– **HAMAPHARMA**/LEAF/Enalapril Plush Hama Pharma Tablets (**Q:**300x155mm)
– Sai 18.3.2017/New Text 8.4.2017/T 7.08.2017/

Enalapril Plus Hama Pharma

TABLETS

Enalapril Maleate / Hydrochlorothiazide 5/12.5, 10/25mg

WARNING: FETAL TOXICITY
- **When pregnancy is detected, discontinue the drug as soon as possible.**
- **Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus.**

COMPOSITION:
Each tablet of Enalapril Plus Hama Pharma 5/12.5 contains: Enalapril maleate 5 mg and Hydrochlorothiazide 12.5 mg.
Each tablet of Enalapril Plus Hama Pharma 10/25 contains: Enalapril maleate 10 mg and Hydrochlorothiazide 25 mg.
Excipients: Corn starch, Lactose monohydrate, Magnesium stearate, Sodium bicarbonate, Pregelatinized starch.

MECHANISM OF ACTION:
As a result of its diuretic effects, hydrochlorothiazide increases plasma renin activity, increases aldosterone secretion, and decreases serum potassium. Administration of Enalapril maleate blocks the renin-angiotensin-aldosterone axis and tends to reverse the potassium loss associated with the diuretic. In clinical studies, the extent of blood pressure reduction seen with the combination of Enalapril maleate and hydrochlorothiazide was approximately additive. The antihypertensive effect of the drug was usually sustained for at least 24 hours.

PHARMACOKINETICS:
Enalapril Maleate:
Absorption and metabolism: Following oral administration of Enalapril maleate, peak serum concentrations of Enalapril occur within about one hour. Enalapril absorption is not influenced by the presence of food in the gastrointestinal tract. Following absorption, Enalapril is hydrolyzed to Enalaprilat, which is a more potent angiotensin converting enzyme inhibitor than Enalapril; Enalaprilat is poorly absorbed when administered orally. Peak serum concentrations of Enalaprilat occur 3 to 4 hours after an oral dose of Enalapril maleate.
Elimination: Excretion of Enalaprilat and Enalapril is primarily renal. Approximately 94 % of the dose is recovered in the urine and feces as Enalaprilat or Enalapril.
Distribution: The serum concentration profile of Enalaprilat exhibits a prolonged terminal phase, apparently representing a small fraction of the administered dose that has been bound to ACE. The amount bound does not increase with dose, indicating a saturable site of binding. The effective half-life for accumulation of Enalaprilat following multiple doses of Enalapril maleate is 11 hours. The deposition of Enalapril and Enalaprilat in patients with renal insufficiency is similar to that in patients with normal renal function until the glomerular filtration rate is 30 mL/min or less.
Hydrochlorothiazide:
Absorption: After oral use diuresis begins within 2 hours, peaks in about 4 hours and lasts about 6 to 12 hours.
Metabolism, Elimination and distribution: Hydrochlorothiazide is not metabolized but is eliminated rapidly by the kidney. When plasma levels have been followed for at least 24 hours, the plasma half-life has been served to vary between 5.6 and 14.8 hours. At least 61 % of the oral dose is eliminated unchanged within 24 hours. Hydrochlorothiazide crosses the placental but not the blood-brain barrier.

INDICATIONS:
This drug is indicated for the treatment of hypertension. This fixed dose combination is not indicated for initial treatment.

CONTRAINDICATIONS:
This drug is contraindicated in:
- Patients who are hypersensitive to any component of this product.
- Patients with a history of angioedema related to previous treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor.
- Patients with hereditary or idiopathic angioedema.
- Because of the hydrochlorothiazide component, this product is contraindicated in patients with anuria or hypersensitivity to other sulfonamide-derived drugs.
- Do not co-administer aliskiren with this drug in patients with diabetes.

ADVERSE REACTIONS:
The most frequent clinical adverse experiences: dizziness, headache, fatigue and cough. Generally, adverse experiences were mild and transient in nature. Adverse experiences occurring in greater than two percent of patients: dizziness, headache, fatigue and cough, Muscle Cramps, Nausea, Asthenia, Orthostatic Effects, Impotence, Diarrhea .

WARNINGS:
Enalapril Maleate:
- Hypotension: Excessive hypotension was rarely seen in uncomplicated hypertensive patients but is a possible consequence of Enalapril use in persons such as those treated vigorously with diuretics or patients on dialysis. Syncope has been reported in 1.3 % of patients receiving the drug. In patients with severe congestive heart failure, with or without associated renal insufficiency, excessive hypotension has been observed and may be associated with oliguria and/or progressive azotemia, and rarely with acute renal failure and/or death. Because of the potential fall in blood pressure in these patients, therapy should be started under very close medical supervision. Such patients should be followed closely for the first 2 weeks of treatment and whenever the dose of Enalapril and/or diuretic is increased. Similar considerations may apply to patients with ischemic heart or cerebrovascular disease, in whom an excessive fall in blood pressure could result in a myocardial infarction or cerebrovascular accident. If hypotension occurs, the patient should be placed in the supine position and, if necessary, receive an intravenous infusion of normal saline. A transient hypotensive response is not a contraindication to further doses, which usually can be given without difficulty once the blood pressure has increased after volume expansion.
- Anaphylactoid and Possibly Related Reactions: Presumably because angiotensin-converting enzyme inhibitors affect the metabolism of certain products, including endogenous bradykinin, patients receiving ACE inhibitors (including enalapril) may be subject to a variety of adverse reactions, some of them serious.
- Head and Neck Angioedema: Angioedema of the face, extremities, lips, tongue, glottis and/or larynx has been reported in patients treated with angiotensin converting enzyme inhibitors, including enalapril. This may occur at any time during treatment. Angioedema associated with laryngeal edema may be fatal. Patients receiving coadministration of ACE inhibitor and mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitor (e.g., temsirolimus, sirolimus, everolimus) therapy may be at increased risk for angioedema.
- Intestinal Angioedema: Intestinal angioedema has been reported in patients treated with ACE inhibitors. These patients presented with abdominal pain (with or without nausea or vomiting); in some cases there was no prior history of facial angioedema.
- Anaphylactoid reactions have been reported in patients dialyzed with high-flux membranes and treated concomitantly with an ACE inhibitor.
- Neutropenia/Agranulocytosis: Marketing experience has revealed cases of neutropenia or agranulocytosis in which a causal relationship to enalapril cannot be excluded. Periodic monitoring of white blood cell counts in patients with collagen vascular disease and renal disease should be considered.
- Hepatic Failure: Patients receiving ACE inhibitors who develop jaundice or marked elevations of hepatic enzymes should discontinue the ACE inhibitor and receive appropriate medical follow-up.

