

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

ANALEPT

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

1. Δισκία 5mg/Tab

Κάθε δισκίο περιέχει: Enalapril maleate 5mg

2. Δισκία 10mg/Tab

Κάθε δισκίο περιέχει: Enalapril maleate 10mg

2. Δισκία 20mg/Tab

Κάθε δισκίο περιέχει: Enalapril maleate 20mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία της Υπέρτασης
- θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας
- Πρόληψη της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$).
(Βλ. λήμμα 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες)

4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης

Η απορρόφηση των δισκίων ENALAPRIL MALEATE δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) και την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

Υπέρταση

Η αρχική δόση είναι 5 έως ως το ανώτατο 20 mg. εξαρτώμενη από το βαθμό της υπέρτασης και την κατάσταση του ασθενούς (βλ. παρακάτω). Το ENALAPRIL MALEATE λαμβάνεται μία φορά ημερησίως. Σε ήπιου βαθμού υπέρταση, η συνιστώμενη αρχική δοσολογία είναι 5mg ως 10 mg. Ασθενείς με πολύ έντονα ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης -αλδοστερόνης (π.χ. νεφραγγειακή υπέρταση, μειωμένο όγκο υγρών και/ή άλατος, καρδιακή αντιρρόπηση, ή σοβαρή υπέρταση) μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά την έναρξη της χορήγησης. Συνιστάται η αρχική δόση των 5mg ή χαμηλότερη σε τέτοιους ασθενείς και η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Προηγούμενη θεραπεία με μεγάλες δόσεις διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του όγκου και σε κίνδυνο για υπόταση με την έναρξη της θεραπείας με εναλαπρίλη. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται αρχική δοσολογία 5 mg ή μικρότερη. Αν είναι δυνατόν, η θεραπεία με τα διουρητικά θα πρέπει να διακοπεί για 2 -3 μέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με ENALAPRIL MALEATE. Θα πρέπει να παρακολουθούνται η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού.

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 20 mg ημερησίως. Η μέγιστη δόση συντήρησης είναι 40 mg ημερησίως.

Σε υπερτασικούς ασθενείς εάν το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να επιτευχθεί σε διάστημα 3-4 βδομάδων με χορήγηση μιας συγκεκριμένης δοσολογίας, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

Καρδιακή ανεπάρκεια / Ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας

Κατά την θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας το ENALAPRIL MALEATE

χορηγείται επιπρόσθετα με διουρητικά και όπου είναι αναγκαίο δακτυλίτιδα ή β-αναστολείς. Η αρχική δόση του ENALAPRIL MALEATE σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας είναι 2.5 mg και θα πρέπει να χορηγούνται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση για να προσδιοριστεί η αρχική επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Κατά την απουσία ή μετά την αποτελεσματική θεραπεία συμπτωματικής υπότασης, μετά την έναρξη θεραπείας με ENALAPRIL MALEATE σε καρδιακή ανεπάρκεια, η δόση θα πρέπει σταδιακά να αυξηθεί στη συνήθη δόση συντήρησης των 20 mg χορηγούμενα είτε εφάπαξ, είτε σε δύο διαιρεμένες δόσεις ανάλογα με την ανεκτικότητα του ασθενούς. Αυτή η τιτλοποίηση συνιστάται να διεξάγεται μέσα σε περίοδο 2 -4 εβδομάδων . Η μέγιστη δόση είναι 40 mg ημερησίως, χορηγούμενη σε δύο διηρημένες δόσεις.

Συνιστώμενη τιτλοποίηση δοσολογίας του ENALAPRIL MALEATE σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια/ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας

ΕΒΔΟΜΑΔΑ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ (mg/ημέρα)
Εβδομάδα 1	Ημέρες 1 ως 3 : 2,5 mg/ημέρα* σε εφάπαξ δόση Ημέρες 4 ως 7 : 5 mg/ημέρα σε δύο διαιρεμένες δόσεις
Εβδομάδα 2	10 mg/ημέρα σε εφάπαξ δόση ή σε δύο διαιρεμένες δόσεις
Εβδομάδες 3 και 4	20 mg/ημέρα σε εφάπαξ δόση ή σε δύο διαιρεμένες δόσεις

*Ιδιαίτερες προφυλάξεις θα πρέπει να ληφθούν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή σε αυτούς που λαμβάνουν διουρητικά (βλ. 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Η αρτηριακή πίεση και η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας με ENALAPRIL MALEATE (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) επειδή έχει αναφερθεί υπόταση και (πιο σπάνια) ακόλουθη νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, η δόση θα πρέπει να μειώνεται, κατά τα δυνατά, πριν την έναρξη της θεραπείας με ENALAPRIL MALEATE . Η εμφάνιση υπότασης μετά την αρχική δόση του ENALAPRIL MALEATE δεν υποδηλώνει ότι η υπόταση θα επανεμφανιστεί κατά τη χρόνια θεραπεία με ENALAPRIL MALEATE και δεν αποκλείει τη συνεχή χορήγηση του φαρμάκου. Θα πρέπει επίσης να ελέγχεται το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία.

Συμπτωματική υπόταση

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση συμπτωματικής υπότασης, όπως για παράδειγμα ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη άλατος με ή χωρίς υπονατριαιμία, ασθενείς με υποογκαιμία ή ασθενείς που έχουν λάβει ισχυρή διουρητική αγωγή θα πρέπει να διορθώσουν αυτές τις καταστάσεις, αν είναι δυνατόν, πριν την έναρξη της αγωγής με αναστολείς MEA. Η πίεση του αίματος, η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με αναστολείς MEA (βλέπε ενότητα 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Παρόμοιες προφυλάξεις ισχύουν επίσης για ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική πτώση της πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Δοσολογία σε νεφρική δυσλειτουργία

Δεδομένου ότι οι αναστολείς MEA ή οι δραστικοί μεταβολίτες τους απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών, σε ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική λειτουργία, η δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να ελαττώνεται προκειμένου να αποφευχθεί η συσσώρευση και ο κίνδυνος τοξικότητας που σχετίζεται με τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Οι υποδείξεις για τη δοσολογία πρέπει να βασίζεται στην κάθαρση της

κρεατινίνης (να γίνονται ανάλογα με το βαθμό της νεφρικής βλάβης).

