

# PRINZIDE

(Λισινοπρίλη /Υδροχλωροθειαζίδη,MSD)

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΜΕ ΆΛΛΑ ΥΠΟΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Δεν ενδείκνυται γενικά εξ αρχής η χορήγηση σταθερών συνδυασμών αντιυπερτασικών φαρμάκων. Με βάση τις κλασικές ενδείξεις εφαρμογής αντιυπερτασικής αγωγής χορηγούνται αρχικά είτε ένα από τα δύο φάρμακα είτε και τα δύο συγχρόνως σε ελεύθερο (όχι σταθερό) συνδυασμό. Είναι σκόπιμη η προσπάθεια εξατομικεύσεως της αναλογίας των φαρμάκων του ελεύθερου συνδυασμού, είτε αυτός εφαρμόστηκε εξ αρχής, είτε μετά από αποτυχία της μονοθεραπείας. Για να βελτιωθεί η συμμόρφωση, ο ελεύθερος αντικαθίσταται στη συνέχεια από το σταθερό συνδυασμό με την πλησιέστερη αναλογία των δύο φαρμάκων.

Πρακτικά χορηγούνται αρχικά μέσες συνιστώμενες δόσεις αναστολέων είτε των β- είτε των α-αδρενεργικών υποδοχέων, είτε των διαύλων ασβεστίου, είτε του μετατρεπτικού ενζύμου, οι οποίες – εάν απαιτείται – αυξάνουν μέχρι των ανωτέρω συνιστωμένων ορίων. Επί μη επιτεύξεως ικανοποιητικού αποτελέσματος, προστίθεται διουρητικό (θειαζίδη, χλωροβαλιδόνη, ινδαπαμίδη ή διουρητικό της αγκύλης εάν υπάρχει επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας). Μπορεί επίσης να αρχίσει τη θεραπεία με διουρητικά και να προστεθεί μετά ένα από τα άλλα φάρμακα.. Όταν επιτευχθεί ικανοποιητικό αποτέλεσμα αναζητείται ο σταθερός (έτοιμος) συνδυασμός που προσεγγίζει προς τον προσδιορισθέντα με την ελεύθερη χωριστή χορήγηση των φαρμάκων. Σε περιπτώσεις θερμοκρασιακών μεταβολών κατά τους θερινούς μήνες όπου παρατηρείται αυξημένη απώλεια υγρών σώματος είναι πιθανόν να χρειασθεί τροποποίηση της δόσης η διακοπή της χορήγησης του σταθερού συνδυασμού δηλαδή προσωρινή επάνοδος στον ελεύθερο συνδυασμό η μονοθεραπεία. Το PRINZIDE (λισινοπρίλη/υδροχλωροθειαζίδη), είναι συνδυασμός ενός αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (λισινοπρίλη) και ενός διουρητικού (υδροχλωροθειαζίδη). Το PRINZIDE είναι πολύ αποτελεσματικό στη θεραπεία της υπέρτασης και η αντιυπερτασική του δράση διαρκεί συνήθως 24 ώρες. Μεγαλύτερα ποσοστά υπέρτασικών ασθενών ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στο PRINZIDE από ότι στη χορήγηση του κάθε συστατικού ξεχωριστά.

### ΚΥΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Το PRINZIDE παρέχει αντιυπερτασική και διουρητική δράση. Η λισινοπρίλη και η υδροχλωροθειαζίδη έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο μεμονωμένα όσο και συγχρόνως για τη θεραπεία της υπέρτασης. Τα δύο συστατικά έχουν αθροιστικό αντιυπερτασικό αποτέλεσμα. Το συστατικό του PRINZIDE, λισινοπρίλη, έχει δείξει ότι μειώνει την απώλεια καλίου που οφείλεται στην υδροχλωροθειαζίδη. Η λισινοπρίλη και η υδροχλωροθειαζίδη έχουν παρόμοια δοσολογικά σχήματα. Γι' αυτό το PRINZIDE αποτελεί μία κατάλληλη μορφή για τη συγχορήγηση της λισινοπρίλης και της υδροχλωροθειαζίδης.

## **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ**

### **Λισινοπρίλη:**

Μετά την απορρόφηση, η λισινοπρίλη αναστέλλει τη δράση του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ). Η αναστολή του ΜΕΑ έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της Αγγειοτασίνης ΙΙ στο πλάσμα η οποία οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος και μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης.