Hydrochlorothiazide:
- Thiazides should be used with caution in severe renal disease. In patients with renal disease, thiazides may precipitate azotemia. Cumulative effects of the drug may develop in patients with impaired renal function. Thiazides should be used with caution in patients with impaired hepatic function or progressive liver disease, since minor alterations of fluid and electrolyte balance may precipitate hepatic coma.
- Sensitivity reactions may occur in patients with or without a history of allergy or bronchial asthma. The possibility of exacerbation or activation of systemic lupus erythematosus has been reported. Lithium generally should not be given with thiazides.
- Acute Myopia and Secondary Angle-Closure Glaucoma: Hydrochlorothiazide, a sulfonamide, can cause an idiosyncratic reaction, resulting in acute transient myopia and acute angle-closure glaucoma. Symptoms include acute onset of decreased visual acuity or ocular pain and typically occur within hours to weeks of drug initiation. Untreated acute angle-closure glaucoma can lead to permanent vision loss. The primary treatment is to discontinue hydrochlorothiazide as rapidly as possible.

PRECAUTION:
Enalapril Maleate:
- Aortic Stenosis /Hypertrophic Cardiomyopathy: As with all vasodilators, Enalapril should be given with caution to patients with obstruction in the outflow tract of the left ventricle.
- Impaired Renal Function: As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system, changes in renal function may be anticipated in susceptible individuals.
- In patients with severe congestive heart failure whose renal function may depend on the activity of the renin-angiotensin- aldorsterone system, treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors, including Enalapril, may be associated with oliguria and/or progressive azotemia and rarely with acute renal failure and/or death. In clinical studies in hypertensive patients with unilateral or bilateral renal artery stenosis, increases in blood urea nitrogen and serum creatinine were observed in 20 percent of patients. These increases were almost always reversible upon discontinuation of enalapril and/or diuretic therapy.
- Some patients with hypertension or heart failure with no apparent pre-existing renal vascular disease have developed increases in blood urea and serum creatinine, usually minor and transient, especially when enalapril has been given concomitantly with a diuretic. This is more likely to occur in patients with pre-existing renal impairment. Dosage reduction of enalapril and/or discontinuation of the diuretic may be required.
- Hyperkalemia: Elevated serum potassium (greater than 5.7 mEq/L) was observed in approximately 1 %of hypertensive patients in clinical trials treated with Enalapril alone. Hyperkalemia was less frequent (approximately 0.1 %) in patients treated with Enalapril plus hydrochlorothiazide. Risk factors for the development of hyperkalemia include renal insufficiency, diabetes mellitus, and the concomitant use of potassium-sparing diuretics, potassium supplements and/or potassium-containing salt substitutes, which should be used cautiously, if at all, with Enalapril.
- Cough: Presumably due to the inhibition of the degradation of endogenous bradykinin, persistent nonproductive cough has been reported with all ACE inhibitors, always resolving after discontinuation of therapy. ACE inhibitor-induced cough should be considered in the differential diagnosis of cough.
- Surgery/Anesthesia: In patients undergoing major surgery or during anesthesia with agents that produce hypotension, Enalapril may block angiotensin II formation.

Hydrochlorothiazide:
- Periodic determination of serum electrolytes to detect possible electrolyte imbalance should be performed at appropriate intervals for all patients receiving thiazide therapy. Hypokalemia may develop, especially with brisk diuresis, when severe cirrhosis is present, or after prolonged therapy. Hypokalemia may cause cardiac arrhythmia and may also sensitize or exaggerate the response of the heart to the toxic effects of digitalis (e.g., increased ventricular irritability). Because enalapril reduces the production of aldosterone, concomitant therapy with enalapril attenuates the diuretic-induced potassium loss. Dilutional hyponatremia may occur in edematous patients in hot weather; appropriate therapy is water restriction. Hyperuricemia may occur or frank gout may be precipitated in certain patients receiving thiazide therapy. In diabetic patients, dosage adjustments of insulin or oral hypoglycemic agents may be required. If progressive renal impairment becomes evident consider withholding or discontinuing diuretic therapy.
- Thiazides have been shown to increase the urinary excretion of magnesium; this may result in hypomagnesemia.
- Thiazides may decrease urinary calcium excretion. Thiazides may cause intermittent and slight elevation of serum calcium in the absence of known disorders of calcium metabolism. Increases in cholesterol and triglyceride levels may be associated with thiazide diuretic therapy.

