

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZESTRIL 5mg, δισκία.

ZESTRIL 10mg, δισκία.

ZESTRIL 20mg, δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε δισκίο περιέχει: Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 5mg lisinopril anhydrous.

Κάθε δισκίο περιέχει: Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 10mg lisinopril anhydrous.

Κάθε δισκίο περιέχει: Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 20mg lisinopril anhydrous.

Για την πλήρη λίστα των εκδόχων βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία 5mg ροζ, στρογγυλά μη επικαλυμμένα, αμφίκυρτα που στη μια όψη αναγράφουν «♥5» και στην άλλη φέρουν χαραγή. Διάμετρο 6mm. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μέρη.

Δισκία 10mg ροζ, στρογγυλά μη επικαλυμμένα, αμφίκυρτα που στη μια όψη αναγράφουν «♥10» και στην άλλη δεν φέρουν χαραγή. Διάμετρο 8mm.

Δισκία 20mg καστανόκοκκινα, στρογγυλά μη επικαλυμμένα, αμφίκυρτα που στη μια όψη αναγράφουν «♥20» και στην άλλη δεν φέρουν χαραγή. Διάμετρο 8mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Υπέρταση

Θεραπεία της υπέρτασης.

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Θεραπεία μικρής διάρκειας (6 εβδομάδων) σε αιμοδυναμικά σταθεροποιημένους ασθενείς μέσα σε 24 ώρες από το έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Νεφρικές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη

Θεραπεία της νεφρικής νόσου σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 2 και αρχόμενη νεφροπάθεια (βλέπε παρ. 5.1).

4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Το Zestril πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα. Όπως και με άλλες θεραπευτικές αγωγές που λαμβάνονται μια φορά την ημέρα, το Zestril πρέπει να λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Η απορρόφηση του Zestril δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή και ανάλογα με την κλινική απόκριση (βλέπε παρ. 4.4).

Υπέρταση

Το Zestril μπορεί να χρησιμοποιείται σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες τάξεις αντιϋπερτασικών φαρμάκων.

Δόση έναρξης

Σε ασθενείς με υπέρταση η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση είναι 10mg.

Ασθενείς με ισχυρά ενεργοποιημένο το σύστημα P.A.A. (και ειδικά με νεφραγγειακή υπέρταση, έλλειψη άλατος ή/και υγρών, καρδιακή κάμψη ή σοβαρή υπέρταση) μπορεί να παρουσιάσουν εκσεσημασμένη υπόταση μετά την χορήγηση της πρώτης δόσης.

Αρχική δόση 2,5-5mg συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς και η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται με ιατρική παρακολούθηση. Χαμηλότερη αρχική δόση συνιστάται σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (βλ. πίνακα 1).

Δόση συντήρησης

Η συνήθης αποτελεσματική δόση συντήρησης είναι 20mg χορηγούμενη μια φορά την ημέρα. Εάν το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε μία περίοδο τουλάχιστον 2-4 εβδομάδων σε συγκεκριμένη δοσολογία, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

Η μέγιστη δόση η οποία χρησιμοποιήθηκε σε μακράς διάρκειας ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν 80mg/ημέρα.

Ασθενείς που παίρνουν Διουρητικά

Συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανισθεί μετά την έναρξη της θεραπείας με Zestril. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ήδη διουρητικά. Επομένως, συνιστάται προσοχή, επειδή αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν έλλειμα υγρών και/ή άλατος. Η θεραπεία με διουρητικά θα πρέπει να διακόπτεται 2 έως 3 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Zestril.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, στους οποίους η διουρητική θεραπεία δεν μπορεί να διακοπεί, η θεραπεία με Zestril πρέπει να αρχίσει με τη δόση των 5mg. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να παρακολουθούνται. Η συνέχιση της δοσολογίας πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης. Εάν είναι ανάγκη, μπορεί να επαναληφθεί η χορήγηση διουρητικών (βλέπε παρ. 4.4 και παρ. 4.5).

Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια

Η δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια προσαρμόζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης όπως αναγράφεται στον παρακάτω πίνακα 1:

Πίνακας 1: Ρύθμιση της δόση σε νεφρική ανεπάρκεια

Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min)	Αρχική δόση (mg/ημέρα)
Λιγότερη από 10ml/min (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών σε αιμοδιύλιση)	2.5mg*
10-30 ml/min	2.5-5mg
31-80 ml/min	5-10mg

* Η δοσολογία και/ή συχνότητα χορήγησης εξαρτάται από την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως ότου ρυθμιστεί η αρτηριακή πίεση ή μέχρι το μέγιστο των 40mg ημερησίως.

Χορήγηση σε Υπερτασικούς Παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-16 ετών

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 2,5mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με σωματικό βάρος 20 έως < 50kg, και 5mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με σωματικό βάρος \geq 50kg. Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται σε κάθε ασθενή μέχρι τη μέγιστη δόση 20mg ημερησίως, σε ασθενείς με σωματικό βάρος 20 έως < 50kg και 40mg σε ασθενείς \geq 50kg. Δόσεις μεγαλύτερες των 0,61mg/kg (ή μεγαλύτερες των 40mg) δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παρ. 5.1).

Στα παιδιά με μειωμένη νεφρική λειτουργία, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια χαμηλότερη αρχική δόση ή μια αύξηση του μέσο διαστήματος μεταξύ των δόσεων του φαρμάκου.

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια το Zestril πρέπει να χορηγείται ως επιπρόσθετη θεραπεία μαζί με διουρητικά και, όπου χρειάζεται, δακτυλίτιδα ή β-αναστολείς. Η χορήγηση Zestril μπορεί να αρχίσει με αρχική δόση 2.5mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενα υπό ιατρική παρακολούθηση έτσι ώστε να ελέγχεται η κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Η δόση του Zestril πρέπει να αυξάνεται:

- κατά ποσότητες όχι μεγαλύτερες από 10mg
- σε διαστήματα όχι μικρότερα των 2 εβδομάδων
- μέχρι την υψηλότερη δόση που ανέχεται ο ασθενής, έως τη μέγιστη δόση των 35mg μια φορά την ημέρα.