Γενικά, τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων της εναλαπρίλης θα πρέπει να παρατείνονται και/ή να μειώνεται η δοσολογία

	30 < CrCL < 80 ml/min	5-10 mg
	10 < CrCL ≤ 30 ml /min	2.5 mg
	CrCL ≤ 10 ml /min	2.5 mg κατά τις ημέρες της αιμοκάθαρσης

*Βλέπε 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Ασθενείς σε αιμοδιύλιση.

Το άλας της εναλαπρίλης απομακρύνεται κατά την αιμοκάθαρση. Τις ημέρες που οι ασθενείς δεν είναι σε αιμοκάθαρση, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

Δοσολογία σε ηλικιωμένους και στην ηπατική ανεπάρκεια

Η δόση θα πρέπει να καθορίζεται ανάλογα (βλ.4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση Νεφρική ανεπάρκεια).

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία κλινικών μελετών για τη χρήση του ENALAPRIL MALEATE σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά.

Για τους ασθενείς που μπορούν να μασήσουν δισκία, η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται ως προς το προφίλ του ασθενούς και την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 2,5 mg σε ασθενείς 20 ως < 50 kg και 5 mg σε ασθενείς ≥ 50 kg. Το ENALAPRIL MALEATE χορηγείται μία φορά την ημέρα. Η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς ως το μέγιστο των 20 mg σε ασθενείς 20 ως < 50 kg και 40 mg σε ασθενείς ≥50 kg (βλ. 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Το ENALAPRIL MALEATE δεν συνιστάται σε βρέφη και σε παιδιατρικούς ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 30ml/min/1,73 m², επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην εναλαπρίλη, σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα ή οποιοδήποτε άλλο αναστολέα MEA.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς MEA
- Ιδιοπαθές ή κληρονομικό αγγειοοίδημα
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ.4.6. Κύηση και γαλουχία)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμπτωματική υπόταση

Συμπτωματική υπόταση εμφανίζεται σπάνια σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς. Σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν ENALAPRIL MALEATE συμπτωματική υπόταση είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί εάν ο ασθενής, έχει μειωμένο όγκο υγρών, που οφείλεται για παράδειγμα στη διουρητική αγωγή ή στο διαιτητικό περιορισμό του άλατος ή στην αιμοδιύλιση, διάρροια ή έμετο ή σε ασθενείς που έχουν σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη (βλεπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς σχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί συμπτωματική υπόταση.

Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με μεγάλο βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια περισσότερο σοβαρού βαθμού, όπως συμβαίνει σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών της αγκύλης, υπονατρίαμια ή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτούς τους ασθενείς η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει κάτω από πολύ στενή ιατρική παρακολούθηση ακόμη και αν η δόση του ENALAPRIL MALEATE και/ή του διουρητικού αναπροσαρμόζεται. Θα

πρέπει να διορθωθούν αυτές οι καταστάσεις, αν είναι δυνατόν, πριν την έναρξη της αγωγής με ENALAPRIL MALEATE. Παρόμοιες προφυλάξεις θα πρέπει να εφαρμόζονται επίσης σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο στους οποίους η υπερβολική υπόταση θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν αναπτυχθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και εάν είναι αναγκαίο, θα πρέπει να λάβει ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού. Παροδική υποτασική ανταπόκριση δεν αποτελεί αντένδειξη για περαιτέρω χορήγηση, η οποία θα μπορεί να χορηγηθεί συνήθως χωρίς δυσκολία, μόλις η αρτηριακή πίεση αυξηθεί κατόπιν αύξησης του όγκου.

Σε ορισμένους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να εμφανιστεί επιπλέον μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με ENALAPRIL MALEATE. Αυτή η ενέργεια αναμένεται και συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας. Εάν η υπόταση γίνεται συμπτωματική, μπορεί να απαιτηθεί ελάττωση και/ή διακοπή του ENALAPRIL MALEATE.

Αορτική στένωση ή στένωση της Μιτροειδούς Βαλβίδος/ Υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

Όπως όλοι οι αγγειοδιαστολείς, οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας και απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας όπως αορτική στένωση ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Βλάβη νεφρικής λειτουργίας

Σε περιπτώσεις νεφρικής βλάβης (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min) η αρχική δόση της εναλαπρίλης θα πρέπει να προσαρμόζεται, σύμφωνα με την κάθαρση της κρεατινίνης του ασθενούς. (βλ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης) και κατόπιν σύμφωνα με την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Η τακτική παρακολούθηση του καλίου και της κρεατινίνης είναι μέρος της δέουσας ιατρικής πρακτικής γι' αυτούς τους ασθενείς.

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπόταση μετά από την έναρξη της αγωγής με ENALAPRIL MALEATE μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Σε μερικούς ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση αρτηρίας μονήρους νεφρού οι οποίοι έχουν λάβει αγωγή με ENALAPRIL MALEATE έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στην ουρία του αίματος και την κρεατινίνη του ορού, οι οποίες είναι συνήθως αναστρέψιμες με τη διακοπή της αγωγής. Αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Αν συνυπάρχει και νεφραγγειακή υπέρταση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας. Σε αυτούς τους ασθενείς η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση δόσεων.