Pregnancy: Category D
Enalapril Maleate: When used in pregnancy during the second and third trimesters, ACE inhibitors can cause injury and even death to the developing fetus. When pregnancy is detected, discontinue the drug as soon as possible.
Hydrochlorothiazide: Thiazides cross the placental barrier and appear in cord blood. There is a risk of fetal or neonatal jaundice, thrombocytopenia and possibly other adverse reactions that have occurred in adults.
Lactation: Enalapril, enalaprilat, and hydrochlorothiazide have been detected in human breast milk. Because of the potential for serious reactions in nursing infants from either drug, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Drug interactions:
Enalapril Maleate:
- Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System (RAS): Dual blockade of the RAS with angiotensin receptor blockers, ACE inhibitors, or aliskiren is associated with increased risks of hypotension, hyperkalemia, and changes in renal function (including acute renal failure) compared to monotherapy.
- Hypotension –Patients on Diuretic Therapy: Patients on diuretics and especially those, in whom diuretic therapy was recently instituted, may occasionally experience an excessive reduction of blood pressure after initiation of therapy with Enalapril. The possibility of hypotensive effects with Enalapril can be minimized by either discontinuing the diuretic or increasing the salt intake prior to initiation of treatment with Enalapril.
- Agents Causing Renin Release: The antihypertensive effect of Enalapril is augmented by antihypertensive agents that cause renin release (e.g., diuretics).
- Non-steroidal Anti-inflammatory Agents including Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors (COX-2 Inhibitors): In patients who are elderly, volume-depleted (including those on diuretic therapy), or with compromised renal function, co-administration of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, with ACE inhibitors, including Enalapril, may result in deterioration of renal function, including possible acute renal failure. These effects are usually reversible.
- Other Cardiovascular Agents: Enalapril has been used concomitantly with beta adrenergic-blocking agents, methyldopa, nitrates, calcium-blocking agents, hydralazine and prazosin without evidence of clinically significant adverse interactions.
- Agents Increasing Serum Potassium: Enalapril attenuates diuretic-induced potassium loss. Potassium sparing diuretics (e.g., spironolactone, triameterene, or amiloride), potassium supplements, or potassium-containing salt substitutes may lead to significant increases in serum potassium. Therefore, if concomitant use of these agents is indicated because of demonstrated hypokalemia they should be used with caution and with frequent monitoring of serum potassium.
- Lithium: Lithium toxicity has been reported in patients receiving lithium concomitantly with drugs which cause elimination of sodium, including ACE inhibitors.
- Gold: Nitritoid reactions (symptoms include facial flushing, nausea, vomiting and hypotension) have been reported rarely in patients on therapy with injectable gold (sodium aurothiomalate) and concomitant ACE inhibitor therapy including enalapril.
- mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitors: Patients receiving coadministration of ACE inhibitor or mTOR inhibitor (e.g., temsirolimus, sirolimus, everolimus) therapy may be at increased risk for angioedema.

Hydrochlorothiazide:
- Alcohol, barbiturates, or narcotics: Potentiation of orthostatic hypotension may occur.
- Antidiabetic drugs (oral agents and insulin): Dosage adjustment of the antidiabetic drug may be required.
- Other antihypertensive drugs: Additive effect or potentiation.
- Cholestyramine and colestipol resins: Absorption of hydrochlorothiazide is impaired in the presence of anionic exchange resins.
- Corticosteroids, ACTH: intensified electrolyte depletion, particularly hypokalemia.
- Pressor amines (e.g., norepinephrine): possible decreased response to pressor amines but not sufficient to preclude their use.
- Skeletal muscle relaxants, nondepolarizing (e.g., tubocurarine): Possible increased responsiveness to the muscle relaxant.
- Lithium: Diuretic agents reduce the renal clearance of lithium and add a high risk of lithium toxicity.
- Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: When this drug and non-steroidal anti-inflammatory agents are used concomitantly, the patient should be observed closely to determine if the desired effect of the diuretic is obtained.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:
Usual dosage range of Enalapril is 10 to 40 mg per day administered in a single or 2 divided doses. Hydrochlorothiazide is effective in doses of 12.5 to 50 mg daily.
Patient whose blood pressure is not adequately controlled with either enalapril or hydrochlorothiazide monotherapy may be given this drug (10-25). Further increases of Enalapril, hydrochlorothiazide or both depend on clinical response. The hydrochlorothiazide dose should generally not be increased until 2-3 weeks have elapsed.
In general, patients do not require doses in excess of 20 mg of Enalapril or 50 mg of hydrochlorothiazide.
The daily dosage should not exceed two tablets of this drug (10-25).
Replacement Therapy: The combination may be substituted for the titrated components.
Use in Renal Impairment: The usual regimens of therapy with this drug need not be adjusted as long as the patient's creatinine clearance is >30 mL/min/1.73 m (serum creatinine approximately ≤3 mg/dL or 265 µmol/L). In patients with more severe renal impairment, loop diuretics are preferred to thiazides, so enalapril maleate-hydrochlorothiazide is not recommended.
Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
Geriatric Use: Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection. Evaluation of the hypertensive patient should always include assessment of renal function.

