

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ PRINIVIL

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 5mg lisinopril anhydrous
Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 10mg lisinopril anhydrous
Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 20mg lisinopril anhydrous
Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 30mg lisinopril anhydrous
Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 40mg lisinopril anhydrous

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία 5mg
Δισκία 10mg
Δισκία 20mg
Δισκία 30mg
Δισκία 40mg

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

Θεραπεία της υπέρτασης.

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 5.1 «Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες»).

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Η απορρόφηση του LISINOPRIL δεν επηρεάζεται από την τροφή.

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

Υπέρταση

Το LISINOPRIL μπορεί να χρησιμοποιείται σαν μονοθεραπεία ή σε συνδιασμό με

άλλες τάξεις αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Δόση έναρξης

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

Ασθενείς με ισχυρά ενεργοποιημένο το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης (και ειδικά με νεφραγγειακή υπέρταση, έλλειψη άλατος ή/και υγρών, καρδιακή κάμψη ή σοβαρή υπέρταση) μπορεί να παρουσιάσουν εκσεσημασμένη υπόταση μετά τη 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 (βλέπε πίνακα 1).

Δόση συντήρησης

Η συνήθης αποτελεσματική δόση συντήρησης είναι 20mg χορηγούμενη μία φορά την ημέρα. Εάν το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε 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 LISINOPRIL. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ήδη διουρητικά. Επομένως, συνιστάται προσοχή επειδή αυτοί οι ασθενείς μπορούν να έχουν έλλειμμα υγρών και/ή άλατος.

Η θεραπεία με διουρητικά πρέπει να διακόπτεται 2 έως 3 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με LISINOPRIL. Σε υπερτασικούς ασθενείς, στους οποίους η διουρητική θεραπεία δεν μπορεί να διακοπεί, η θεραπεία με LISINOPRIL 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 απόκριση της αρτηριακής πίεσης. Εάν είναι ανάγκη, μπορεί να επαναληφθεί η χορήγηση διουρητικών (βλέπε 4.4 και 4.5)

Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια

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

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

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια το LISINOPRIL πρέπει να χορηγείται ως επιπρόσθετη θεραπεία μαζί με διουρητικά και όπου χρειάζεται, δακτυλίτιδα ή β-αναστολείς. Η χορήγηση LISINOPRIL 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 LISINOPRIL 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 μία φορά την ημέρα.

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

Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής υπότασης, π.χ ασθενείς με έλλειμμα άλατος με ή χωρίς υπονατρίαμια, ασθενείς με ελαττωμένο όγκο αίματος ή ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε έντονη διουρητική θεραπεία, θα πρέπει αν είναι δυνατόν, αυτές οι καταστάσεις να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με LISINOPRIL.

Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά (βλέπε 4.4).

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

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

Το LISINOPRIL είναι συμβατό με ενδοφλεβίως ή διαδερμικώς χορηγούμενη νιτρογλυκερίνη.

Δόση έναρξης (πρώτες 3 ημέρες μετά το έμφραγμα)

Η θεραπεία με LISINOPRIL 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 τη διάρκεια των 3 πρώτων ημερών μετά το έμφραγμα, πρέπει να λαμβάνουν χαμηλότερη δόση: 2.5mg από το στόμα (βλέπε 4.4).

Εάν εμφανισθεί νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <80ml/min) η αρχική δόση πρέπει να καθορισθεί σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς (βλέπε Πίνακα 1).

Δόση συντήρησης

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

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

Η χορήγηση LISINOPRIL πρέπει να συνεχισθεί για 6 εβδομάδες και να επανεκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς.

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

Νεφρικές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη

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

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

Χρήση στα παιδιά

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για τη χορήγηση του LISINOPRIL στα παιδιά δεν έχει αποδειχθεί.

Δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά.

Χρήση στους ηλικιωμένους

Σε κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά σε σχέση με την ηλικία, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου. Εντούτοις, όταν η προχωρημένη ηλικία συνοδεύεται από μείωση της νεφρικής λειτουργίας, ακολουθούνται οι οδηγίες που αναφέρουμε 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 τη χρήση του LISINOPRIL σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού. Επομένως η θεραπεία με LISINOPRIL δεν συνιστάται.