Δεδομένου ότι η αγωγή με διουρητικά μπορεί να είναι παράγοντας συνεισφοράς στα προαναφερθέντα, πρέπει να διακόπτονται τα διουρητικά και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της αγωγής.

Ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς με μη εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο ανέπτυξαν αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού, συνήθως μικρής κλίμακας και παροδικές, ιδίως όταν τους χορηγήθηκε εναλαπρίλη ταυτόχρονα με ένα διουρητικό. Απαιτείται η μείωση της δοσολογίας της εναλαπρίλης και/ή διακοπή του διουρητικού. Αυτή η κατάσταση είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση Νεφραγγειακή υπέρταση).

Ασθενείς με αιμοκάθαρση

Έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα ENALAPRIL MALEATE. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να χρησιμοποιείται διαφορετικός τύπος μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικού παράγοντα.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του ENALAPRIL MALEATE σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερευαισθησία /Αγγειοοίδημα

Αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλιών, των βλενογόννων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με αναστολείς του MEA, συμπεριλαμβανομένου του ENALAPRIL MALEATE.

Αυτό μπορεί να συμβεί καθ'όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε αυτές τις περιπτώσεις το ENALAPRIL MALEATE πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να γίνεται απαραίτητος έλεγχος για να εξασφαλιστεί πλήρης αποκατάσταση των συμπτωμάτων πριν την απομάκρυνση του ασθενούς.

Στις περιπτώσεις εκείνες που το οίδημα περιοριζόταν στο πρόσωπο και στα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, παρόλο που τα αντιισταμινικά έχουν φανεί χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων. Αγγειοοίδημα που συνδέεται με οίδημα στο λάρυγγα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Όταν υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της γλωττίδας, ή του λάρυγγα, μ πιθανότητα απόφραξης των αεροφόρων οδών, απαιτείται η χορήγηση της κατάλληλης επείγουσας θεραπείας. Η αντιμετώπιση μπορεί να περιλάβει τη χορήγηση αδρεναλίνης και/ή διατήρηση ανοικτών αεροφόρων οδών. Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κα τω από στενή ιατρική παρακολούθηση μέχρις ότου να επιτευχθεί πλήρης και σταθερή υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Έχει αναφερθεί ότι οι μαύροι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς MEA παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αγγειοοιδήματος σε σύγκριση με τους μη μαύρους.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος μη σχετιζόμενο με θεραπεία με αναστολείς MEA, μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος, ενώ λαμβάνουν θεραπεία με α-MEA (βλ. επίσης 4.3. Αντενδείξεις).

Εντερικό αγγειοοίδημα έχει σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς MEA. Οι ασθενείς αυτοί προσήλθαν με κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε κάποιες περιπτώσεις δεν υπήρχε προηγούμενο αγγειοοίδημα του προσώπου και τα επίπεδα C-1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες που περιλάμβαναν αξονική τομογραφία κοιλιακής χώρας ή υπερηχογράφημα ή κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και τα συμπτώματα εξαφανίστηκαν μετά τη διακοπή του αναστολέα του MEA. Το εντερικό αγγειοοίδημα θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών υπό αγωγή με αναστολείς του MEA, οι οποίοι προσέρχονται με κοιλιακό άλγος.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης

Ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του MEA κατά τη διάρκεια αγωγής απευαισθητοποίησης (π.χ. τοξίνη υμενοπτέρων) εμφάνισαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν όταν οι αναστολείς MEA διακόπηκαν προσωρινά, αλλά επανεμφανίστηκαν όταν οι αναστολείς του MEA χορηγήθηκαν ξανά εκ παραδρομής.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά τη διάρκεια L.DL αφαίρεσης

Σπάνια ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια αφαίρεσης της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) με θειϊκή δεξτράνη εμφάνισαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις απειλητικές για τη ζωή. Αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν με την προσωρινή διακοπή της θεραπείας α-MEA πριν από κάθε διαδικασία αφαίρεσης.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σπάνια, οι αναστολείς MEA έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο που αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (μερικές φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς MEA που ανέπτυξαν ίκτερο ή σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να διακόψουν τον αναστολέα MEA και να έχουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση (4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυταραιμία/Θρομβοπενία/Αναιμία

Έχουν αναφερθεί ουδετεροπενία / ακοκκιοκυταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς MEA. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς άλλους παράγοντες επιπλοκών, σπάνια εμφανίζεται ουδετεροπενία.

Η εναλαπρίλη θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θεραπεία με αλλοπουρινόλη ή προκαΐναμίδη ή ένα συνδυασμό αυτών των παραγόντων, ιδιαίτερα όταν προϋπάρχει βλάβη της νεφρικής λειτουργίας. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς ανέπτυξαν σοβαρές λοιμώξεις οι οποίες σε μερικές περιπτώσεις, δεν ανταποκρίθηκαν στην εντατική θεραπεία με αντιβιοτικά. Εάν χορηγείται εναλαπρίλη σε τέτοιους ασθενείς, ενδείκνυται περιοδικός έλεγχος των λευκών

αιμοσφαιρίων και οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν οποιοδήποτε σημείο λοίμωξης.

Φυλή

Οι αναστολείς του ΜΕΑ προκαλούν αγγειοοίδημα σε μαύρους ασθενείς σε υψηλότερο ποσοστό από ότι σε ασθενείς που δεν είναι μαύροι. Οι αναστολείς του ΜΕΑ, μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είναι μαύροι, πιθανώς λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

Βήχας

Έχει αναφερθεί βήχας με τη χρήση αναστολέων ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός βήχας, επίμονος και εξαφανίζεται μετά τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που σχετίζεται με αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση του βήχα.