Η ρύθμιση της δόσης πρέπει να βασίζεται στην κλινική ανταπόκριση εκάστου ασθενούς.

Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής υπότασης, π.χ. ασθενείς με έλλειμα άλατος με ή χωρίς υπονατριαιμία, ασθενείς με ελαττωμένο όγκο αίματος ή ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε έντονη διουρητική θεραπεία, θα πρέπει, αν είναι δυνατό, αυτές οι καταστάσεις να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Zestril. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά (βλέπε παρ. 4.4).

Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τη δέουσα, τυπική συνιστώμενη αγωγή, όπως θρομβολυτικά, ασπιρίνη και β-αναστολείς.

Το Zestril είναι συμβατό με ενδοφλεβίως ή διαδερμικώς χορηγούμενη νιτρογλυκερίνη.

Δόση έναρξης (πρώτες 3 ημέρες μετά το έμφραγμα)

Η θεραπεία με Zestril μπορεί να ξεκινήσει μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση < 100mmHg. Σαν πρώτη δόση χορηγούνται 5mg από το στόμα, ακολουθούμενα από 5mg μετά από 24 ώρες, 10mg μετά από 48 ώρες και στη συνέχεια 10mg μία φορά την ημέρα. Ασθενείς με χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (120mmHg ή μικρότερη), κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την διάρκεια των 3 πρώτων ημερών μετά το έμφραγμα, πρέπει να λαμβάνουν χαμηλότερη δόση: 2.5mg από το στόμα (βλέπε παρ. 4.4).

Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 80ml/min) η αρχική δόση Zestril πρέπει να καθορισθεί σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. πίνακα 1).

Δόση συντήρησης

Η δόση συντήρησης είναι 10mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα.

Εάν εμφανιστεί υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη ή ίση με 100mmHg), μπορεί να χορηγηθεί ημερήσια δόση συντήρησης 5mg με προσωρινές μειώσεις σε 2.5mg, εάν απαιτείται.

Εάν εμφανιστεί παρατεταμένη υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 90mmHg για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 1 ώρα), το Zestril πρέπει να διακοπεί.

Η χορήγηση Zestril πρέπει να συνεχιστεί για 6 εβδομάδες και να επανεκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς.

Ασθενείς που θα παρουσιάσουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, θα πρέπει να συνεχίσουν το Zestril (βλέπε παρ. 4.2).

Νεφρικές Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη

Σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 2 και αρχόμενη νεφροπάθεια, το σύνηθες δοσολογικό σχήμα είναι 10mg Zestril ημερησίως το οποίο μπορεί να αυξηθεί σε 20mg, εάν είναι απαραίτητο για να επιτευχθεί διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση < 90mmHg.

Επί νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 80ml/min) η αρχική δόση Zestril πρέπει να καθορισθεί σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. Πίνακα 1).

Παιδιατρική Χρήση

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε υπερτασικά παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 6 ετών, αλλά δεν υπάρχει εμπειρία σε άλλες ενδείξεις (βλ. παρ. 5.1). Το Zestril δεν συνιστάται στα παιδιά σε άλλες ενδείξεις εκτός από την υπέρταση.

Το Zestril δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω των 6 ετών, ή σε παιδιά με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30ml/min/1,73m²) (βλ. παρ. 5.2).

Χρήση στους Ηλικιωμένους

Σε κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε καμιά διαφορά σε σχέση με την ηλικία, όσο αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου. Εντούτοις, όταν η προχωρημένη ηλικία συνοδεύεται από μείωση της νεφρικής λειτουργίας, ακολουθούνται οι οδηγίες που αναφέρονται παραπάνω στον πίνακα 1. Στη συνέχεια, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την απόκριση στην αρτηριακή πίεση.

Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία από την χρήση του Zestril σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού. Επομένως η θεραπεία με Zestril δεν συνιστάται.

4.3 Αντενδείξεις

Το Zestril αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του ή σε οποιοδήποτε άλλο αναστολέα ΜΕΑ, σε ασθενείς με ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος, που έχει συσχετισθεί με προηγούμενη χορήγηση αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, και σε ασθενείς με κληρονομικό, ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.

Το Zestril αντενδείκνυται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παρ. 4.4 και παρ. 4.6).

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Χρήση

Συμπτωματική Υπόταση

Συμπτωματική υπόταση έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση. Σε υπερτασικούς ασθενείς που παίρνουν Zestril, είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί υπόταση, εάν ο ασθενής έχει μειωμένο όγκο υγρών, π.χ. μετά από προηγούμενη θεραπεία με διουρητικά, δίαιτα με περιορισμό άλατος, αιμοκάθαρση, διάρροια ή έμετο ή με κακοήγη υπέρταση εξαρτώμενη από την ρενίνη (βλέπε παρ. 4.5 και παρ. 4.8). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που συνοδεύεται ή όχι από νεφρική ανεπάρκεια, έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί σε εκείνους τους ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια, που χαρακτηρίζεται από την χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, υπονατριαιμία ή νεφρική δυσλειτουργία. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η έναρξη της θεραπείας και οι προσαρμογές της δοσολογίας πρέπει να λαμβάνουν χώρα κάτω από πολύ στενή ιατρική παρακολούθηση.

Παρόμοια μέτρα εφαρμόζονται για τους ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή εγκεφαλική αγγειακή νόσο, στους οποίους υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και, αν κριθεί αναγκαίο, να του χορηγηθεί ενδοφλεβίως διάλυμα φυσιολογικού ορού.

Παροδικό υποτασικό επεισόδιο δεν είναι αντένδειξη για περαιτέρω χορήγηση, που μπορεί συνήθως να συνεχισθεί χωρίς δυσκολία, εφόσον αυξηθεί η αρτηριακή πίεση μετά την αποκατάσταση του όγκου των υγρών.