Το Μετατρεπτικό Ενζυμο της Αγγειοτασίνης είναι ταυτόσημο με την κινινάση ΙΙ.

Ετσι η λισινοπρίλη μπορεί επίσης να αναστείλει τη διάσπαση της βραδυκινίνης, ενός ισχυρού αγγειοδιασταλτικού πεπτιδίου. Ωστόσο ο ρόλος που αυτή διαδραματίζει στη θεραπευτική δράση της λισινοπρίλης παραμένει προς διευκρίνιση. Ενώ ο κύριος μηχανισμός μέσω του οποίου της λισινοπρίλης μειώνει την αρτηριακή πίεση πιστεύεται ότι είναι κυρίως η καταστολή του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης, η λισινοπρίλη είναι αποτελεσματική ακόμα και σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης. Αυτό ανταποκρίνεται στη γενική αντίληψη ότι υπάρχει μικρή συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος και της αντιυπερτασικής ανταπόκρισης.

### **Υδροχλωροθειαζίδη:**

Η Υδροχλωροθειαζίδη είναι ένας διουρητικός και αντιυπερτασικός παράγοντας που αυξάνει τη δράση της ρενίνης του πλάσματος. Επηρεάζει το μηχανισμό επαναπορρόφησης ηλεκτρολυτών από το άπω εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο. Αυξάνει την απέκκριση νατρίου και χλωρίου κατά περίπου ισοδύναμες ποσότητες. Η αποβολή νατρίου μπορεί να συνοδεύεται από κάποια απώλεια ιόντων καλίου.

## **Φαρμακοκινητική και Μεταβολισμός**

### **Λισινοπρίλη:**

Σε κλινικές μελέτες οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό παρατηρήθηκαν μέσα σε περίπου 6 έως 8 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα. Οι φθίνουσες συγκεντρώσεις στον ορό έδειξαν μια παρατεταμένη τελική φάση που δεν οδήγησε σε συσσώρευση φαρμάκου. Αυτή η τελική φάση πιθανόν αντιπροσωπεύει κεκορεσμένη δεύσμευση με το ΜΕΑ και δεν ήταν δόσοεξαρτώμενη. Η λισινοπρίλη δε φαίνεται να δεσμεύεται από άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος. Η λισινοπρίλη δεν υφίσταται σημαντικό μεταβολισμό και απεκκρίνεται αναλλοίωτη κυρίως από τα ούρα. Με βάση την ανάκτηση από τα ούρα, στις κλινικές μελέτες, η απορρόφηση της λισινοπρίλης ήταν 25%. Η απορρόφηση της λισινοπρίλης δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα. Μετά από πολλαπλές δόσεις το λισινοπρίλη έδειξε μία δραστηκή ημίσεια ζωή 12 ωρών. Σε ηλικιωμένα υγιή άτομα (65 ετών και άνω) μία εφάπαξ χορηγούμενη δόση λισινοπρίλη δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα. Μετά από πολλαπλές δόσεις, η λισινοπρίλη έδειξε μία δραστηκή ημίσεια ζωή 12 ωρών. Σε ηλικιωμένα υγιή άτομα (65 ετών και άνω) μία εφάπαξ χορηγούμενη δόση λισινοπρίλης 20mg παρουσίασε υψηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε νεαρά υγιή άτομα στα οποία χορηγήθηκε μια παρόμοια δόση. Σε μία άλλη μελέτη εφάπαξ ημερήσιας δόσης λισινοπρίλης 5mg χορηγήθηκαν για 7 συνεχείς ημέρες σε νέους και ηλικιωμένους υγιείς εθελοντές και σε ηλικιωμένους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις λισινοπρίλης στον ορό την 7η ημέρα ήταν υψηλότερες στους ηλικιωμένους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.. Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με τη γενική άποψη ότι τα φάρμακα χαμηλής

λιποδιαλυτότητας (όπως η λισινοπρίλη) επιτυγχάνουν μειωμένο όγκο κανανομής στους ηλικιωμένους που έχουν μειωμένη αναλογία σωματικής μάζας λιπώδους ιστού. Η νεφρική κάθαρση της λισινοπρίλης μειώθηκε στους ηλικιωμένους, ιδιαίτερα παρουσία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

#### **ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ**

Όταν η λισινοπρίλη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με προπρανολόλη, διγοξίνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

#### **Υδροχλωροθειαζίδη:**

Μετά από παρακολούθηση των επιπέδων πλάσματος επί 24 ώρες τουλάχιστον, παρατηρήθηκε ότι η ημίσεια ζωή πλάσματος κυμάνθηκε μεταξύ 5,6 και 14,8 ώρες.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται, αλλά απεκκρίνεται ταχέως από τους νεότερους.