Χειρουργική επέμβαση/Αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια αναισθησίας με παράγοντες που προκαλούν υπόταση, η εναλαπρίλη αναστέλλει την παραγωγή της αγγειοτενσίνης ΙΙ, απότοκο της αντιροπιστικής απελευθέρωσης ρενίνης. Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται μία ημέρα πριν την εγχείρηση. Εάν εμφανισθεί υπόταση και θεωρηθεί ότι οφείλεται στο μηχανισμό αυτό, μπορεί να διορθωθεί με την αύξηση του όγκου υγρών.

Υπερκαλιαιμία

Αυξήσεις στο κάλιο του ορού παρατηρήθηκαν σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της εναλαπρίλης. Ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν υπερκαλιαιμία, περιλαμβάνουν ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη ή εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο, ή εκείνους που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που σχετίζονται με αύξηση του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη). Αν θεωρηθεί απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση των παραπάνω κατηγοριών σκευασμάτων, συνιστάται τακτικός έλεγχος του καλίου του ορού.

Διαβητικοί ασθενείς

Στους διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα χορηγούμενα αντιδιαβητικά σκευάσματα ή ινσουλίνη, θα πρέπει να γίνεται συχνά γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια του πρώτου μηνός της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης, Αντιδιαβητικά

Λίθιο

Ο συνδυασμός λιθίου και εναλαπρίλης γενικά δε συνιστάται (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο. Ο συνδυασμός αναστολέα ΜΕΑ με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο γενικώς δεν συνιστάται (βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης)

Κύηση

Η εναλαπρίλη δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με α-ΜΕΑ θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για τη χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με α-ΜΕΑ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και αν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια άλλη εναλλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφος 4.3 & 4.6)

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά φάρμακα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά φάρμακα και ιδιαίτερα σε όσους έχουν

υποογκαιμία και/ή χαμηλές τιμές άλατος, είναι πιθανό να σημειωθεί υπερβολική πτώση στην αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ. Η πιθανότητα εμφάνισης υποτασικών φαινομένων μπορεί να μειωθεί με τη διακοπή του διουρητικού, με την αύξηση του όγκου του αίματος ή της λήψης άλατος πριν την έναρξη της θεραπείας με χαμηλές και προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις του αναστολέα ΜΕΑ.

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο

Παρόλο που τα επίπεδα του καλίου στον ορό συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία σε μερικούς από τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολέα ΜΕΑ.

Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμερένη ή αμιλοριδίδη), τα συμπληρώματα καλίου ή τα υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Συνεπώς ο συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται (βλέπε ενότητα 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Λίθιο

Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και τοξικότητα. Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της τοξικότητας του λιθίου και να επιτείνει τον ήδη αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας του λιθίου που υφίσταται με τους αναστολείς του ΜΕΑ. Η συγχορήγηση αναστολέα ΜΕΑ με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά εάν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά τα επίπεδα του λιθίου στον ορό (βλέπε ενότητα 4.4).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης σε δόση $\geq 3\text{g/ημέρα}$:

Η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ. Επιπλέον, τα μη ΜΣΑΦ και οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν αθροιστική επίδραση στην αύξηση του καλίου του ορού και μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες. Σπανίως μπορεί να εμφανιστεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ιδίως σε ασθενείς με προβληματική νεφρική λειτουργία, όπως είναι τα ηλικιωμένα ή τα αφυδατωμένα άτομα.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες και αγγειοδιασταλτικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των παραγόντων μπορεί να αυξήσει την υποτασική επίδραση των αναστολέων ΜΕΑ. Η ταυτόχρονη χορήγηση με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρώδη, ή άλλα αγγειοδιασταλτικά, μπορεί να μειώσει περαιτέρω την αρτηριακή πίεση.

Αντιδιαβητικοί παράγοντες

Επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνες, υπογλυκαιμικοί παράγοντες από το στόμα) μπορεί να προκαλέσει αύξηση της υπογλυκαιμικής δράσης με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί τις πρώτες εβδομάδες της συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά / Αντιψυχωσικά / Αναισθητικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση ορισμένων αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε ενότητα 4.4).

Συμπαθομιμητικά φάρμακα

Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές επιδράσεις των αναστολέων του ΜΕΑ.

Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη

Η ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία.

Αντιόξινα

Προκαλούν μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα των αναστολέων του ΜΕΑ.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Η χρήση των αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α -ΜΕΑ) δεν συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των α -ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε (παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχουν οριστικά επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από χρήση αναστολέων ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση εμφάνισης κινδύνου. Ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για την χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με α-ΜΕΑ θεωρείται απολύτως αναγκαία. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με α-ΜΕΑ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία. Η έκθεση σε θεραπεία με α-ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επιφέρει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία), βλέπε επίσης 5.3 "Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας". Εάν η έκθεση σε α-ΜΕΑ έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να γίνεται ένας έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έπαιρναν α-ΜΕΑ θα πρέπει να παρακολουθηθούν προσεκτικά για υπόταση (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Γαλουχία

Από περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα καταδεικνύεται ότι εμφανίζονται πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα (δείτε την παράγραφο 5.2). Αν και αυτές οι συγκεντρώσεις φαίνονται να είναι κλινικό μη σημαντικές, η χρήση του ANALEPT κατά το θηλασμό δε συστήνεται για τα πρόωρα νεογνά και για τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό, λόγω του δυνητικού κινδύνου καρδιαγγειακών και νεφρικών επιδράσεων και επειδή δεν υπάρχει αρκετή κλινική εμπειρία. Στην περίπτωση ενός μεγαλύτερου βρέφους, η χρήση του ANALEPT κατά το θηλασμό μπορεί να ληφθεί υπόψη με βάση την αναγκαιότητα της θεραπείας για τη μητέρα και τον κίνδυνο για το βρέφος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη για την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών ότι μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζαλάδα ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την εναλαπρίλη περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (> 1/10) Συχνές (> 1/100, <1/10) Όχι συχνές (>1/1,000, < 1/100) Σπάνιες (> 1/10,000 <1/1,000) Πολύ Σπάνιες (<1/10,000, συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων περιπτώσεων)].