Σε μερικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να εμφανισθεί επιπλέον μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με την χορήγηση του Zestril. Αυτό το αποτέλεσμα αναμένεται και συνήθως δεν είναι αιτία διακοπής της θεραπείας. Εάν η υπόταση γίνει συμπτωματική, μπορεί να είναι απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας ή η διακοπή του Zestril.

Υπόταση σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με Zestril σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, που βρίσκονται σε κίνδυνο σοβαρής περαιτέρω αιμοδυναμικής επιδείνωσης, μετά από θεραπεία με έναν αγγειοδιασταλτικό παράγοντα. Αυτοί είναι ασθενείς που εμφανίζουν συστολική αρτηριακή πίεση 100mmHg ή μικρότερη ή καρδιογενές shock. Κατά τις πρώτες 3 ημέρες μετά το έμφραγμα, η δόση πρέπει να ελαττώνεται εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι 120mmHg ή μικρότερη. Οι δόσεις συντήρησης πρέπει να ελαττώνονται σε 5mg ή προσωρινά σε 2.5mg, εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι 100mmHg ή μικρότερη. Εάν η υπόταση επιμένει (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 90mmHg για περισσότερο από 1 ώρα), το Zestril πρέπει να διακοπεί.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας/υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με τους άλλους Α-ΜΕΑ, το Zestril πρέπει να δίνεται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς και κώλυμα στη ροή εξόδου της αριστερής κοιλίας όπως επί στενώσεως της αορτής ή υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 80ml/min) η αρχική δόση Zestril πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς (βλ. πίνακα 1 λήμμα 4.2) και σύμφωνα με την απόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Στους ασθενείς αυτούς, η μέτρηση των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης του αίματος, είναι μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η υπόταση που οφείλεται στην έναρξη της θεραπείας με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Σ' αυτή την περίπτωση έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, συνήθως αναστρέψιμη.

Σε μερικούς ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας μονήρους νεφρού, που έχουν τεθεί σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, έχει παρατηρηθεί αύξηση της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του πλάσματος η οποία αναστρέφεται με την διακοπή της θεραπείας. Αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια στους ανωτέρω ασθενείς που πάσχουν και από νεφραγγειακή υπέρταση.

Στους ασθενείς αυτούς, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, με χαμηλές δόσεις και προσεκτική ρύθμιση της δόσης.

Επειδή η αγωγή με διουρητικά είναι ένας επιβαρυντικός παράγοντας, ο οποίος συμβάλει στα ανωτέρω πρέπει να διακόπτεται, και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με Zestril.

Ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφραγγειακή νόσο έχουν εμφανίσει αύξηση της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του πλάσματος συνήθως μικρή και παροδική ιδιαίτερα όταν το Zestril χορηγήθηκε μαζί με διουρητικό. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης και/ή διακοπή του διουρητικού και/ή του Zestril.

Σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με Zestril, σε ασθενείς με ένδειξη νεφρικής δυσλειτουργίας, η οποία προσδιορίζεται ως συγκεντρώσεις κρεατινίνης ορού πάνω από 177μmol/l και/ή πρωτεϊνουρία πάνω από 500mg/24h. Εάν εμφανιστεί νεφρική δυσλειτουργία κατά την διάρκεια θεραπείας με Zestril (συγκέντρωση κρεατινίνης ορού πάνω από 265μmol/l ή διπλάσια από τις τιμές προ της θεραπείας), ο γιατρός πρέπει να εξετάσει την διακοπή της θεραπείας με Zestril.

Υπερευαισθησία/Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα, δεν είναι σύνηθες σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένου του Zestril. Μπορεί να εμφανιστεί οποτεδήποτε στην διάρκεια της θεραπείας.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις, το Zestril πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση για να επιβεβαιωθεί ότι υποχώρησαν τελείως τα συμπτώματα πριν την έξοδο του ασθενή.

Ακόμα και σ' εκείνες τις περιπτώσεις που το οίδημα περιορίζεται στη γλώσσα, χωρίς διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας, οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν παρατεταμένη παρακολούθηση διότι μπορεί τα αντισταμινικά και τα κορτικοστεροειδή να μην είναι αποτελεσματικά.

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί θάνατοι από αγγειοοίδημα της γλώσσας, ή του λάρυγγα. Οίδημα της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών, ειδικά στους ασθενείς με ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στις αεροφόρες οδούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται επείγουσα θεραπευτική αγωγή, η οποία θα περιλαμβάνει χορήγηση αδρεναλίνης και/η διατήρηση ανοικτών των αεραγωγών. Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται σε στενή ιατρική παρακολούθηση μέχρι να υποχωρήσουν τελείως και επί μακρόν τα συμπτώματα.

Η ανάπτυξη αγγειοοιδήματος από αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στους μαύρους ασθενείς απ' ότι στους υπόλοιπους.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος, που δεν είχε σχετιστεί με θεραπεία με αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, ίσως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αγγειονευρωτικού οιδήματος κατά την διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (βλέπε παρ. 4.3).

Αναφυλακτικές αντιδράσεις σε ασθενείς σε αιμοδιύλιση

Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση με μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας (πχ. AN 69) και συγχρόνως λαμβάνουν αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή, ώστε να χρησιμοποιείται διαφορετικός τύπος μεμβράνης διύλισης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικών

Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια αφαίρεσης LDL (Λιπιδιοαφαίρεση)

Σπάνια παρουσιάστηκαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά την διάρκεια αφαίρεσης LDL με θειϊκή δεξτράνη. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν με την προσωρινή διακοπή της θεραπείας με A-MEA, πριν την κάθε αφαίρεση.