OVERDOSAGE:
No specific information is available on the treatment of overdosage with this drug. Treatment is symptomatic and supportive. Therapy with this drug should be discontinued and the patient observed closely.
Enalapril Maleate: The most likely manifestation of overdosage would be hypotension, for which the usual treatment would be intravenous infusion of normal saline solution
Hydrochlorothiazide: The most common signs and symptoms observed are those caused by electrolyte depletion (hypokalemia, hypochloremia, hyponatremia) and dehydration resulting from excessive diuresis. If digitalis has also been administered, hypokalemia may accentuate cardiac arrhythmias.

PRESENTATION:
A box of 3 blisters, each contains 10 tablets.

STORAGE:
"Store at room temperature, between 20° - 25° C, away from moisture & light"
"Keep out of reach of children"

TPP1205607 **THIS IS A MEDICAMENT**
- A medicament is a product but unlike any other products.
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:
HAMA PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943

HAMA PHARMA

– **HAMAPHARMA**/LEAF/Enalapril Plush Hama Pharma Tablets (**Q:**300x155mm)
– Sai 18.3.2017/New Text 8.4.2017/T 7.08.2017/

إينالابريل بلس حماة فارما (أقراص)

إينالابريل ماليات/هيدروكلوروثيازيد ١٢,٥/٥ ملغ، ٢٥/١٠ ملغ

تحذير: السمية الجنينية
- عند اكتشاف الحمل، يجب إيقاف العلاج بالدواء حالا.
- الأدوية التي تعمل مباشرة على نظام الرينين - أنجيوتنسين يمكن أن تسبب أذية وموت للجنين المتشكل.

التركيب الكيميائي:
يحوي كل قرص من إينالابريل بلس حماة فارما ١٢,٥/٥ ملغ: إينالابريل ماليات ٥ ملغ وهيدروكلوروثيازيد ١٢,٥ملغ.
يحوي كل قرص من إينالابريل بلس حماة فارما ٢٥/١٠: إينالابريل ماليات ١٠ ملغ وهيدروكلوروثيازيد ٢٥ ملغ.

السواغات: نشاء الذرة، لاكتوز مونوهيدرات، سنيرات المغنزيوم، بيكربونات الصوديوم، نشاء مجلتن.

آلية التأثير:
يرفع هيدروكلوروثيازيد نتيجة تأثيراته المدرة نشاط الرينين البلازمي، يزيد من إفراز الألدوستيرون وينقص من تركيز البوتاسيوم في المصل، بينما يمنع تناول إينالابريل ماليات تشكل محور رينين–أنجوتنسين–ألدوستيرون ويعمل على عكس خسارة البوتاسيوم المرافق لتناول المدرات. أثبتت الدراسات السريرية أن مدى انخفاض ضغط الدم يعتمد على التأثير التجميعي الناتج عن كل من إينالابريل ماليات وهيدروكلوروثيازيد. ويستمر مدة ٢٤ ساعة على الأقل.

الحرائك الدوائية:
إينالابريل ماليات:
الامتصاص والاستقلاب: يصل إينالابريل ماليات إلى التركيز البلازمي الأعظمي خلال ساعة من تناوله فموياً، و لا يتأثر امتصاصه بوجود الطعام في القناة الهضمية. يتحلمه الإينالابريل إلى إينالابريلات بعد تناوله، الذي يعد بدوره أكثر فعالية كمثبّط للإنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين من إينالابريل ويكون امتصاصه ضعيفاً عندما يؤخذ فموياً. يصل التركيز الأعظمي لإينالابريلات بعد ٣–٤ ساعات من تناول جرعة فموية من إينالابريل ماليات.
الإطراح: يتم إفراز إينالابريلات وإينالابريل عن طريق الكلية بالدرجة الأولى. توجد حوالي ٩٤ ٪ من الجرعة في البول والبراز كإينالابريلات وإينالابريل.
التوزع: يبين مخطط التركيز البلازمي للإينالابريلات طوراً نهائياً مديداً وهو يمثل جزءً صغيراً من الجرعة المعطاة التي تم ارتباطها بالأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) ولا تزداد الكمية المرتبطة بزيادة الجرعة مما يدل على حدوث إشباع بالارتباط. يبلغ نصف العمر الفعال الناتج عن تراكم إينالابريلات بعد تناول جرعات متعددة من إينالابريل ماليات هو ١١ ساعة. يشابه توضع إينالابريلات وإينالابريل عند مرضى القصور الكلوي توضعه عند المرضى ذوي وظيفة الكلوية الطبيعية حتى معدل ترشيح كيبي ٣٠ مل / دقيقة أو أقل.
الهيدروكلوروثيازيد:
الامتصاص: يبدأ إدرار البول بعد ساعتين من تناوله فموياً ويصل إلى قمة الامتصاص خلال ٤ ساعات ويستمر من ٦ إلى ١٢ ساعة.
الاستقلاب، الإطراح والتوزع: لا يتم استقلاب الهيدروكلوروثيازيد ويطرح سريعاً عبر الكلية. يتراوح نصف العمر البلازمي بين ٥,٦ و١٤,٨ ساعة خلال ٢٤ ساعة حيث يطرح ٦١ ٪ على الأقل من الجرعة المتناولة فموياً بشكل غير متبدل خلال ٢٤ ساعة. يعبر هيدروكلوروثيازيد المشيمة ولا يخترق حاجز الدم في الدماغ.

الاستطبابات:
إينالابريل ماليات:
يستطب هذا الدواء لعلاج ارتفاع ضغط الدم. الجرعة الثابتة من هذه المشاركة لا تستطب كمعالجة بدئية.