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: αναιμία (συμπεριλαμβανομένης απλαστικής και της *αιμολυτικής*). Σπάνιες: ουδετεροπενία, μείωση αιμοσφαιρίνης, μείωση του αιματοκρίτη, θρομβοκυτοπενία, ακοκιοκυτταραιμία, καταστολή του μυελού των οστών, πανκυτοπενία, λεμφαδενοπάθεια, αυτοάνοσοι νόσοι.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Όχι συχνές: υπογλυκαιμία (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση, Διαβητικοί ασθενείς).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος και ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: κεφαλαλγία, κατάθλιψη

Όχι συχνές: σύγχυση, υπνηλία., αϋπνία νευρικότητα, παραισθησία, ίλιγγος.

Σπάνιες: διαταραχές στα όνειρα, διαταραχές ύπνου.

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ συχνές: θάμβος όρασης

Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές:

Πολύ συχνές: Ζάλη

Συχνές: υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της ορθοστατικής υπότασης) συγκοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο πιθανόν δευτερογενώς ως προς την εκσεσημασμένη υπόταση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) θωρακικό άλγος, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, ασταθή στηθάγχη, ταχυκαρδία.

Όχι συχνές: Ορθοστατική υπόταση, αίσθημα παλμών

Σπάνιες: φαινόμενο Raynaud's

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Πολύ συχνές: βήχας

Συχνές: δύσπνοια

Όχι συχνές: ρινόρροια, κυνάγχη, βράχνος φωνής, βρογχόσπασμος / άσθμα

Σπάνιες: πνευμονικά διηθήματα, ρινίτις, αλλεργική κυψελίτις / ηωσινοφιλική πνευμονία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνές: ναυτία

Συχνές: διάρροια, κοιλιακό άλγος, διαταραχές γεύσης

Όχι συχνές: ειλεός, παγκρεατίτιδα, εμετός, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, γαστρικοί ερεθισμοί, ξηροστομία, πεπτικό έλκος.

Σπάνιες: στοματίτιδα / αφθώδη έλκη, γλωσσίτιδα

Πολύ σπάνιες: εντερικό αγγειοίδημα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα - είτε ηπατοκυτταρική ή χολοστατική, ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης της νέκρωσης, χολόσταση (συμπεριλαμβανομένου του ίκτερου)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού.

Συχνές: Έχει αναφερθεί εξάνθημα, υπερευαισθησία / αγγειονευρωτικό οίδημα: αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλιών της γλώσσας, γλωττίδος και/ή του λάρυγγα (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Όχι συχνές: εφίδρωση, κνίδωση, κνησμός, αλωπεκία

Σπάνιες: πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, αποφολιδωτική δερματίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πέμφιγξ, ερυθρόδερμα.

Έχει ανακοινωθεί μια συμπτωματολογία που μπορεί να περιλαμβάνει μερικά ή όλα από τα ακόλουθα: πυρετός, ορογονίτιδα, αγγειίτιδα, μυαλγία / μυοσίτιδα, αρθραλγία / αρθρίτιδα, θετικό ANA, αυξημένη ΤΚΕ, ηωσινοφιλία και λευκοκυττάρωση. Εξάνθημα, φωτοευαισθησία ή άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανισθούν.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Όχι συχνές: ηπατική δυσλειτουργία, ηπατική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία

Σπάνιες: ολιγουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Όχι συχνές: ανικανότητα

Σπάνιες: γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: εξασθένηση

Συχνές: Κόπωση

Όχι συχνές: μυϊκές κράμπες, έξαψη, εμβοές, κακουχία, πυρετός

Παρακλινικές εξετάσεις:

Συχνές: υπερκαλαϊμία, αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού

Όχι συχνές: αυξήσεις στην ουρία του αίματος, υπονατραιμία

Σπάνιες: αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού

4.9 Υπερδοσολογία

Περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα όσον αφορά την υπερδοσολογία σε ανθρώπους. Η πιο πιθανή εκδήλωση υπερδοσολογίας που έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα είναι εκσεσημασμένη υπόταση εμφανιζόμενη περίπου 6 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου, ταυτόχρονα με τον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και λήθαργος. Συμπτώματα που σχετίζονται με υπερδοσολογία των α-MEA μπορεί να περιλαμβάνουν σόκ του κυκλοφορικού, διαταραχές ηλεκτρολυτών, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμός, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, ανησυχία, άγχος και βήχας. Επίπεδα του άλατος της εναλαπρίλης στον ορό, 100 και 200 φορές μεγαλύτερα από τα συνήθη θεραπευτικά επίπεδα έχουν αναφερθεί μετά τη λήψη 300 mg και 440 mg εναλαπρίλης, αντίστοιχα.

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από τον τρόπο και το χρόνο που ελήφθη το φάρμακο καθώς και από τη φύση και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η συνιστώμενη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι η ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Αν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε θέση αντιμετώπισης της καταπληξίας.