Τουλάχιστον το 51% της χορηγούμενης από το στόμα δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτα μέσα σε 24 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

#### **Λισινοπρίλη – Υδροχλωροθειαζίδη:**

Η σύγχρονη χορήγηση πολλαπλών δόσεων λισινοπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης έχουν μικρή ή καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα αυτών των φαρμάκων. Τα δισκία με το συνδυασμό είναι βιοισοδύναμο με την ταυτόχρονη χωριστή χορήγηση των επιμέρους συστατικών του.

#### **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**

Ιδιοπαθής υπέρταση για τους ασθενείς στους οποίους η μονοθεραπεία έχει αποτύχει:

#### **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**

Ανουρία

Το PRINZIDE αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του σκευάσματος και σε ασθενείς με ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος που έχει συσχετισθεί με προηγούμενη χορήγηση Αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης. Υπερευαισθησία σε άλλα παράγωγα των σουλφοναμιδών. Το PRINZIDE αντενδείκνυται σε εγκύους κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης. (βλέπε επίσης «Χορήγηση κατά την Κύηση και Γαλουχία» στις ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ)

#### **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Το PRINZIDE είναι συνήθως καλά ανεκτό. Σε κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές και τις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν περιορίζονται σε εκείνες που αναφέρθηκαν προηγουμένως με την λισινοπρίλη ή την υδροχλωροθειαζίδη. Η πλέον συνήθης ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ζάλη που γενικά ανταποκρίθηκε στη μείωση της δοσολογίας και σπάνια απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας. Άλλες λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πονοκέφαλος, ξηρός βήχας, κόπωση, υπόταση, περιλαμβανομένης και της ορθοστατικής υπότασης.

Ακόμη σπανιότερα παρατηρήθηκαν διάρροια, ναυτία, έμετος, ξηροστομία, εξάνθημα, ουρική αρθρίτιδα, αίσθημα παλμών, θωρακικά ενοχλήματα μυϊκές κράμπες και αδυναμία, παραισθησία, εξασθένηση και ανικανότητα.

### **Υπερευαισθησία /Αγγειονευρωτικό οίδημα**

Αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα έχει αναφερθεί σπάνια (βλέπε ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ).

Ένα σύνθετο σύμπτωμα έχει αναφερθεί και μπορεί να περιλαμβάνει πυρετό, αγγειίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία/αρθρίτιδα, θετικό ANA, αυξημένο χρόνο καθίζησης ερυθροκυττάρων, ηωσινοφιλία και λευκοκυττάρωση. Εξάνθημα, φωτοευαισθησία ή άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν.

### **Ευρήματα Εργαστηριακών Ελέγχων**

Εργαστηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες κλινικής σημασίας ήταν σπάνιες. Σποραδικά παρατηρήθηκαν υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία και υπέρ η υποκαλιαιμία. Μικρές και παροδικές συνήθως αυξήσεις του αζώτου της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις προϋπάρχουσας νεφρικής δυσλειτουργίας. Εάν αυτές οι αυξήσεις επιμένουν, μπορούν συνήθως να αναστραφούν με τη διακοπή της θεραπείας με PRINZIDE. Σε υπερτασικούς ασθενείς που θεραπεύονται με PRINZIDE παρατηρήθηκαν συχνά μικρές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη αλλά σπάνια είχαν κλινική σημασία, εκτός αν συνυπήρχε άλλη αιτία αναιμίας. Σπάνια εμφανίστηκαν αυξήσεις των ενζύμων του ήπατος και/ή της χολερυθρίνης του ορού, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί μία αιτιολογική συσχέτιση με το PRINZIDE.

### **ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με κάθε ένα από τα συστατικά και μπορεί να είναι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με PRINZIDE είναι οι ακόλουθες:

#### **Υδροχλωροθειαζίδη**

Ανορεξία, γαστρικός ερεθισμός, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος),παγκρεατίτιδα,σιελοαδενίτιδα,ίλιγγος,ξανθοψία,λευκοπενία,ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτοπενία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, πορφύρα, φωτοευαισθησία, κνίδωση, νεκρωτική αγγειίτιδα (δερματική αγγειίτιδα), αγγειίτιδα, πυρετός, αναπνευστική δυσχέρεια περιλαμβανομένης της πνευμονίτιδος και του πνευμονικού οιδήματος, αναφυλακτικές αντιδράσεις, υπεργλυκαιμία, γλυκοζουρία, υπερουριχαιμία, διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών περιλαμβανομένης της υπονατρίαμίας, μυϊκός σπασμός, ανησυχία, παροδικό θάμβος όρασης, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία διάμεσος νεφρίτις.