Απευαισθητοποίηση

Ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, κατά την διάρκεια θεραπείας απευαισθητοποίησης (π.χ. δηλητήριο υμενοπτερών), εμφάνισαν αναφυλακτικές αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν, όταν διεκόπη προσωρινά η χορήγηση αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, αλλά εμφανίστηκαν πάλι όταν επαναχορηγήθηκε από αμέλεια.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Πολύ σπάνια, οι A-MEA έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο το οποίο αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο ή ηπατίτιδα και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο νέκρωση και (μερικές φορές) θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Zestril και αναπτύσσουν ίκτερο ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να σταματούν το Zestril και να τυγχάνουν της απαραίτητης ιατρικής παρακολούθησης.

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυττάρωση

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυττάρωση, θρομβοκυτοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν A-MEA. Ουδετεροπενία εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου. Η ουδετεροπενία/ακοκκιοκυττάρωση είναι αναστρέψιμες μετά την διακοπή του αναστολέα του MEA.

Το Zestril πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με κολλαγονική αγγειακή νόσο με ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θεραπεία με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη ή συνδυασμό όλων αυτών των επιπλεγμένων παραγόντων, ειδικά όταν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία.

Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς αναπτύσσουν σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίες σε μερικές περιπτώσεις δεν ανταποκρίνονται στην εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Αν το Zestril χρησιμοποιηθεί σ' αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να γίνεται περιοδική παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων, και οι ασθενείς πρέπει να αναφέρουν κάθε ένδειξη λοίμωξης.

Φυλή

Η ανάπτυξη αγγειοιδήματος από αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στους μαύρους ασθενείς απ' ότι στους υπόλοιπους. Όπως και με άλλους A-MEA το Zestril μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό στην μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς απ' ότι στους υπόλοιπους. Αυτό συμβαίνει πιθανότητα λόγω του μεγαλύτερου ποσοστού ασθενών με χαμηλά επίπεδα ρενίνης ανάμεσα στο πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

Βήχας

Βήχας έχει αναφερθεί κατά την χρήση αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης. Χαρακτηριστικά, ο βήχας αυτός είναι ξηρός, μη παραγωγικός, επίμονος και υποχωρεί μετά την διακοπή της θεραπείας. Ο βήχας που προκαλείται από αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στην διαφορική διάγνωση του βήχα.

Χειρουργική Επέμβαση/Αναισθησία

Το Zestril μπορεί να αναστείλει τον σχηματισμό αγγειοτασίνης II που προκαλείται από απελευθέρωση της ρενίνης σε ασθενείς που υφίστανται σοβαρή χειρουργική επέμβαση, όπως επίσης και κατά την διάρκεια της αναισθησίας με αναισθητικά μέσα που προκαλούν υπόταση.

Εάν εμφανισθεί υπόταση, η οποία θεωρηθεί ότι οφείλεται σ' αυτόν τον μηχανισμό μπορεί να διορθωθεί με χορήγηση υγρών για αύξηση του όγκου πλάσματος.

Υπερκαλιαιμία

Κατά την διάρκεια της αγωγής με αναστολέα του MEA, μπορεί να εμφανιστεί αύξηση του καλίου του ορού. Ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτη, ή ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου, καλιοσυντηρητικά, διουρητικά ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο, ή φάρμακα τα οποία συνδέονται με αύξηση των επιπέδων καλίου του πλάσματος (π.χ. ηπαρίνη), είναι μεγαλύτερος ο κίνδυνος ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας. Εάν όμως η ταυτόχρονη χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων θεωρείται απαραίτητη, πρέπει να χρησιμοποιούνται με συχνή παρακολούθηση των τιμών του καλίου του ορού (βλέπε παρ. 4.5).

Διαβητικοί Ασθενείς

Στους διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους χορηγείται αντιδιαβητική θεραπεία από το στόμα ή ινσουλίνη, πρέπει να υπάρχει εντατικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα κατά την διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με A-MEA (βλέπε παρ. 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές Αλληλεπίδρασης»).

Λίθιο

Γενικά δεν συνιστάται ο συνδυασμός λιθίου με Zestril (βλέπε παρ. 4.5)

Κύηση και γαλουχία

Η χορήγηση A-MEA δεν πρέπει να αρχίζει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η ασθενής που σκοπεύει να μείνει έγκυος θα πρέπει να αλλάξει σε εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία με αποδεδειγμένη ασφαλή χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η συνέχιση των A-MEA κριθεί απαραίτητη. Όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως η θεραπεία με A-MEA και εάν είναι απαραίτητο πρέπει να αρχίζει εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παρ. 4.3 και παρ. 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με Άλλα Φάρμακα και Άλλες Μορφές Αλληλεπίδρασης

Διουρητικά

Όταν ένα διουρητικό προστίθεται στην θεραπεία ενός ασθενούς ο οποίος λαμβάνει Zestril, συνήθως το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα είναι αθροιστικό.

Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδιαίτερα όσοι πρόσφατα άρχισαν θεραπεία με διουρητικά μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά την έναρξη της θεραπείας με Zestril.

Η πιθανότητα της συμπτωματικής υπότασης με το Zestril μπορεί να ελαττωθεί με την διακοπή του διουρητικού πριν την έναρξη της θεραπείας με το Zestril (βλέπε παρ. 4.2 και παρ. 4.4).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο

Αν και στις κλινικές μελέτες το κάλιο του ορού συνήθως παραμένει σε φυσιολογικά όρια, υπερκαλιαιμία εμφανίστηκε σε ορισμένους ασθενείς. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών π.χ. σπιρονολακτόνης, τριαμερένης και αμιλοριδης, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο. Ειδικότερα σε ασθενείς με μείωση της νεφρικής λειτουργίας η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών ή υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού.

Εάν το Zestril χορηγείται με ένα μή καλιοσυντηρητικό διουρητικό τότε η οφειλόμενη στο διουρητικό υποκαλιαιμία μπορεί να βελτιωθεί.