مضادات الاستطبابات:
يعد هذا الدواء مضاداً للاستطباب في الحالات التالية:
– المرضى الذين لديهم فرط حساسية لأي من مكونات هذا المستحضر.
– المرضى الذين لديهم قصة مرضية بحدوث وذمة وعائية نتيجة علاجات سابقة بالأدوية المثبطة للإنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين.
– المرضى المصابون بوذمة وعائية وراثية أو مجهولة السبب.
– نتيجة لوجود هيدروكلوروثيازيد، يعتبر هذا الدواء مضاد استطباب للمرضى المصابين بانقطاع البول أو لديهم فرط حساسية لمشتقات السلفونامايد.
– يجب عدم تناول الاليسكيرين بالتزامن مع هذا الدواء عند مرضى السكري.

التأثيرات الجانبية:
أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً الدوخة، الصداع، التعب والسعال وهي خفيفة وعابرة. بشكل عام، الآثار السلبية التي تحدث بنسبة أكبر من ٢٪ من المرضى: دوخة، صداع، تعب، سعال، معصلات عضلية (تشنجات)، غثيان، وهن، تأثيرات انتصابية، عنانة وإسهال.

التحذيرات:
إينالابريل ماليات:
– انخفاض ضغط الدم: نادراً ما يحدث انخفاض مفرط لضغط الدم عند المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم غير المعقد ولكن من الممكن حدوثه عند تناول الاينالابريل من قبل الأشخاص الذين تم علاجهم بالمدرات أو المرضى الخاضعين للغسيل الكلوي. حيث ظهرت حالات إغماء عند ١,٣٪ من المرضى الذين تلقوا الاينالابريل. كما لوحظ حدوث انخفاض مفرط لضغط الدم عند المرضى المصابين بفشل القلب الاحتقاني الشديد، سواء المترافق بالقصور الكلوي أو غير المترافق، وقد يترافق بقلة البول و/أو آزوتيمية متقدمة – نقص آزوت – ونادراً بالفشل الكلوي الحاد و/أو الموت. يجب أن يبدأ العلاج تحت إشراف طبي دقيق جداً بسبب احتمال حدوث هبوط في ضغط الدم عند هؤلاء المرضى، وينبغي مراقبة مثل هؤلاء المرضى عن كثب أول أسبوعين من العلاج وعند زيادة جرعة الاينالابريل و/أو المدر. ويجب إتباع الاعتبارات نفسها عند المرضى المصابين بنقص التروية القلبية أو الأمراض الدماغية الوعائية حيث أن حدوث انخفاض مفرط في ضغط الدم يمكن أن يؤدي إلى احتشاء عضلة القلب أو أذيات وعائية دماغية. عند حدوث انخفاض في ضغط الدم يجب وضع المريض بوضعية الاستلقاء وإعطائه سيروماً ملحياً ورديا. لا يعد انخفاض ضغط الدم العرضي مضاد استطباب للجرعات الإضافية والتي غالباً ما تعطى دون حدوث صعوبات بعد أن يعود ضغط الدم إلى الارتفاع عن طريق تعويض الحجم.
– ردود فعل التأقية: تؤثر مثبطات ACE (بما فيها الاينالابريل) على استقلاب بعض المواد بما في ذلك البراديكينين داخلي المنشأ، المرضى المعالجين بمثبطات ال ACE بما فيها الاينالابريل قد يكونون عرضة للعديد من الآثار السلبية بعضها خطير.
– الوذمة الوعائية للرأس والعنق: الوذمة الوعائية للوجه، الأطراف، الشفاه، اللسان، لسان المزمار، و /أو الحنجرة تم تسجيلها لدى المرضى المعالجين بمثبطات الانزيم المحول للانجيوتنسين بما فيها الاينالابريل، هذا قد يحدث في أي زمن من العلاج. الوذمة الوعائية المرتبطة بوذمة الحنجرة قد تكون قاتلة. المرضى المعالجين بواسطة مثبطات ال ACE بالتزامن مع الأدوية المثبطة ل mTOR (تيمسيروليموس، سيروليموس، ايفيروليموس) قد يكونون عرضة لخطر الوذمة الوعائية.
– الوذمة الوعائية المعوية: تم الإبلاغ عن حدوث وذمة وعائية معوية عند المرضى المعالجين بمثبطات ACE، حدثت لدى هؤلاء المرضى آلام بطنية (مع أو بدون الغثيان أو القيء)، وفي بعض الحالات لا يوجد تاريخ مرضي سابق لحدوث وذمة وعائية في الوجه.
– تم تسجيل حالات من التفاعلات التأقية عند مرضى التحال بواسطة الغشاء عالي النفوذية مع الاستخدام المتزامن لمثبطات ال ACE.
– قلة العدلات / ندرة المحببات: أظهرت الاختبارت بعد التسويق حدوث حالات من قلة العدلات أو ندرة المحببات مع ارتباط سببي بالاينالابريل لا يمكن استبعاده. يجب اعتبار الفحوص الدورية لتعداد الكريات البيضاء في المرضى المصابين بأمراض وعائية كولاجينية ومرضى الكلى.
– الفشل الكبدي: يجب إيقاف العلاج لدى المرضى المعالجين بـ بمثبطات ACE الذين ظهر لديهم يرقان أو ارتفاع ملحوظ في الأنزيمات الكبدية وإخضاعهم لعلاج طبي مناسب.