#### **Λισινοπρίλη**

Εμφράγματα του μυοκαρδίου ή αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο πιθανόν σαν αποτέλεσμα της υπερβολικής πτώσης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλέπε ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ), ταχυκαρδία, κοιλιακός πόνος, μεταβολές της διάθεσης, νοητική σύγχυση, κνίδωση, εφίδρωση, ουραιμία, ολιγουρία/ανουρία, νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ηπατίτις (ηπατοκυτταρική ή χολοστατική) ,ίκτερος.

## **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ**

### **Κάλιο ορού**

Η απώλεια καλίου, ως αποτέλεσμα της δράσης θειαζιδικών διουρητικών, συνήθως μειώνεται από την καλιοσυντηρητική δράση της λισινοπρίλης. Το κάλιο του ορού παραμένει συνήθως μέσα στα φυσιολογικά όρια, παρότι σε κλινικές μελέτες της λισινοπρίλης εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία σε ορισμένες περιπτώσεις. Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών παραγόντων ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του καλίου στον ορό. Εάν θεωρείται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση του PRINZIDE και ενός οποιουδήποτε από τους παραπάνω αναφερθέντες παράγοντες θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

### **Λίθιο**

Το λίθιο γενικά δεν θα πρέπει να χορηγείται με διουρητικά α-MEA. Τα διουρητικά και οι α-MEA μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου και δημιουργούν ένα υψηλό κίνδυνο τοξικότητας από λίθιο. Πρέπει να μελετώνται οι οδηγίες χρήσης των σκευασμάτων λιθίου πριν από τη χορήγηση τους.

### **Άλλα φάρμακα**

Η ινδομεθακίνη μπορεί να ελαττώσει την αντιυπερτασική δράση της υδροχλωροθειαζίδης και της λισινοπρίλης όταν χορηγούνται ταυτόχρονα. Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν την ανταπόκριση στην τουβοκουραρίνη.

### **Πιθανές αλληλεπιδράσεις:**

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες: Μπορεί να ενισχυθεί η αντιυπερτασική δράση. Σε ταυτόχρονη χορήγηση τα ακόλουθα φάρμακα αλληλεπιδρούν με τα θειαζιδικά διουρητικά.

**Αλκοόλη, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά:** μπορεί να αυξηθούν οι πιθανότητες εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης.

**Αντιδιαβητικά φάρμακα:** (παράγοντες από του στόματος και ινσουλίνη) – μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας του αντιδιαβητικού φαρμάκου.

**Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες:** Μπορεί να ενισχυθεί η αντιυπερτασική δράση.

**Κορτικοστεροειδή ACTH:** έντονη μείωση των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα υποκαλιαιμία.

**Αγγειοσυσπαστικές αμίνες** (π.χ. αδρεναλίνη) πιθανή μείωση στην ανταπόκριση στις αγγειοσυσπαστικές αμίνες αλλά όχι τόσο σημαντική ώστε να απαγορεύεται η χρήση τους.

**Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:** σε μερικούς ασθενείς η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου μπορεί να μειώσει τη διουρητική νατριουρητική και την αντιυπερτασική ενέργεια των διουρητικών.