Λίθιο

Έχει αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του MEA με λίθιο, αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στο πλάσμα και τοξικότητα. Ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητα του λιθίου, και να επιτείνουν την ήδη αυξημένη τοξικότητα του λιθίου με τους A-MEA. Ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου και Zestril δεν συνιστάται, αλλά αν η συγχορήγηση αποδειχθεί απαραίτητη, τα επίπεδα του λιθίου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά (βλ. παρ. 4.4)

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα συμπεριλαμβανομένου του Ακετυλοσαλικυλικού οξέος $\geq 3G/ημέρα$

Όταν οι αναστολείς-MEA χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδη δοσολογικά σχήματα, αναστολείς COX-2 και μη επιλεκτικά NSAIDS (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) μπορεί να εμφανισθεί εξασθένιση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος. Ταυτόχρονη χορήγηση A-MEA και NSAIDS μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και αύξησης του καλίου του ορού, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα μειωμένη, νεφρική λειτουργία. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες. Ο συνδυασμός αυτός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται ικανοποιητικά και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά στη συνέχεια.

Χρυσός

Σε ασθενείς που λαμβάνουν A-MEA έχουν αναφερθεί συχνότερα αντιδράσεις τύπου λήψης νιτρωδών (συμπτώματα αγγειοδιαστολής συμπεριλαμβανομένων της έξαψης, ναυτίας, ζαλάδας και υπότασης, που μπορεί να είναι σοβαρά) όταν ακολουθούνται από ενέσιμο χρυσό (για παράδειγμα χρυσοθειομηλικό νάτριο).

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων μπορεί να αυξήσουν την υποτασική δράση του Zestril. Ταυτόχρονη χρήση με glyceryl trinitrate και άλλα νιτρώδη ή άλλα αγγειοδιασταλτικά μπορεί να μειώσει ακόμα περισσότερο την αρτηριακή πίεση.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/αντιψυχωτικά/αναισθητικά

Ταυτόχρονη χρήση συγκεκριμένων αναισθητικών φαρμάκων, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, και αντιψυχωτικών με A-MEA μπορεί να οδηγήσει σε επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παρ. 4.4).

Συμπαθητικομιμητικά

Μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές ιδιότητες των αναστολέων του MEA.

Αντιδιαβητικά φάρμακα

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του MEA και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνες, αντιδιαβητικά από το στόμα), μπορεί να προκαλέσει αύξηση της υπογλυκαιμικής δράσης 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.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, θρομβολυτικά, β-αναστολείς, νιτρώδη

Το Zestril μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (σε καρδιολογικές δόσεις), θρομβολυτικά, β-αναστολείς και/ή νιτρώδη.

4.6 Κύηση και Γαλουχία

Κύηση

Η χρήση των A-MEA δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παρ. 4.4). Η χρήση των A-MEA αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλέπε παρ. 4.3 και παρ. 4.4)
--

Όσον αφορά τον κίνδυνο τερατογένεσης με την έκθεση της μητέρας σε A-MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης οι επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν καταλήξει σε κάποιο συμπέρασμα, παρόλα αυτά μια μικρή αύξηση κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ασθενής που σκοπεύει να μείνει έγκυος θα πρέπει να αλλάζει σε εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία με αποδεδειγμένη ασφαλή χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η συνεχιζόμενη χορήγηση A-MEA κριθεί απαραίτητη.

Όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με A-MEA πρέπει να διακόπτεται αμέσως και εάν είναι απαραίτητο πρέπει να αρχίζει εναλλακτική θεραπεία. Η χορήγηση A-MEA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης έχει συσχετισθεί με εμβρυϊκή τοξικότητα στον άνθρωπο (έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ολιγοϋδράνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παρ. 5.3).

Εάν έχει ληφθεί A-MEA κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και μετά, προτείνεται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Τα βρέφη, οι μητέρες των οποίων έχουν πάρει A-MEA πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένα για υπόταση (βλέπε παρ. 4.3 και 4.4.)

Γαλουχία

Επειδή δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση Zestril κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το Zestril δεν συνιστάται και πρέπει να προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με αποδεδειγμένη ασφάλεια, ειδικά κατά την γαλουχία ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

4.7 Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης και Χειρισμού Μηχανημάτων

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν, ότι κατά την οδήγηση οχημάτων ή τον χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί αναφορικά με την θεραπεία με Zestril και άλλους αναστολείς του ΜΕΑ με την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10\%$). Συχνές ($\geq 1/100\%$ έως $1/10\%$), Ασυνήθεις ($\geq 1/1000$ έως $1/100\%$), Σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $1/1000\%$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10,000\%$), μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα υπάρχοντα στοιχεία)

Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος

Σπάνια: Μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.

Πολύ σπάνιες: Ελλειωμένη δραστηριότητα του μυελού των οστών, αναιμία, θρομβοκυτοπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυταραιμία (βλέπε παρ.4.4), αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενοπάθεια, αυτοάνοση νόσος.

Μεταβολικές και Διατροφικές Διαταραχές

Πολύ σπάνια: Υπογλυκαιμία.

Νευρικό Σύστημα και Ψυχιατρικές Διαταραχές

Συχνές: Ζάλη, πονοκέφαλος.

Ασυνήθεις: Αλλαγές της Διάθεσης, παραισθησίες, ίλιγγος, διαταραχές της γεύσης, διαταραχές του ύπνου.

Σπάνιες: Διανοητική σύγχυση, διαταραχές της όσφρησης

Μη γνωστή

συχνότητα: Συμπτώματα κατάθλιψης, συγκοπή

Διαταραχές του Καρδιαγγειακού Συστήματος

Συχνές: Ορθοστατική υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης)

Ασυνήθεις: Έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, πιθανότατα δευτερογενή λόγω της σοβαρής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία. Σύνδρομο Raynaud.

Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, θώρακα, μεσοθωρακίου

Συνηθεις: Βήχας.

Ασυνήθεις: Ρινίτιδα.

Πολύ σπάνιες: Βρογχόσπασμος, παραρρινοκολπίτιδα, αλλεργική κυψελιδίτις/ηωσινοφιλική πνευμονία

Διαταραχές του Γαστρεντερικού

Συνηθεις: Διάρροια, Έμετος.