Αντενδείξεις

Το LISINOPRIL αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα του MEA, 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 LISINOPRIL αντενδείκνυται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε 4.6).

Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμπτωματική υπόταση

Συμπτωματική υπόταση έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με μη επιλεγμένη υπέρταση. Σε υπερτασικούς ασθενείς που παίρνουν LISINOPRIL, 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 (βλέπε 4.5 «Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων» και 4.8 «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). 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 τη 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 καρδιοπάθεια 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 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 τη χορήγηση του LISINOPRIL. 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 LISINOPRIL.

Υπόταση σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με lisinopril 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 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 LISINOPRIL πρέπει να διακοπεί.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας/υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με τους άλλους αναστολείς -MEA το LISINOPRIL πρέπει να δίνεται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας 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 LISINOPRIL πρέπει να προσαρμόζεται 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 MEA μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Σε αυτήν την περίπτωση έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, συνήθως αναστρέψιμη.

Σε μερικούς ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών 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 τη 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 τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με LISINOPRIL.

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

Σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με LISINOPRIL, 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 εμφανισθεί νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια θεραπείας με LISINOPRIL (συγκέντρωση κρεατινίνης ορού πάνω από 265μmol/l ή διπλάσια από τις τιμές προ της θεραπείας), ο γιατρός πρέπει να εξετάσει τη διακοπή της θεραπείας με LISINOPRIL.

Υπερευαισθησία/Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα, έχει αναφερθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένου του LISINOPRIL, μπορεί να εμφανισθεί οποτεδήποτε στη διάρκεια της θεραπείας.

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

Ακόμη και σε εκείνες τις περιπτώσεις που το οίδημα περιορίζεται στη γλώσσα, χωρίς διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας, οι ασθενείς μπορεί να χρειασθούν 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 αεροφόρους οδούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται επείγουσα θεραπευτική αγωγή η οποία θα περιλαμβάνει χορήγηση αδρεναλίνης και/ή διατήρηση ανοικτών των αεραγωγών. Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται σε στενή ιατρική παρακολούθηση μέχρι να υποχωρήσουν τελείως και επί μακρόν τα συμπτώματα.

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

Ασθενείς με ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος, που δεν είχε σχετισθεί με θεραπεί με αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, ίσως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αγγειονευρωτικού οιδήματος κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (βλέπε επίσης 4.3 «Αντενδείξεις»).

Αναφυλακτικές αντιδράσεις σε ασθενείς σε αιμοδιύλιση

Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση με μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας (π.χ AN69) 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 της αφαίρεσης LDL (Λιπιδιοαφαίρεση)

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

Απευαισθητοποίηση

Ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, κατά τη διάρκεια θεραπείας απευαισθητοποίησης (π.χ δηλητήριο υμενοπτέρων), εμφάνισαν επιμένουσες 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 αναστολείς –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 LISINOPRIL και αναπτύσσουν ίκτερο ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να σταματούν το LISINOPRIL και να τυγχάνουν της απαραίτητης ιατρικής παρακολούθησης.

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυττάρωση

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

Το LISINOPRIL πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με κολλαγονική αγγειακή νόσο, με ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θεραπεία με allopurinol ή procainamide 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 αποκρίνονται στην εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Αν το LISINOPRIL χρησιμοποιηθεί σε 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 τους μαύρους ασθενείς από ότι στους υπόλοιπους. Όπως και με άλλους αναστολείς –ΜΕΑ το LISINOPRIL μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς από ότι στους υπόλοιπους. Αυτό συμβαίνει πιθανότατα λόγω του μεγαλύτερου ποσοστού ασθενών με χαμηλά επίπεδα ρενίνης ανάμεσα στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

Βήχας

Βήχας έχει αναφερθεί κατά τη χρήση αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης.

Χαρακτηριστικά, ο βήχας αυτός είναι ξηρός, μη παραγωγικός, επίμονος και υποχωρεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο βήχας που προκαλείται από αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν στη διαφορική διάγνωση του βήχα.