هيدروكلوروثيازيد:
– يجب استخدام الثيازيدات بحذر عند الإصابة بمرض كلوي شديد لأنه قد يسبب ازوتيميا عند مرضى الكلى. كما قد يحدث تراكم للدواء عند المرضى الذين يعانون من اعتلال في وظيفة الكلى. كما يجب استخدام الثيازيدات بحذر لدى مرضى اختلال وظائف الكبد أو المرض الكبدي المتقدم حيث أن التغييرات الطفيفة في توازن السوائل والشوارد قد تسبب غيبوبة كبدية.
– قد تحدث ردات فعل تحسسية لدى المرضى سواء كان أو لم يكن لديهم تاريخ سابق لحالات التحسس أو يعانون من الربو القصبي. وسجلت حالات عن إمكانية تفاقم أو تنشيط الذئبة الحمامية. بشكل عام يجب عدم إعطاء الليثيوم مع الثيازيد.
– قصر النظر الحاد والثانوي والزرق مغلق الزاوية الثانوي: قد يسبب الهيدروكلوروثيازيد، سلفونامايد، تحسساً ذاتياً مؤدياً إلى قصر نظر حاد عرضي و زرق مغلق الزاوية. تبدأ الأعراض بتناقص حاد لدقة الإبصار أو ألم عيني وعادة ما يظهر خلال ساعات إلى أسابيع من بدء تناول الدواء. وقد يؤدي عدم علاج الزرق إلى فقدان بصر دائم. تبدأ المعالجة بإيقاف الدواء بأسرع ما يمكن.

الاحتياطات:
إينالابريل ماليات:
– تضيق الأبهر/اعتلال عضلة القلب الضخامي: ككل الموسعات الوعائية، يجب إعطاء اينالابريل بحذر لدى المرضى المصابين بانسداد في تدفق القناة الخارجة من البطين الأيسر.
– اختلال وظائف الكلى: نتيجة تثبيط جهاز رينين–أنجيوتنسين–ألدوسترون قد يحدث تغير في وظيفة الكلى عند بعض الأشخاص المستعدين لذلك.
– قد يترافق العلاج ب بمثبطات ACE بما فيها اينالابريل لدى المرضى المصابين بفشل القلب الاحتقاني الشديد، الذين تعتمد وظيفة الكلى لديهم على نشاط جهاز الرينين–أنجيوتنسين–ألدوسترون، مع قلة البول و/أو نقص مستمر في آزوت الدم ونادراً قصور كلوي حاد و/أو الموت. تم ملاحظة ارتفاع في بولة الدم والنتروجين و كرياتينين المصل عند ٢٠ ٪ من مرضى ارتفاع الضغط الذين يعانون من تضيق الشريان الكلوي ثنائي أو أحادي الجانب في الدراسات السريرية. هذه الارتفاعات تكون دائما عكوسة عند إيقاف العلاج بالإينالابريل و / أو العلاج بالمدر.
– قد يحدث زيادة في بولة الدم وكرياتينين المصل عند بعض مرضى ارتفاع الضغط أو فشل القلب المترافق مع مرض كلوي وعائي غير ظاهر متواجد سابقا ويكون عادة خفيف وعابر خاصة عندما يتم استخدام الإينالابريل بالتزامن مع المدر، تحدث هذه الظاهرة غالبا عند مرضى الاعتلال الكلوي المتواجد سابقا. قد يحتاج ذلك لتخفيض جرعة الإينالابريل و / أو إيقاف المدر.
– فرط بوتاسيوم الدم: يلاحظ ارتفاع في تركيز البوتاسيوم في المصل (أعلى من ٥,٧ ميلي مكافيء/ل) عند حوالي (١ ٪) من مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين يتناولون اينالابريل لوحده بينما تنخفض هذه النسبة (حوالي ٠,١ ٪) عند المرضى الذين يتناولون اينالابريل مع هيدروكلوروثيازيد. تشمل عوامل الخطر الناتج عن تطور فرط بوتاسيوم الدم القصور الكلوي وداء السكري والاستخدام المتزامن لمدرات البول الحافظة للبوتاسيوم، مكملات البوتاسيوم و /أو بدائل الملح التي تحتوي على البوتاسيوم، و التي يجب أن تستخدم بحذر، على كل حال، مع إينالابريل.
– البعال: سجلت حالات سعال مستمر غير منتج عند تناول بمثبطات ACE بسبب تثبيط تفكك البراديكنين داخلي المنشأ والذي يتوقف بعد إيقاف العلاج. يجب اعتبار السعال المحفز بواسطة مثبطات ال ACE عند تشخيص سبب السعال.
– الجراحة / التخدير: قد يمنع اينالابريل تشكل الأنجوتنسين II عند المرضى الذين يخضعون لعمليات جراحية كبرى أو أثناء التخدير بمواد تسبب انخفاضا لضغط الدم.