Ασυνήθεις: Ναυτία, Κοιλιακό άλγος και δυσπεψία

Σπάνια: Ξηροστομία.

Πολύ σπάνιες: Παγκρεατίτιδα, εντερικό αγγειοοίδημα, ηπατοκυτταρική ή χολοστατική ηπατίτιδα, ίκτερος και ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παρ. 4.4)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Ασυνήθεις: Εξάνθημα, έκζεμα, υπερευαίσθησία/αγγειονευρωτικό οίδημα: αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, γλώσσας, γλωττίδας, και/ή λάρυγγα (βλέπε παρ. 4.4)

Σπάνιες: Κνίδωση, αλωπεκία, ψωρίαση.

Πολύ σπάνιες: Εφίδρωση, πέμφιγα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, Σύνδρομο Stevens Johnson, πολύμορφο ερύθημα, δερματικό ψευδολέμφωμα.

Έχει αναφερθεί ένα σύμπλεγμα συμπτωμάτων το οποίο περιλαμβάνει ένα ή και περισσότερα συμπτώματα: πυρετός, αγγειίτις, μυαλγία, αρθραλγία/αρθρίτιδα, αυξημένους τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA), αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), ηωσινοφιλία και λευκοκυττάρωση, ερύθημα, φωτοευαίσθησία ή άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις.

Διαταραχές του Νεφρικού και Ουροποιητικού Συστήματος

Συνηθεις: Νεφρική δυσλειτουργία.

Σπάνιες: Ουραιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Πολύ σπάνιες: Ολιγουρία/ανουρία.

Ενδοκρινικές διαταραχές

Μη γνωστή συχνότητα: Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης

Διαταραχές Αναπαραγωγικού Συστήματος/Μαστών

Ασυνήθεις: Ανικανότητα.

Σπάνιες: Γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και βλάβη στη θέση χορήγησης

Ασυνήθειες: Κόπωση, αδυναμία.

Δοκιμασίες

Ασυνήθειες: Αύξηση στην ουρία αίματος, αύξηση στην κρεατινίνη ορού, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, Υπερκαλιαιμία.

Σπάνιες: Αύξηση στην χολερυθρίνη ορού, Υπονατριαιμία.

Τα στοιχεία ασφάλειας από κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η λισινοπρίλη είναι γενικά καλά ανεκτή σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς και ότι το προφίλ ασφάλειας σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι συγκρίσιμο μ' αυτό των ενηλίκων.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για υπερδοσολογία στους ανθρώπους. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με A-MEA είναι υπόταση, καταπληξία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμός, βραδυκαρδία, αίσθημα παλμού, ταχυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχας.

Η συνιστώμενη θεραπεία της υπερδοσολογίας είναι η ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Εάν εμφανιστεί υπόταση ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται στη θέση αντιμετώπισης καταπληξίας. Εάν είναι διαθέσιμα, πρέπει να εξετασθεί η ενδοφλέβια χορήγηση αγγειοτασίνης II και/ή κατεχολαμινών.

Εάν η λήψη είναι πρόσφατη, πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα για την αποφυγή της απορρόφησης του Zestril (π.χ. έμετος, πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών και θειικού νατρίου). Το Zestril μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλέπε παρ. 4.4 «Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την χρήση»).

Η χρήση βηματοδότη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της βραδυκαρδίας που ανθίσταται στα φαρμακευτικά μέσα.

Τα ζωτικά σημεία, οι ηλεκτρολύτες ορού και η συγκέντρωση της κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης
Κωδικός ATC: C09AA03

Το Zestril είναι αναστολέας της πεπτιδυλικής διπεπτιδάσης.

Το Zestril είναι αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (MEA) που καταλύει την αντίδραση μετατροπής της αγγειοτασίνης I στο αγγειοσυσπαστικό πεπτιδίο, Αγγειοτασίνη II. Η Αγγειοτασίνη II διεγείρει την παραγωγή της αλδοστερόνης από τον επινεφριδιακό φλοιό. Η αναστολή του MEA έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της Αγγειοτασίνης II, που συνεπάγεται μείωση της αγγειοσυσπαστικής δραστηριότητας και ελάττωση έκκρισης της αλδοστερόνης. Η τελευταία μείωση της αλδοστερόνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καλίου του ορού.

Παρόλο που ο βασικός μηχανισμός, μέσω του οποίου η λισινοπρίλη μειώνει την αρτηριακή πίεση, είναι η καταστολή του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης, η λισινοπρίλη έχει αντιυπερτασικό αποτέλεσμα ακόμα και σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης. Το MEA είναι ταυτόσημο της Κινινάσης II, ένα ένζυμο το οποίο αποδομεί την βραδυκινίνη. Παραμένει να διευκρινισθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα βραδυκινίνης, ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό πεπτιδίο, παίζουν ρόλο στις θεραπευτικές ιδιότητες της λισινοπρίλης.

Στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μελετήθηκε η επίδραση του Zestril στην θνησιμότητα και νοσηρότητα, συγκρίνοντας την υψηλή δόση (32.5mg ή 35mg μια φορά την ημέρα) με μια χαμηλή δόση (2.5mg ή 5mg μια φορά την ημέρα). Σε μια μελέτη 3164 ασθενών, με διάμεση περίοδο παρακολούθησης για τους επιζώντες ασθενείς 46 μήνες, η υψηλή δόση του Zestril προκάλεσε μείωση κατά 12% του κινδύνου θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και ενδονοσοκομειακής νοσηλείας από όλες τις αιτίες ως συνδυασμένο τελικό στόχο ($p=0.002$) και μείωση κατά 8% του κινδύνου θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και ενδονοσοκομειακής νοσηλείας για καρδιαγγειακά προβλήματα ($p=0.036$), σε σύγκριση με την χαμηλή δόση. Παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (8%, $p=0.128$) και του κινδύνου θνησιμότητας από το καρδιαγγειακό (10%, $p=0.073$). Σε μετα-ανάλυση, ο αριθμός ενδονοσοκομειακών νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια μειώθηκε κατά 24% ($p=0.002$) στους ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση Zestril σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν χαμηλή δόση. Τα πλεονεκτήματα όσον αφορά στα συμπτώματα ήταν παρόμοια στους ασθενείς με υψηλές και χαμηλές δόσεις Zestril.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η συνολική εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν υψηλή ή χαμηλή δόση Zestril ήταν παρόμοια ως προς την φύση και τον αριθμό. Αναμενόμενα συμβάντα που προκύπτουν από την αναστολή του MEA, όπως υπόταση ή αλλοίωση της νεφρικής λειτουργίας, ήταν εύκολα στην αντιμετώπιση και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Ο βήχας ήταν λιγότερο συχνός στους ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση Zestril σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν χαμηλή δόση.