## **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ**

Υπόταση και διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών-υγρών. Ο σταθερός συνδυασμός δεν ενδείκνυται για αρχική θεραπεία. Σκόπιμο είναι αν δοκιμαστεί η αντίδραση του ασθενούς σε καθένα χωριστά των συστατικών του PRINZIDE και να βρεθεί η αποτελεσματικότητα. Μετά να σταματήσει η χορήγηση του διουρητικού για μερικές ημέρες πριν αρχίσει η χορήγηση της λισινοπρίλης. Αν αυτό δεν είναι δυνατόν, να αρχίσει η χορήγηση της λισινοπρίλης σε χαμηλές δόσεις. Ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται ήδη σε θεραπεία με διουρητικό κατά την έναρξη της θεραπείας με λισινοπρίλη. Αν αυτό δεν είναι δυνατόν, να αρχίσει η χορήγηση της λισινοπρίλης σε χαμηλές δόσεις. Ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται ήδη σε θεραπεία με διουρητικά κατά την έναρξη της θεραπείας με λισινοπρίλη με διακοπή ή μη του διουρητικού, μπορεί να παρουσιάσουν συμπτωματική υπόταση. Αυτή έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση, αλλά είναι πιθανότερη όταν υπάρχει διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών – υγρών π.χ. μειωμένος όγκος υγρών, υπονατριαιμία, υποχλωραιμική αλκαλώση, υπομαγνησιαιμία ή υποκαλιαιμία που μπορεί να παρατηρηθούν μετά από προηγούμενη θεραπεία με διουρητικά, διαιτητικό περιορισμό άλατος, αιμοκάθαρση ή κατά τη διάρκεια παρεμπόδισης διάρροιας ή εμέτων. Σε αυτούς του ασθενείς θα πρέπει να γίνεται περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών στον ορό, σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν η θεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή αγγειοεγκεφαλική νόσο, επειδή μία υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Σημαντική πτώση της πίεσης να παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (υποτασικό φαινόμενο α' δόσης). Εάν εμφανιστεί υπόταση ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπια θέση και αν κριθεί αναγκαίο να του χορηγηθεί ενδοφλεβίως διάλυμα φυσιολογικού ορού. Παροδικό υποτασικό φαινόμενο δεν είναι αντένδειξη για περαιτέρω χορήγηση. Μετά την αποκατάσταση του όγκου αίματος και της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι δυνατή η επανέναρξη της θεραπείας με τη μικρή δοσολογία ή μπορεί να χορηγηθεί το κάθε συστατικό χωριστά μόνο του.

### **Βεβαρυμένη νεφρική λειτουργία**

Οι θειαζίδες δεν είναι ίσως τα κατάλληλα διουρητικά για χορήγηση σε ασθενείς με βεβαρυμένη νεφρική λειτουργία και είναι μη αποτελεσματικές όταν οι τιμές κάθαρσης της κρεατινίνης είναι 30ml/min ή λιγότερο (δηλαδή μέτρια ή βαριά νεφρική ανεπάρκεια). Το PRINZIDE δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <80ml/min) έως ότου η τιτλοποίηση των επί μέρους συστατικών δείξει ότι οι αναγκαίες δόσεις είναι αυτές που υπάρχουν στο συνδυασμό. Μερικοί υπερτασικοί ασθενείς χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, εμφάνισαν μικρή συνήθως και παροδική αύξηση της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού, όταν η λισινοπρίλη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ένα διουρητικό. Εάν αυτό συμβεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PRINZIDE, ο συνδυασμός πρέπει να διακοπεί. Μπορεί να είναι δυνατή η έναρξη της θεραπείας με μειωμένη δοσολογία ή μπορεί να χορηγηθεί το κάθε συστατικό χωριστά ή μόνο του. Σε μερικούς ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού, έχουν παρατηρηθεί με αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού, οι οποίες συνήθως είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

### **Ηπατική νόσος**

Οι θειαζίδες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με βεβαρυσμένη ηπατική λειτουργία ή προοδευτικά επιδεινούμενη ηπατική νόσο, επειδή ελαφρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση ηπατικού κόματος.

### **Χειρουργική/Αναισθησία**

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με φάρμακα που προκαλούν υπόταση, η λισινοπρίλη μπορεί να αναστείλει την παραγωγή αγγειοτασίνης II, απότοκο της αντιροπιστικής ελευθερούμενης ρενίνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση, η οποία θεωρηθεί ότι οφείλεται σ' αυτόν το μηχανισμό, μπορεί να αντιμετωπισθεί με υποκατάσταση του κυκλοφορούντος όγκου υγρών.

### **Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις**

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης (Βλέπε ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ). Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου από τα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφρά αύξηση του ασβεστίου στον ορό. Εκσεσημασμένη υπερασβεστιαμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού.

Η χορήγηση θειαζιδών θα πρέπει να διακόπτεται πριν τη διεξαγωγή εξετάσεων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων μπορεί να σχετίζονται με τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά. Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επισπεύσει την εμφάνιση υπερουριχαιμίας και/ή ουρικής αρθρίτιδος σε ορισμένους ασθενείς. Εντούτοις η λισινοπρίλη μπορεί να αυξήσει το ουρικό οξύ των ούρων και έτσι να μειώσει την υπερουριχαιμική ενέργεια της υδροχλωροθειαζιδής.