هيدروكلوروثيازيد:
– يجب إجراء فحوصات دورية لتركيز شوارد المصل خلال فترات زمنية ملائمة لكشف أي خلل في توازن الشوارد لدى كل المرضى المعالجين بواسطة المدرات التيازيدية.
– قد يحدث هبوط في بوتاسيوم الدم خاصة عند الادرار القسري، في حالة التليف الجاد أو في المعالجة الطويلة الأمد. قد يسبب هبوط بوتاسيوم الدم لا نظمية قلبية أو قد يحسس القلب أو يفاقم الاستجابة القلبية للتأثير السام للديجيتال (زيادة الهيجان البطيني). بما أن الاينالابريل ينقص إنتاج الالدوستيرون، الاستخدام المتزامن للاينالابريل ينقص فقدان البوتاسيوم المحفز عن طريق المدر. قد يحدث نقص صوديوم الدم الناتج عن التمديد عند مرضى الوذمة في الجو الحار، يكون العلاج المناسب بتحديد تناول الماء. قد يحدث فرط في بولة الدم أو نقرس واضح عند المرضى المعالجين بالتيازيد. عند مرضى السكري قد تحتاج جرعة الأنسولين أو الأدوية المضادة للسكري الفموية للتعديل. عندما يصبح الاعتلال الكلوي واضح يجب الأخذ بعين الاعتبار إيقاف المعالجة بالمدرات.
– تزيد التيازيدات من اطراح المغنزيوم، مما يسبب هبوط مغنزيوم الدم.
– تنقص التيازيدات من الاطراح الكلوي للكالسيوم مما يسبب ارتفاع متقطع وطفيف في كالسيوم السيروم في غياب اضطرابات الاستقلاب في الكالسيوم.
– قد يحدث ازدياد في مستويات الكوليستيرول والشحوم الثلاثية مرتبطة بالمدرات التيازيدية.

التداخلات الدوائية:
إينالابريل ماليات:
– الاحصار المزدوج لجملة الانجيوتنسين – الرينين: الاحصار المزدوج لنظام الرينين – الانجيوتنسين بواسطة حاصرات مستقبلات الانجيوتنسين أو مثبطات ال ACE أو الاليسكيرين يرتبط بزيادة خطر حدوث هبوط في الضغط، فرط في بوتاسيوم الدم و تغيرات في وظائف الكلى متضمنا فشل كلوي حاد مقارنة بالعلاج الاحادي.
– انخفاض ضغط الدم، المرضى المعالجون بالمدرات: قد يتعرض المرضى المعالجون بالمدرات – وخاصة الذين يدؤوا بالمعالجة حديثا – إلى انخفاض حاد في ضغط الدم بعد تناول العلاج مع اينالابريل. يمكن إنقاص هذه التأثيرات بإيقاف استخدام المدرات أو زيادة كمية الأملاح المتناولة قبل بدء العلاج مع اينالابريل.
– العوامل المسببة لتحرر الرينين: يزداد التأثير الخافض للضغط للاينالابريل عند تناوله مع الأدوية الحافظة للضغط التي تسبب تحرر الرينين (مثل المدرات).
– مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما فيها المثبطات الإنتقائية للسيكلواوكسجناز-٢ (مثبطات COX-2): قد يسبب تناوله مع هذه الأدوية لدى المرضى كبار السن، أو من لديهم نقص في السوائل (بما فيهم المرضى المعالجون بالمدرات)، أو المرضى المصابين بضعف الوظيفة الكلوية بالمشاركة مع مثبطات ACE، بما فيها إينالابريل، إلى حدوث تلف في وظيفة الكلى، تشمل احتمال حدوث قصور كلوي حاد إلا أن هذه التأثيرات عكوسة.
– الأدوية القلبية الوعائية: لم يظهر أي دليل على ظهور تأثيرات سريرية عند استخدام اينالابريل بالتزامن مع حاصرات بيتا الأدرينالية، ميثيل دوبا، نترات، حاصرات الكالسيوم، الهيدرالازين و برازوسين.
– العوامل التي تزيد تركيز البوتاسيوم في المصل: يقلل اينالابريل من نقص البوتاسيوم الذي تسببه المدرات. لذا فإن استخدام اينالابريل مع المدرات المحتفظة بالبوتاسيوم (مثل سبيرولاكتون، تري امتيرين أو أميلوريد)، أو مع متممات البوتاسيوم أو بدائل الأملاح الحاوية على البوتاسيوم قد يؤدي إلى ازدياد تركيز البوتاسيوم في المصل لذا يجب عند استخدامهم المتزامن أن يتم ذلك بحذر مع مراقبة دورية لتركيز البوتاسيوم في المصل بسبب نقص البوتاسيوم.
– الليثيوم: سجلت حالات سمية الليثيوم عند المرضى الذين يتناولون الليثيوم بالتزامن مع الأدوية التي تسبب طرح الصوديوم مع فيها بمثبطات ACE.
– الذهب: نادراً ما تسجل ردات فعل نتريتية (تشمل أعراضها احمرار الوجه، غثيان، إقياء وانخفاض ضغط الدم) عند المرضى الذين يعالجون بالذهب عن طريق الحقن (اوروتيومالات الصوديوم) بالتزامن مع مثبطات ACE بما فيها الاينالابريل.
– مثبطات الـmTOR: المرضى الذين يتناولون الأدوية المثبطة لل ACE بالتزامن مع مثبطات الـmTOR (تيمسيروليموس، سيروليموس،ايفيروليموس) هم في عرضة لخطر الوذمة الوعائية.

هيدروكلوروثيازيد:
– الكحول، الباربيتورات أو الأدوية الأفيونية: قد يزداد التأثير الخافض للضغط الانتصابي.
– أدوية السكري (الأدوية الفموية والأنسولين): من الممكن تعديل جرعة أدوية السكري.
– الأدوية الأخرى الحافظة للضغط: حدوث تأثيرا إضافي.
– كوليستيرامين وراتين الكوليستيبول: يضعف امتصاص الهيدروكلوروثيازيد بوجود الراتينات سلبية التبادل.
– الستيروئيدات القشرية، ACTH: استنزاف في الشوارد، بشكل خاص نقص بوتاسيوم الدم.
– الامينات الرافعة للضغط (النورابينيفرين): إنقاص محتمل لفعالية الأمينات الرافعة للضغط لكن ليس إلى حد التوقف عن استخدامه.
– مرخيات العضلات غير المزيلة للاستقطاب (مثل توبوكورارين): زيادة الاستجابة للمرخي العضلي.
– الليثيوم: تنقص المدرات التصفية الكلوية لليثيوم وترفع مخاطر السمية بالليثيوم بشكل كبير.
– مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية: يجب أن يخضع المريض إلى مراقبة عن كثب عند تناول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مع هذا الدواء في الوقت نفسه للتأكد من الحصول على التأثير المدر المطلوب.