Στη μελέτη GISSI-3, στην οποία χρησιμοποιήθηκε 2x2 παραγοντικός σχεδιασμός, συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της χορήγησης του Zestril και της τρινιτρικής γλυκερόλης, σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό για 6 εβδομάδες, σε 19.394 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η θεραπεία μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων του Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου. Στους ασθενείς του Zestril παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας κατά 11% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($2p=0,03$). Η μείωση στην ομάδα που ελάμβανε νιτρώδη δεν ήταν σημαντική, αλλά στην ομάδα που ελάμβανε το συνδυασμό του Zestril με το νιτρώδες παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση της θνησιμότητας κατά 17% σε σχέση με την ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο ($2p=0,002$). Στις υπο-ομάδες των ηλικιωμένων (ηλικίας > 70 ετών) και στις γυναίκες οι οποίοι είναι προκαθορισμένοι ασθενείς με υψηλή θνησιμότητα. Παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στο συνδυασμένο τελικό σημείο της θνησιμότητας και της καρδιακής λειτουργίας. Στο συνδυασμένο αυτό τελικό σημείο για όλους τους ασθενείς περιλαμβανομένων και των υπο-ομάδων ασθενών υψηλής επικινδυνότητας, παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος για τις ομάδες ασθενών που ελάμβαναν Zestril ή συνδυασμό Zestril και νιτρώδους στις 6 εβδομάδες αλλά και στους 6 μήνες, καταδεικνύοντας όφελος στην πρόληψη για το Zestril.

Όπως και με κάθε αγγειοδιασταλτική θεραπεία, αυξημένη συχνότητα υπότασης και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας συνδέονται με το Zestril, χωρίς να προκύπτει αναλογική αύξηση της θνησιμότητας.

Σε μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη η οποία σύγκρινε το Zestril με έναν ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου σε 335 υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 με αρχόμενη νεφροπάθεια και μικρολευκωματινουργία, το Zestril 10mg-20mg χορηγήθηκε μια φορά την ημέρα, για 12 μήνες. Παρατηρήθηκε μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 13/10mmHg και μείωση κατά 40% του ρυθμού απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα. Στην ομάδα ασθενών που ελάμβανε ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου, η μείωση της αρτηριακής πίεσης ήταν περίπου η ίδια με την ομάδα ασθενών που ελάμβανε Zestril, αλλά στην ομάδα του Zestril παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης από τα ούρα, αποδεικνύοντας ότι ο μηχανισμός αναστολής του MEA δρα απευθείας στο νεφρικό ιστό και μειώνει την μικρολευκωματινουργία, επιπρόσθετα του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

Η θεραπεία με την λισινοπρίλη δεν επηρεάζει τον γλυκαιμικό έλεγχο όπως φαίνεται από την απουσία σημαντικής επίδρασης στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).

Σε μια κλινική μελέτη με 115 υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας 6-16 ετών, οι ασθενείς με σωματικό βάρος < 50kg έλαβαν 0,625mg, 2,5mg ή 20mg Zestril μια φορά την ημέρα, και οι ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 50kg έλαβαν 1,25mg, 5mg ή 40mg Zestril μια φορά την ημέρα. Στο τέλος των 2 εβδομάδων, το Zestril που χορηγήθηκε μια φορά την ημέρα έδειξε δόσοεξαρτώμενη μείωση της trough αρτηριακής πίεσης (χαμηλότερη αρτηριακή πίεση του 24 ώρου) και σταθερή αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα σε δόσεις μεγαλύτερες των 1,25mg.

Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώθηκε στη φάση της απόσυρσης, όταν η διαστολική πίεση αυξήθηκε κατά 9mm Hg, στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο σε σχέση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να παραμείνουν στις μεσαίες και υψηλές δόσεις του Zestril.

Το δόσοεξαρτώμενο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα του Zestril ήταν σταθερό ανάμεσα σε πολλές δημογραφικές υποομάδες: ηλικίας, στάδιο εφηβείας κατά Tanner, φύλου και φυλής.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Η Λισινοπρίλη είναι ένας δραστικός αναστολέας MEA χορηγούμενος από το στόμα, που δεν περιέχει σουλφουδρίλιο.

Απορρόφηση

Μετά την χορήγηση λισινοπρίλης από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται μέσα σε περίπου 7 ώρες, παρ' όλο που υπήρξε μία τάση προς μικρή καθυστέρηση στον χρόνο που απαιτείται για να επιτευχθούν οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό, στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Με βάση την ανάκτηση από τα ούρα, ο μέσος βαθμός απορρόφησης της λισινοπρίλης είναι περίπου 25%, με διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών (6-60%), σε όλο το δοσολογικό εύρος που εξετάστηκε (5-80mg). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μειώνεται περίπου στο 16% σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η απορρόφηση της lisinopril δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής.