### **Υπερευαισθησία / Αγγειονευρωτικό οίδημα**

Αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδος και/ή του λάρυγγα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που θεραπεύονται με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένης της λισινοπρίλης. Σε αυτές τις περιπτώσεις η λισινοπρίλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και πρέπει να αρχίσει κατάλληλη παρακολούθηση για να επιβεβαιωθεί ότι υποχώρησαν τελείως τα συμπτώματα πριν την απομάκρυνση του ασθενούς. Σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και στα χείλη, η κατάσταση υποχωρεί γενικά χωρίς θεραπεία, αν και τα αντισταμινικά έχουν αποβεί χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων. Αγγειονευρωτικό οίδημα που σχετίζεται με οίδημα του λάρυγγα μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Οίδημα της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα είναι πιθανό να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη θεραπεία όπως διάλυμα επινεφρίνης υποδορίως 1:1000 (0,3ml-0,5ml). Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που δε σχετίζεται με χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος όταν λαμβάνουν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (βλέπε επίσης ANTENΔΕΙΞΕΙΣ). Σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος που παίρνουν θειαζίδες, μπορεί να εμφανιστούν

αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αναζωπύρωση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου έχει ανακοινωθεί με τη χορήγηση θειαζιδών.

### **Ασθενείς σε αιμοδιύλιση**

Η χορήγηση του PRINZIDE δεν ενδείκνυται σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιύλιση λόγω νεφρικής ανεπάρκειας (βλέπε ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ-ΤΡΟΠΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ). Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση με μεμβράνες υψηλού δείκτη υπερδιήθησης (πολυακρυλονιτριλίου) και συγχρόνως λαμβάνουν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις (αγγειονευρωτικό οίδημα στα χείλη και στη γλώσσα που συνοδεύεται από δύσπνοια και πτώση της πίεσης). Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να χρησιμοποιείται διαφορετικός τύπος μεμβράνης διύλισης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικών παραγόντων.

### **ΒΗΧΑΣ**

Βήχας έχει αναφερθεί με τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός επίμονος και υποχωρεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο βήχας που προκαλείται από αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση του βήχα.

### **ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**

Η χορήγηση του PRINZIDE κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης αντενδείκνυται. Η ασθενής θα πρέπει να διακόπτει το PRINZIDE αμέσως μόλις διαπιστώσει ότι είναι έγκυος.

### **Λισινοπρίλη**

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μπορεί να προκαλέσουν εμβρυϊκή και νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα όταν χορηγούνται σε έγκυες γυναίκες κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου. Η χορήγηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου έχει συσχετισθεί με εμβρυϊκές και νεογνικές βλάβες που περιλαμβάνουν υπόταση, νεφρική ανεπάρκεια, υπερκαλιαιμία και/ή υποπλάσια του κρανίου στο βρέφος. Έχει αναφερθεί ολιγουδράμνιο της μητέρας, που πιθανόν αντιπροσωπεύει τη μειωμένη νεφρική λειτουργία στο έμβryo και μπορεί να οδηγήσει σε σύγκλιση άκρων, κρανιοπροσωπικές παραμορφώσεις και υποπλασία πνεύμονος. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβryo δεν φαίνεται να προκαλούνται όταν η έκθεση στον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης περιορίζεται στο πρώτο τρίμηνο.

Τα παιδιά που οι μητέρες τους έχουν πάρει PRINZIDE θα πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένα για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία. Η λισινοπρίλη το οποίο διαπερνά τον πλακούντα έχει απομακρυνθεί από το κυκλοφοριακό σύστημα του νεογέννητου με περιτοναϊκή διύλυση. Αυτό έχει κάποιο κλινικό όφελος και θεωρητικά μπορεί να απομακρυνθεί με αφαιμαζομετάγγιση.

### **Υδροχλωροθειαζίδη**

Η τακτική χρήση διουρητικών σε κατά τα άλλα υγιείς εγκύους γυναίκες δεν ενδείκνυται και εκθέτει τη μητέρα και το έμβryo σε αδικαιολόγητο κίνδυνο. Τα διουρητικά δεν εμποδίζουν την ανάπτυξη τοξιναιμίας της εγκυμοσύνης και δεν υπάρχει ικανοποιητική ένδειξη ότι είναι χρήσιμα στη θεραπεία της. Οι θειαζίδες



διαπερνούν το φραγμό του πλακούντα και εμφανίζονται στο αίμα του ομφάλιου λώρου, αλλά δεν υπάρχει εμπειρία με απομάκρυνση από την κυκλοφορία του νεογνού.