الحمل: التصنيف الحملي D
إينالابريل ماليات: يمكن أن تسبب مثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين أذية للأجنة وقد تكون مميتة عندما يؤخذ الدواء خلال الثلثين الثاني والثالث من الحمل، لذا يجب إيقاف الدواء عند اكتشاف الحمل بأسرع وقت ممكن.
هيدروكلوروثيازيد: تعبر الثيازيدات حاجز المشيمة وتظهر في دم الحبل السري. كما أن هناك خطر حدوث يرقان جنيني، قلة الصفيحات، وغيرها من التأثيرات السلبية التي ظهرت عند البالغين.
الارضاع: تم رصد الاينالابريل والاينالابريلات، والهيدروكلوروتيازيد في حليب الثدي لدى الانسان. بسبب احتمال التأثيرات الخطيرة على الرضيع لكلا الدوائين، يجب اتخاذ القرار إما بإيقاف الدواء أو إيقاف الإرضاع اخذين بعين الاعتبار أهمية الدواء للأم.

الجرعة و طريقة الاستعمال:
الجرعة اليومية لإينالابريل هي ١٠ إلى ٤٠ ملغ تؤخذ كجرعة مفردة أو تقسم إلى جرعتين. بينما الجرعة الفعالة اليومية لهيدروكلوروثيازيد تتراوح بين ١٢,٥ و٥٠ ملغ.
المرضى الذين لا يمكن ضبط ضغط الدم لديهم بواسطة اينالابريل أو هيدروكلوروثيازيد لوحدهما يمكن أن يعطى الدواء بجرعة ٢٥/١٠. تعتمد زيادة جرعة اينالابريل، هيدروكلوروثيازيد أو كليهما على مدى الاستجابة السريرية. غالباً لا يمكن زيادة جرعة الهيدروكلوروثيازيد قبل مضي ٢–٣ أسابيع من بدء العلاج. بشكل عام لا يحتاج المرضى لجرعة تزيد عن ٢٠ ملغ من اينالابريل أو٥٠ ملغ من هيدروكلوروثيازيد.
يجب ألا تتجاوز الجرعة اليومية مضغوطتان من الدواء ٢٥/١٠.
المعالجة البديلة: يمكن استبدال المعالجة الأحادية بهذه التركيبة عند الحاجة لرفع الجرعة.
الاستخدام عند مرضى الاعتلال الكلوي: لا داع لتعديل الجرعة اليومية طالما أن تصفية الكرياتينين لدى المرضى ٣٠<مل / دقيقة /١,٧٣م٢) سيروم الكرياتنين تقريبا ٣ ملغ أو ٢٦٥ ميكرومول /ل. في مرضى الاعتلال الكلوي الأكثر شدة يفضل مدر العروة على مدر التيازيد لذلك تركيبة الاينالابريل مع الهيدروكلوروتيازيد لا ينصح بها.
الاستخدام لدى الأطفال: لم يثبت أمان وفعالية استخدام الدواء عند هذه الفئة العمرية.
الاستخدام لدى كبار السن: بما أن كبار السن هم الأكثر عرضة لتناقص الوظيفة الكلوية، يجب الحذر عند اختيار الجرعة. يجب أن يتضمن إعادة التقييم لمرضى ارتفاع ضغط الدم تقييم الوظيفة الكلوية.

فرط الجرعة: لا يوجد معلومات محددة متوافرة عن فرط الجرعة بهذا الدواء، تكون المعالجة عرضية وداعمة، يجب إيقاف العلاج مباشرة ومراقبة المريض عن كثب.
إينالابريل ماليات: أكثر الأعراض احتمالاً عند فرط الجرعة حدوث انخفاض في ضغط الدم والتي تعالج بالتسريب الوريدي للسيروم الملحي.
هيدروكلوروثيازيد: أكثر الأعراض شيوعاً تلك الناتجة عن نقص الشوارد (نقص بوتاسيوم الدم، نقص كلوريد الدم، نقص صوديوم الدم) والتجفاف الناتج عن إدرار البول المفرط. وفي حال إعطاء مركبات الديجيتال فإن نقص بوتاسيوم الدم قد تسرع اللانظمية القلبية.

التعبئة:
علبة من الكرتون تحوي بليستر عدد (٣)، كل بليستر يحوي ١٠ أقراص.

شروط الحفظ:
"يحفظ في درجة حرارة الغرفة، بين ٢٠°– ٢٥°م، بعيداً عن الرطوبة والضوء"
"يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال"

إن هـذا دواء	TPP1207317
– الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات.	
– الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.	
– اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك. فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره.	
– لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.	
– لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.	
لاتترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال	
(مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)	

إنتاج:
حماة فارما حماة – سورية
هاتف: ٨٦٧٣٩٤١ ٣٣ ٩٦٣+ فاكس: ٨٦٧٣٩٤٣ ٣٣ ٩٦٣+
HAMA PHARMA