Κατανομή

Η λισινοπρίλη δεν φαίνεται να συνδέεται με άλλες πρωτεΐνες του ορού εκτός από αυτές που μεταφέρουν το ΜΕΑ. Μελέτες με αρουραίους δείχνουν ότι η λισινοπρίλη διαπερνά ελάχιστα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Απομάκρυνση

Η λισινοπρίλη δεν μεταβολίζεται και το φάρμακο που απορροφήθηκε αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα. Μετά από πολλαπλές δόσεις η λισινοπρίλη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12,6 ώρες.

Η κάθαρση της λισινοπρίλης σε υγιείς ασθενείς είναι περίπου 50ml/min. Οι φθίνουσες συγκεντρώσεις στον ορό, παρουσιάζουν παρατεταμένη τελική φάση που δεν συμβάλλει στην συσσώρευση του φαρμάκου. Αυτή η τελική φάση παρουσιάζει κορεννωμένη δέσμευση με το ΜΕΑ και δεν είναι δοσοεξαρτώμενη.

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της απορρόφησης της λισινοπρίλης (περίπου 30% όπως υπολογίσθηκε με την ανάκτηση στα ούρα) αλλά λόγω της μειωμένης κάθαρσης του φαρμάκου υπάρχει αυξημένη έκθεση του ασθενούς σε σχέση με τους υγιείς (περίπου 50%/).

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μειώνει την απομάκρυνση της λισινοπρίλης, η οποία αποβάλλεται μέσω των νεφρών, αλλά αυτή η μείωση είναι κλινικά σημαντική όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι κάτω από 30ml/min. Σε περιπτώσεις ασθενών με ήπια ή μέτρια μείωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/min) οι μέσες τιμές της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου (AUC) αυξήθηκαν μόνο κατά 13%, ενώ σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαταραχή (κάθαρση κρεατινίνης 5-30 ml/min) παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των μέσων τιμών AUC.

Η λισινοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Μετά από 4 ώρες αιμοκάθαρσης οι συγκεντρώσεις της λισινοπρίλης του ορού μειώνονται κατά μέσο όρο 60%, με κάθαρση κατά την αιμοδιύλιση μεταξύ 40 και 55ml/min.

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν μεγαλύτερη έκθεση στην λισινοπρίλη σε σύγκριση με τους υγιείς (αύξηση του AUC κατά μέσο όρο 125%), με βάση την ανάκτηση από τα ούρα, ο βαθμός απορρόφησης της λισινοπρίλης μειώνεται περίπου 16% όταν συγκρίνονται με υγιείς.

Παιδιατρική

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της λισινοπρίλης μελετήθηκε σε 29 παιδιατρικούς υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας μεταξύ 6 και 16 ετών, με GFR μεγαλύτερο από 30ml/min/1,73m². Μετά την χορήγηση δόσεων 0,1 έως 0,2mg/kg οι μέγιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν μέσα σε 6 ώρες και το ποσοστό της απορρόφησης της λισινοπρίλης όπως υπολογίσθηκε με την ανάκτηση στα ούρα ήταν περίπου 28%. Οι τιμές αυτές είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

Οι τιμές AUC και C_{max} (μέγιστη συγκέντρωση) στα παιδιά ήταν ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται στους ενήλικες.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα στο αίμα και μεγαλύτερες τιμές για την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC), από ότι οι νεότεροι ασθενείς.

5.3 Προκλινικά Στοιχεία για την Ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία, με βάση κλασικές μελέτες γενικής φαρμακολογίας, δεν έδειξαν κίνδυνο για τον άνθρωπο, τοξικότητα στην επαναλαμβανόμενη δόση, γονιδιακή τοξικότητα και καρκινογόνο δράση.

Οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης σαν κατηγορία φαρμάκων έχουν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες, στα τελικά στάδια εμβρυογένεσης, οι οποίες οδηγούν σε θάνατο του εμβρύου και συγγενείς ανωμαλίες που επηρεάζουν ειδικά το κρανίο. Εμβρυϊκή τοξικότητα, ανωμαλίες ανάπτυξης και ανοικτός αρτηριακός πόρος έχουν επίσης αναφερθεί. Οι ανωμαλίες ανάπτυξης προέρχονται από

την απευθείας δράση των A-MEA στο εμβρυϊκό σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης και σε ένα μικρό ποσοστό λόγω της ισχαιμίας που προκαλείται από την υπόταση της μητέρας, την μειωμένη εμβρυοπλακουντιακή ροή αίματος και την μειωμένη μεταφορά οξυγόνου/θρεπτικών στοιχείων στο έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος Εκδόχων

Mannitol
Calcium Phosphate dibasic
Iron Oxide Red (E172), σε όλες τις περιεκτικότητες
Starch Maize
Starch Maize Pregelatinised
Magnesium stearate (vegetable origin)

6.2 Ασυμβατότητες

Καμμία γνωστή.

6.3 Χρόνος Ζωής

48 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Να φυλάσσεται κάτω των 30°C.

6.5 Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Zestril 5mg: Aluminium/PVC-PVDC, Aluminium/PVC or Aluminium/Aluminium foil blister calendar packs of 14, 28, 42, 56, 84 και 98 δισκία (κουτί των 28 δισκίων).

Zestril 10mg: Aluminium/PVC-PVDC or Aluminium/PVC foil blister calendar packs of 14, 28, 42, 56, 84 και 98 δισκία (κουτί των 14 δισκίων).

Zestril 20mg: Aluminium/PVC-PVDC, Aluminium/PVC or Aluminium/Aluminium foil blister calendar packs of 14, 28, 42, 56, 84 και 98 δισκία (κουτί των 28 δισκίων).

6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Δεν εφαρμόζεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

"CANAL" A.E. Φαρμακευτικά Εργαστήρια
Λεωφ. Ηρακλείου 446
141 22 Ηράκλειο Αττικής
Τηλ. 210 2883300

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zestril 5mg: 54941/21.10.2003

Zestril 10mg: 54941/21.10.2003

Zestril 20mg: 54941/21.10.2003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Για τις περιεκτικότητες 5mg, 10mg, 20mg: 5.5.1989.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Αύγουστος 2010