Χειρουργική επέμβαση/Αναισθησία

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

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

Υπερκαλιαιμία

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ, μπορεί να εμφανισθεί 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.

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 τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με αναστολείς –ΜΕΑ

Λίθιο

Γενικώς δεν συνιστάται ο συνδιασμός λιθίου με LISINOPRIL

Κύηση και γαλουχία

Η λισινοπρίλη δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Το LISINOPRIL αντενδείκνυται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλέπε 4.3).

Η λισινοπρίλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως, όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη. Η χρήση της λισινοπρίλης δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά

Όταν ένα διουρητικό προστίθεται στη θεραπεία ενός ασθενούς ο οποίος λαμβάνει LISINOPRIL, συνήθως το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα είναι προσθετικό.

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 LISINOPRIL.

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

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτος περιέχοντα κάλιο

Αν και στις κλινικές μελέτες το κάλιο του ορού συνήθως παρέμενε σε φυσιολογικά όρια, υπερκαλιαιμία εμφανίσθηκε σε ορισμένους ασθενείς.

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών π.χ σπιρονολακτόνης, τριαμερένης ή αμιλοριδής, 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 LISINOPRIL χορηγείται με ένα μη καλιοσυντηρητικό διουρητικό τότε η οφειλόμενη στο διουρητικό υποκαλιαιμία μπορεί να βελτιωθεί.

Λίθιο

Έχει αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ με λίθιο, αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στο πλάσμα και τοξιότητα. Ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητα του λιθίου και να επιτείνουν την ήδη αυξημένη τοξικότητα του λιθίου για τους αναστολείς –ΜΕΑ.

Ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου και LISINOPRIL δεν συνιστάται, αλλά αν η συγχορήγηση αποδειχθεί απαραίτητη, τα επίπεδα του λιθίου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συμπεριλαμβανομένου του Ακετυλοσαλικυλικού οξέος = 3G/ημέρα

Η χρόνια χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου, μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση ενός αναστολέα του ΜΕΑ. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDS) και οι αναστολείς του ΜΕΑ ασκούν αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου του ορού, ενώ η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί. Αυτές οι επιδράσεις είναι κατά κανόνα αναστρέψιμες. Σπάνια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία όπως οι ηλικιωμένοι και αφυδατωμένοι.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες

Ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων μπορεί να αυξήσει την υποτασική δράση του LISINOPRIL. 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 αναστολείς –ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε επιπλέον μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε 4.4)

Συμπαθητικομιμητικά

Μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές ιδιότητες των αναστολέων του ΜΕΑ.

Αντιδιαβητικά φάρμακα

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ 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 LISINOPRIL μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε καρδιολογικές δόσεις, θρομβολυτικά, β-αναστολείς, νιτρώδη.

Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Το LISINOPRIL δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Η ασθενής θα πρέπει να αλλάζει τη θεραπεία αμέσως μόλις διαπιστωθεί ότι είναι έγκυος ή σκοπεύει να μείνει έγκυος.

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με Αναστολείς –ΜΕΑ δεν έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπους, αλλά ένας περιορισμένος αριθμός περιπτώσεων τοξικής έκθεσης σε αναστολείς –ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο, δεν φάνηκε να εκδηλώνει δυσπλασίες συμβατές με την εμβρυοτοξικότητα στους ανθρώπους, όπως περιγράφεται κατώτέρω. Το LISINOPRIL αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλέπε 4.3)

Παρατεταμένη χορήγηση των αναστολέων –ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης έχει συσχετισθεί με εμβρυϊκή τοξικότητα στον άνθρωπο (έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση σύγκλισης των ραφών του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα, (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε 5.3)

Όταν έχει ληφθεί LISINAPRIL κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης προτείνεται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας του κρανίου.

Τα βρέφη, οι μητέρες των οποίων έχουν πάρει LISINOPRIL πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένα για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία.

