συστατικά μεμονωμένα.

Επιπλέον, η αντιυπερτασική δράση του Penopril® διατηρείται για 24 ώρες τουλάχιστον.

### **5.2. Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες**

#### Enalapril maleate

Η enalapril maleate χορηγούμενη από το στόμα απορροφάται γρήγορα με μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό, εμφανιζόμενες μέσα σε μια ώρα. Με βάση την ανάκτηση από τα ούρα, η έκταση της απορρόφησης της enalapril από την enalapril maleate χορηγούμενη από το στόμα, είναι περίπου 60%.

Μετά την απορρόφηση, η enalapril χορηγούμενη από το στόμα υδρολύεται γρήγορα και εκτεταμένα σε enalaprilat, ένα ισχυρό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.

Μέγιστες συγκεντρώσεις τον ορό της enalapril εμφανίζονται 3 με 4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα της enalapril maleate. Η απέκκριση της enalapril είναι κυρίως νεφρική.

Τα κύρια συστατικά στα ούρα είναι enalaprilat σε ποσό περίπου 40% της δόσης, και καθαρό enalapril. Εκτός από την αναγωγή του enalaprilat δεν υπάρχει ένδειξη για σημαντικό μεταβολισμό της 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 φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας σταθερές συγκεντρώσεις του enalaprilat στον ορό επιτεύχθηκαν την τέταρτη ημέρα της χορήγησης της enalapril maleate.

Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής για συσσώρευση του enalaprilat μετά πολλαπλή χορήγηση από το στόμα της enalapril maleate, είναι 11 ώρες. Η απορρόφηση, της από του στόματος χορηγούμενης enalapril maleate, δεν επηρεάζεται από την παρουσία φαγητού στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η έκταση της απορρόφησης και υδρόλυσης της enalapril είναι παρόμοια

με την ποικίλη δοσολογία που συνιστάται θεραπευτικά.

#### Hydrochlorothiazide

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν 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 αμετάβλητο μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι το φράγμα αίματος-εγκεφάλου.

#### Enalapril maleate – Hydrochlorothiazide

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος Εκδόχων**

**Έκδοχα:** Lactose monohydrate, starch maize, sodium bicarbonate, starch maize pregelatinized, magnesium stearate, iron oxide E172.

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν αναφέρονται.

### **6.3. Διάρκεια Ζωής**

24 μήνες.

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

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία  $\leq$  των 25°C.

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

Χάρτινο κουτί που περιέχει 10 δισκία (blister 1x10), 20 δισκία (blister 2x10), & 30 δισκία (blister 3X10).

### **6.6. Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού**

Δεν είναι απαραίτητες.

## **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**

38362/08/29-5-2009

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

29-5-2009 (Ανανέωση)

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΙΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

30-7-2004.