Αν υπάρχει διαθέσιμο, θεραπεία με ενέσιμο διάλυμα αγγειοτενσίνης II και/ή ενέσιμο διάλυμα κατεχολαμινών, μπορεί να ληφθεί υπόψη. Αν η λήψη είναι πρόσφατη, θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την αποβολή της μηλεϊνικής εναλαπρίλης (π.χ. έμετος, γαστρική πλύση, χορήγηση απορροφητικών σκευασμάτων, και θειικό νάτριο). Το άλας της εναλαπρίλης μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοδιύλιση (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση Ασθενείς σε αιμοδιάλυση). Για τη βραδυκαρδία που είναι ανθεκτική στη θεραπεία συνιστάται χορήγηση ατροπίνης. Η χρήση βηματοδότη θα πρέπει να εξετάζεται. Ζωτικά σημεία, ηλεκτρολύτες του ορού και συγκέντρωση της κρεατινίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Κωδικός ATC: C09A A02

Το ENALAPRIL MALEATE (enalapril maleate) είναι το μηλεϊνικό άλας της εναλαπρίλης, ένα παράγωγο δύο αμινοξέων της L-αλανίνης και της L-προλίνης.. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) είναι μία πεπτιδυλική διπεπτάση που καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης / στην αγγειοσυσπαστική ουσία αγγειοτενσίνη II. Μετά την απορρόφηση, η εναλαπρίλη υδρολύεται σε άλας της εναλαπρίλης που αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης. Η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα, που οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα λόγω διακοπής του φαινομένου της αρνητικής παλίνδρομης τροφοδότησης στην έκκριση της ρενίνης και μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης

Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης είναι ταυτόσημο με την κινινάση II. Έτσι το ENALAPRIL MALEATE μπορεί επίσης να αναστείλει την αποδόμηση της βραδυκινίνης, ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό πεπτιδίο. Εν τούτοις, ο ρόλος που παίζει

στη θεραπευτική δράση του ENALAPRIL MALEATE χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Ενώ ο μηχανισμός μέσω του οποίου το ENALAPRIL MALEATE μειώνει την αρτηριακή πίεση θεωρείται ότι οφείλεται κυρίως στην καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το ENALAPRIL MALEATE είναι αποτελεσματικό ακόμη και σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλή ρενίνη.

Χορήγηση του ENALAPRIL MALEATE σε ασθενείς με υπέρταση, έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση, χωρίς σημαντική αύξηση του καρδιακού ρυθμού.

Η συμπτωματική ορθοστατική υπόταση δεν είναι συχνή. Σε μερικούς ασθενείς η επίτευξη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στα ιδανικά επίπεδα μπορεί να απαιτήσει μερικές εβδομάδες θεραπείας. Απότομη διακοπή του ENALAPRIL MALEATE δεν έχει συσχετιστεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Αποτελεσματική αναστολή της δράσης του α-MEA επιτυγχάνεται 2 έως 4 ώρες μετά τη λήψη από το στόμα μιας μόνο δόσης εναλαπρίλης. Η έναρξη 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 δόσοεξαρτώμενη. 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 περιφερειακών αγγειακών αντιστάσεων με ελαφρά αύξηση της καρδιακής παροχής και μικρή ή καμία μεταβολή του καρδιακού ρυθμού. Μετά τη χορήγηση του ENALAPRIL MALEATE υπήρχε αύξηση στη νεφρική ροή αίματος. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν αμετάβλητος. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι κατακρατείται νάτριο ή νερό. Όμως σε ασθενείς με χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης προ της θεραπείας, συνήθως παρατηρήθηκε αύξηση του ρυθμού.

Σε μικρής διάρκειας κλινικές μελέτες σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με νεφρική βλάβη, έχουν παρατηρηθεί μειώσεις στην λευκοματινουρία και ουρική απέκκριση της IgG και της ολικής ουρικής πρωτεΐνης, κατόπιν χορήγησης εναλαπρίλης.

Όταν χορηγηθεί ταυτόχρονα με διουρητικά κατηγορίας των θειαζιδών, οι ιδιότητες του ENALAPRIL MALEATE να μειώνει την αρτηριακή πίεση είναι τουλάχιστον αθροιστικές. Το ENALAPRIL MALEATE μπορεί να μειώσει ή να προλάβει την εμφάνιση της υποκαλαϊμίας που προκαλείται από θειαζίδες.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν θεραπεία με δακτυλίτιδα και διουρητικά, η θεραπεία με ENALAPRIL MALEATE από του στόματος ή ενέσιμο έχει συσχετιστεί με μειώσεις στην περιφερειακή αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση. Η καρδιακή παροχή αυξήθηκε ενώ ο καρδιακός ρυθμός (συνήθως αυξημένος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια) μειώθηκε. Η πίεση πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας/τριχοειδική πίεση, μειώθηκε. Η αντοχή στην άσκηση και η σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας βελτιώθηκε όπως έχει μετρηθεί σύμφωνα με τα κριτήρια της εταιρείας New York Association. Αυτές οι επιδράσεις διατηρούνται κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας.

Σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια η εναλαπρίλη επιβράδυνε την προοδευτική καρδιακή διάταση / μεγέθυνση και ανεπάρκεια, όπως αποδεικνύεται από τους μειωμένους τελοδιαστολικούς και τελοσυστολικούς όγκους της αριστεράς κοιλίας και από τη βελτίωση του κλάσματος εξώθησης.

Σε μία πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη (SOLDV Prevention trial) εξετάστηκε ένας πληθυσμός με ασυμπτωματική δυσλειτουργία

της αριστεράς κοιλίας (LVEF <35 %), 4.228 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε placebo (n=2117) ή εναλαπρίλη (n=2111). Στην ομάδα placebo, 818 ασθενείς είχαν καρδιακή ανεπάρκεια ή κατέληξαν (38,6 %) όπως συγκρίθηκαν με 630 ασθενείς στην ομάδα εναλαπρίλης (29,8 %) (μείωση κινδύνου = 29 %, 95 % CI 21 -36 %, $p < 0.001$. 518 ασθενείς στην ομάδα placebo (24,5 %) και 434 στην ομάδα της εναλαπρίλης (20,6 %) πέθαναν ή εισήχθησαν στο νοσοκομείο για νέα ή επιδεινωθείσα καρδιακή ανεπάρκεια (μείωση κινδύνου 20 %, 95 % CI, 9 -30 %, $p < 0,001$).