Το LISINOPRIL, το οποίο διαπερνά τον πλακούντα, έχει απομακρυνθεί από το κυκλοφορικό σύστημα του νεογέννητου με περιτοναϊκή διάλυση, με κάποιο κλινικό όφελος και θεωρητικά μπορεί να απομακρυνθεί με αφαιμαξομετάγγιση.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν το LISINOPRIL απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η λισινοπρίλη απεκκρίνεται με το μητρικό γάλα σε θηλάζοντα ποντίκια. Συνιστάται, οι μητέρες που θηλάζουν να μην λαμβάνουν LISINOPRIL.

Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν, ότι κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να εμφανισθεί περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Πολύ συχνές ($\geq 10\%$). Συχνές ($\geq 10\%$). ($\geq 1\% < 10\%$), Ασυνήθεις ($\geq 0,1\% < 1\%$), Σπάνιες ($\geq 0,01 < 0,1\%$). Πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$) περιλαμβανομένων και των μεμονομένων αναφορών.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη

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

Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: 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 του καρδιαγγειακού συστήματος

Συχνές: ορθοστατική υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης)

Όχι συχνές: 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

Συχνές: βήχας

Ασυνήθεις: ρινίτιδα

Πολύ σπάνιες: βρογχόσπασμος, παραρρινοκολπίτιδα, αλλεργική κυψελιδίτις/ηωσινοφιλική πνευμονία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: διάρροια, έμετος

Ασυνήθεις: ναυτία, κοιλιακό άλγος και δυσπεψία

Σπάνια: ξηροστομία

Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα, εντερικό αγγειοίδημα, ηπατοκυτταρική ή χολοστατική ηπατίτιδα, ίκτερος και ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε 4.4)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Ασυνήθεις: εξάνθημα, έκζεμα

Σπάνιες: υπερευαισθησία/αγγειονευρωτικό οίδημα: αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, γλώσσας, γλωττίδας και/ή λάρυγγα (βλέπε 4.4), κνίδωση, αλωπεκία, ψωρίαση.

Πολύ σπάνιες: εφίδρωση, πέμφιγα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, πολύμορφο ερύθημα.

Εχει 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, φωτοευαισθησία ή άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις.

Διαταραχές του νεφρικού και ουροποιητικού συστήματος

Συχνές: νεφρική δυσλειτουργία

Ασυνήθεις: ουραιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Πολύ σπάνιες: ολιγουρία/ανουρία

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος/μαστών

Ασυνήθεις: ανικανότητα

Σπάνιες: γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και βλάβη στη θέση χορήγησης

Ασυνήθεις: κόπωση, αδυναμία

Δοκιμασία

Ασυνήθεις: αύξηση στην ουρία αίματος, αύξηση στην κρεατινίνη ορού, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, υπερκαλιαιμία

Σπάνιες: αύξηση στην χολερυθρίνη ορού, υπονατριαιμία

Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για υπερδοσολογία στους ανθρώπους. Τα

συμπτώματα της υπερδοσολογίας με αναστολείς 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 εμφανισθεί 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 LISINOPRIL (π.χ έμετος, πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών και θειϊκού νατρίου). Το LISINOPRIL μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλέπε 4.4).

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

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης

Κωδικός ATC: C09AA03

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το LISINOPRIL είναι αναστολέας της πεπτιδυλικής διπεπτιδάσης.

Το LISINOPRIL είναι αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (MEA) που καταλύει την αντίδραση μετατροπής της αγγειοτασίνης I στο αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο, 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 τη βραδυκίνη. Παραμένει να διευκρινισθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα βραδυκίνης, ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο, παίζουν ρόλο στις θεραπευτικές ιδιότητες της λισινοπρίλης.

Στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μελετήθηκε η επίδραση του LISINOPRIL στη θνησιμότητα και νοσηρότητα, συγκρίνοντας την υψηλή δόση (32.5mg ή 35mg μία φορά την ημέρα) με μία χαμηλή δόση (2.5mg ή 5mg μία φορά την ημέρα). Σε μία μελέτη 3164 ασθενών, με διάμεση περίοδο παρακολούθησης για τους επιζώντες ασθενείς 46 μήνες, η υψηλή δόση του LISINOPRIL 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 τη 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 μετανάλυση, ο αριθμός ενδονοσοκομειακών νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια μειώθηκε κατά 24% ($P=0.002$) στους ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση LISINOPRIL σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν χαμηλή δόση. Τα πλεονεκτήματα όσον αφορά στα συμπτώματα ήταν παρόμοια στους ασθενείς με υψηλές και χαμηλές δόσεις LISINOPRIL.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η συνολική εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν υψηλή ή χαμηλή δόση LISINOPRIL ήταν παρόμοια ως προς τη 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 LISINOPRIL σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν χαμηλή δόση.

Στη μελέτη GISSI-3, στην οποία χορηγήθηκε 2X23 παραγοντικός σχεδιασμός, συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της χορήγησης του LISINOPRIL και της τρινιτρικής γλυκερόλης, σαν μονοθεραπεία ή σε συνδιασμό 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 LISINOPRIL 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 συνδιασμό του LISINOPRIL με το νιτρώδες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θνησιμότητας κατά 17% σε σχέση με την ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο ($2p=0,002$). Στις υποομάδες των ηλικιωμένων (ηλικίας >70 ετών) και στις γυναίκες οι οποίοι είναι ασθενείς με προκαθορισμένη υψηλή θνησιμότητα, παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στο συνδιασμένο τελικό σημείο της θνησιμότητας και της καρδιακής λειτουργίας. Στο συνδιασμένο αυτό τελικό σημείο για όλους τους ασθενείς περιλαμβανομένων και των υπο-ομάδων ασθενών υψηλής επικινδυνότητας, παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος για τις ομάδες ασθενών που ελάμβαναν LISINOPRIL ή συνδιασμό LISINOPRIL και νιτρώδους στις 6 εβδομάδες αλλά και στους 6 μήνες, καταδεικνύοντας όφελος στην πρόληψη για το LISINOPRIL.

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

Σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη η οποία συνέκρινε το LISINOPRIL με έναν ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου σε 335 υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 με αρχόμενη νεφροπάθεια και μικρολευκωματινουρία, το LISINOPRIL 10mg-20mg χορηγήθηκε μία 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 LISINOPRIL, αλλά στην ομάδα του LISINOPRIL παρατηρήθηκε

σημαντική μείωση του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης από τα ούρα, αποδεικνύοντας ότι ο μηχανισμός αναστολής του ΜΕΑ δρα απευθείας στο νεφρικό ιστό και μειώνει τη μικρολευκωματινουρία, επιπρόσθετα του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η λισινοπρίλη είναι ένας δραστικός αναστολέας ΜΕΑ χορηγούμενος από το στόμα, που δεν περιέχει σουλφυδρίλιο.

Απορρόφηση

Μετά τη 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 στο 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 πρωτεΐνες του ορού εκτός από το κυκλοφορούν ΜΕΑ. Μελέτες με αρουραίους δείχνουν ότι η λισινοπρίλη διαπερνά ελάχιστα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Απομάκρυνση

Η λισινοπρίλη δεν μεταβολίζεται και το φάρμακο που απορροφήθηκε αποβάλλεται πλήρως 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 στη συσσώρευση του φαρμάκου. Αυτή η τελική φάση παρουσιάζει κορεννομένη δέσμευση με το ΜΕΑ και δεν είναι δοσοεξαρτώμενη.

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Η ανεπάρκεια της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησης της λισινοπρίλης (περίπου 30% όπως υπολογίστηκε 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 μείωση 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

30-80ml/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 5-30ml/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 στη 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.

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 Αναστολέων –ΜΕΑ στο εμβρυϊκό σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης και σε ένα μικρό ποσοστό λόγω της ισχαιμίας που προκαλείται από την υπόταση της μητέρας, τη μειωμένη εμβρυοπλακουντιακή ροή αίματος και τη μειωμένη μεταφορά οξυγόνου/θρεπτικών στοιχείων στο έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κατάλογος εκδόχων

Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

Χρόνος ζωής

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν εφαρμόζεται

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

22-7-2005

–