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη (SOLVD Treatment trial) εξετάστηκε ένα πληθυσμός με συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της συστολικής δυσλειτουργίας (κλάσμα απώθησης < 35 %), 2569 ασθενείς που έλαβαν συμβατική θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια ορίστηκαν τυχαία να λάβουν είτε placebo (n=1.284) ή εναλαπρίλη (n=1.285). Υπήρξαν 510 θάνατοι στην ομάδα placebo (39,7%) όπως συγκρίθηκε με 452 ασθενείς στην ομάδα της εναλαπρίλης (35,2%) (μείωση του κινδύνου 16%, 95% CI, 5-26%. $p = 0.0036$). Υπήρξαν 461 καρδιαγγειακοί θάνατοι στην ομάδα placebo όπως συγκρίθηκε με 399 στην ομάδα εναλαπρίλης (μείωση του κινδύνου 18%, 95% CI, 6-28%. $p < 0,002$). κυρίως λόγω μιας μείωσης των θανάτων, λόγω της εξελισσόμενης καρδιακής ανεπάρκειας (251 στην ομάδα placebo έναντι 209 στην ομάδα της εναλαπρίλης, μείωση του κινδύνου 22 %, 95 % CI, 6 -35 %). Μερικοί ασθενείς κατέληξαν ή εισήχθησαν στο νοσοκομείο για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (736 στην ομάδα placebo και 613 στην ομάδα εναλαπρίλης, μείωση κινδύνου 26 %, 95 % CI, 18 -34 %, $p < 0,0001$). Συνολικά στη μελέτη SOLVD, σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, το ENALAPRIL MALEATE μείωσε τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 23 % (95 % CI, 11 -34 % $p < 0,0001$) και μείωσε τον κίνδυνο της εισαγωγής στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη κατά 20 % (95 % CI, 9-29 %, $p < 0,001$).

Υπήρξε περιορισμένη εμπειρία κατά τη χρήση σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς >6 ετών. Σε μία κλινική μελέτη που περιελάμβανε 110 υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 16 ετών με βάρος σώματος ≥ 20 kg και με ρυθμό σπειραματικής διήθησης >30 ml/min/1,73 m³, ασθενείς που ζύγιζαν <50 kg έλαβαν είτε 0,625, 2,5 ή 20 mg εναλαπρίλη ημερησίως και ασθενείς που ζύγιζαν > 50 kg έλαβαν είτε 1.25, 5 ή 40 mg εναλαπρίλης ημερησίως. Η χορήγηση εναλαπρίλης μία φορά την ημέρα μείωσε την αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση κατά ένα δοσοεξαρτημένο τρόπο. Η δοσοεξαρτώμενη αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της εναλαπρίλης ήταν σύμφωνη μεταξύ όλων των υποομάδων (ηλικία, βαθμός χρώματος, γένος, φυλή). Ωστόσο οι μικρότερες δόσεις που μελετήθηκαν 0,625 mg και 1,25 mg, που αντιστοιχούν σε μέσο όρο 0,02 mg/kg μία φορά την ημέρα, δεν έδειξαν ότι προσφέρεται σταθερή αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα. Η μέγιστη δόση που μελετήθηκε ήταν 0,58 mg/kg (ως 40 mg) μια φορά ημερησίως. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους παιδιατρικούς ασθενείς δεν ήταν διαφορετικό από αυτό που παρουσίασαν οι ενήλικες ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η εναλαπρίλη χορηγούμενη από το στόμα, απορροφάται γρήγορα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό, εμφανίζονται μέσα σε μία ώρα.

Με βάση την ανάκτηση στα ούρα, το μέγεθος της απορρόφησης του δισκίου της εναλαπρίλης, είναι περίπου 60 %. Η απορρόφηση του ENALAPRIL MALEATE χορηγούμενο από το στόμα δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής στο

γαστρεντερικό σωλήνα.

Μετά την απορρόφηση, η εναλαπρίλη χορηγούμενη από το στόμα υδρολύεται γρήγορα και εκτεταμένα σε άλας της εναλαπρίλης, το οποίο είναι ένας ισχυρός αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της εναλαπρίλης στον ορό, εμφανίζονται περίπου 4 ώρες μετά τη χορήγηση της εναλαπρίλης από το στόμα.

Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής των συγκεντρώσεων του άλατος της εναλαπρίλης μετά από χορήγηση από το στόμα πολλαπλών δόσεων εναλαπρίλης, χορηγούμενη από το στόμα, είναι 11 ώρες.

Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σταθερές συγκεντρώσεις του άλατος εναλαπρίλης στον ορό επιτεύχθηκαν μετά από 4 ημέρες θεραπείας.

Καθ'όλο το εύρος των συγκεντρώσεων που είναι θεραπευτικές, η δέσμευση του άλατος της εναλαπρίλης στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος δεν υπερβαίνει το 60 %.

Εκτός της μετατροπής σε άλας της εναλαπρίλης, δεν υπήρχε ένδειξη για σημαντικό μεταβολισμό της εναλαπρίλης.

Η απέκκριση του άλατος της εναλαπρίλης είναι κυρίως νεφρική. Τα κύρια συστατικά στα ούρα είναι άλας της εναλαπρίλης, σε ποσοστό περίπου 40 % της δόσης και αυτούσια εναλαπρίλη (περίπου 20 %).

Νεφρική βλάβη

Η έκθεση στην εναλαπρίλη και στο άλας αυτής αυξήθηκε σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 40 -60 ml/min) η σταθερή συγκέντρωση του άλατος στην καμπύλη AUC ήταν περίπου διπλάσια από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μετά από χορήγηση 5 mg μία φορά ημερησίως. Σε σοβαρή νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) η συγκέντρωση στην καμπύλη AUC αυξήθηκε περίπου κατά 8 φορές. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής του άλατος εναλαπρίλης κατόπιν χορήγησης πολλαπλών δόσεων του μηλεϊνικού άλατος εναλαπρίλης, παρατάθηκε σ' αυτό το στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας και καθυστέρησε ο χρόνος εξισορρόπησης. (βλ. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.) Το άλας της εναλαπρίλης μπορεί να απομακρυνθεί από τη γενική κυκλοφορία με αιμοδιύλυση. Η κάθαρση της διύλυσης είναι 62 ml/min.

Παιδιά και έφηβοι

Μια μελέτη φαρμακοκινητικής πολλαπλών δόσεων διεξήχθη σε 40 υπερτασικούς αρσενικούς και θηλυκούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 μηνών ως < 16 ετών κατόπιν ημερησίας χορήγησης από το στόμα την 0,07 ως 0,14mg/kg μηλεϊνικής εναλαπρίλης. Δεν υπήρξαν μεγάλες διαφορές στην φαρμακοκινητική της εναλαπρίλης σε παιδιά σε σύγκριση με στοιχεία ιστορικού ενηλίκων. Τα στοιχεία έδειξαν αύξηση της συγκέντρωσης στην καμπύλη AUC (που προσαρμόστηκαν στη φυσιολογική δόση ανά βάρος σώματος) με αυξανόμενη ηλικία. Ωστόσο, μία αύξηση στην καμπύλη AUC δεν παρατηρήθηκε όταν τα στοιχεία προσαρμόστηκαν ανά σωματική επιφάνεια. Στο στάδιο της ισορροπίας, ο μέσος αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής για την συσσώρευση του άλατος εναλαπρίλης ήταν 14 ώρες.

Γαλουχία

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 20 mg σε πέντε γυναίκες μετά τον τοκετό, το μέσο μέγιστο επίπεδο του enalapril στο γάλα ήταν 1.7μg/L (0.54 έως 5.9 pg/L) σε 4 έως 6 ώρες μετά από τη δόση.

Το μέσο μέγιστο επίπεδο enalaprilat ήταν 1.7μg/L (1.2 σε 2,3μg/L) οι μέγιστες τιμές εμφανίστηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της εικοσιτετράωρης περιόδου. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα αυτά, η κατ' εκτίμηση μέγιστη λήψη ενός αποκλειστικά θηλάζοντος βρέφους θα ήταν περίπου 0.16% της μητρικής ρυθμισμένης κατά βάρος δόσης. Μια γυναίκα που ελάμβανε enalapril 10 mg από του στόματος καθημερινά για 11 μήνες είχε μέγιστα επίπεδα enalapril στο γάλα 2 μg/L 4 ώρες μετά από μια δόση και μέγιστα επίπεδα enalaprilat 0.75 μg/L περίπου 9 ώρες μετά από τη δόση. Το συνολικό ποσό του enalapril και enalaprilat στο γάλα κατά τη διάρκεια των 24 ωρών ήταν 1.44μg/L και 0.63 μg/L αντίστοιχα. Τα επίπεδα Enalaprilat ήταν μη ανιχνεύσιμα (<0.2μg/L) 4 ώρες μετά από μια εφάπαξ δόση 5 mg enalapril σε μια μητέρα και 10mg enalapril σε δύο μητέρες. Τα επίπεδα του enalapril δεν καθορίστηκαν.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία ασφάλειας δεν έδειξαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους βάσει συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανομένων δόσεων γονοτοξικότητας και πιθανότητας καρκινογένεσης. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή υποστηρίζουν ότι η εναλαπρίλη δεν έχει επίδραση στην γονιμότητα και αναπαραγωγή σε αρουραίους και δεν προκαλεί τερατογένεση. Σε μία μελέτη στην οποία σε θηλυκούς αρουραίους χορηγήθηκε πριν το ζευγάρι για την εγκυμοσύνη, παρουσιάστηκε αυξημένη συχνότητα θανάτου των νεογνών αρουραίων κατά τη γαλουχία. Η ένωση αυτή έδειξε ότι διαπερνά τον πλακούντα και εκκρίνεται στο γάλα. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ως κατηγορία, έδειξαν ότι είναι εμβρυοτοξικοί (που προκαλούν βλάβη και/ή θάνατο στο έμβρυο), όταν χορηγηθούν κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

61 Κατάλογος των εκδόχων

Δισκία 5mg/Tab έκδοχα: Sodium bicarbonate, Lactose monohydrate, Starch maize, starch pregelatinized, Magnesium stearate

Δισκία 10mg/Tab έκδοχα: Starch maize, Lactose monohydrate, talc, Magnesium stearate, silicon dioxide, colloidal (aerosol)

Δισκία 20mg/Tab έκδοχα: Sodium bicarbonate, Lactose monohydrate, Starch maize, starch pregelatinized, Iron Oxide (red) E172, CI 77491, Iron Oxide (yellow) E172, CI 77492, Magnesium stearate

62 Ασυμβατότητες

Καμία

63 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

64 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (< 25°C).

Να διατηρείται σε μέρος ξηρό και σκοτεινό και να προφυλάσσεται από το φως.

Να φυλάσσετε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

65 Φύση και συστατικά του περιέκτη

BT x 10 (20mg), BT x 20 (10mg), BT x 30 (5mg)

66 Οδηγίες χρήσεως και χειρισμού

Δεν εφαρμόζεται

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΑΝ ΑΒΕΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ & ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

29-6-2005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

20-4-2007