Επομένως, όταν υπάρχει κύηση ή πιθανότητα κύησης, πριν την χορήγηση φαρμάκων που περιέχουν θειαζίδες θα πρέπει να αξιολογείται το όφελος από το φάρμακο έναντι των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο. Αυτοί οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν εμβρυϊκό ή νεογνικό ίκτερο, θρομβοκυτοπενία και πιθανόν άλλες παρενέργειες που έχουν εμφανισθεί στους ενήλικες.

### **ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΑΛΟΥΧΙΑ**

Δεν είναι γνωστό αν η λισινοπρίλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, οι θειαζίδες εμφανίζονται στο μητρικό γάλα. Επειδή είναι δυνατό να παρουσιασθούν σοβαρές αντιδράσεις από την υδροχλωροθειαζίδη σε θηλάζοντα βρέφη, θα πρέπει να αποφασιστεί αν θα διακοπεί ο θηλασμός ή η χορήγηση του PRINZIDE λαμβάνοντας υπόψη τη σπουδαιότητα του φαρμάκου για τη μητέρα.

### **ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **ΧΡΗΣΗ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ**

Η λισινοπρίλη σε μία ημερήσια δοσολογία από 20-80mg ήταν εξίχου αποτελεσματικό σε ηλικιωμένους (65 ετών ή μεγαλύτερους) και μη ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς. Σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς, η μονοθεραπεία με λισινοπρίλη ήταν τόσο αποτελεσματική στη μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, όσο και η μονοθεραπεία είτε με υδροχλωροθειαζίδη είτε με atenolol. Σε κλινικές μελέτες, η ηλικία δεν επηρέασε την ανοχή στη λισινοπρίλη. Επίσης σε κλινικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα της λισινοπρίλης και της υδροχλωροθειαζίδης όταν χορηγήθηκαν ταυτόχρονα ήταν παρόμοιες τόσο στους ηλικιωμένους όσο και στους νεότερους υπερτασικούς ασθενείς.

### **ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ**

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με PRINZIDE. Η θεραπεία ήταν συμπτωματική και υποστηρικτική. Η θεραπεία με PRINZIDE θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παρακολουθείται επισταμένως.

Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου, αν η λήψη είναι πρόσφατη, διόρθωση της αφυδάτωσης, της διαταραχής της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και της υπότασης, με τις καθιερωμένες μεθόδους.

### **Λισινοπρίλη**

Η πιο πιθανή εκδήλωση υπερδοσολογίας είναι η υπόταση για την οποία η συνήθης αντιμετώπιση είναι η ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Η λισινοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από τη συστηματική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση.

### **Υδροχλωροθειαζίδη**

Τα πλέον συνήθη σημεία και συμπτώματα που παρατηρούνται είναι εκείνα που οφείλονται στην απώλεια των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατρίαμια) και αφυδάτωση οφειλόμενη σε υπερβολική διούρηση. Εάν έχει επίσης χορηγηθεί δακτυλίτιδα, η υποκαλιαιμία μπορεί να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες.

### **Δοσολογία – Τρόποι χορήγησης**

Το PRINZIDE διατίθεται σε δισκία για χορήγηση από το στόμα.

Το PRINZIDE 20/12,5mg περιέχει 20mg λισινοπρίλη και 12,5mg υδροχλωροθειαζίδη.

### **Ιδιοπαθής υπέρταση**

Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο χορηγούμενο μία φορά την ημέρα. Αν είναι ανάγκη η δόση μπορεί να αυξηθεί σε δύο δισκία χορηγούμενα μία φορά την ημέρα.

### **Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια**

Οι θειαζίδες μπορεί να μην είναι τα κατάλληλα διουρητικά για χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και είναι μη αποτελεσματικές όταν οι τιμές κάθαρσης της κρεατινίνης είναι 30ml/min, ή λιγότερο (δηλαδή μέτρια ή βαριά νεφρική ανεπάρκεια). Το PRINZIDE δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως αρχική θεραπεία σε οποιονδήποτε ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης μεγαλύτερες των 30 και μικρότερες των 80ml/min, το PRINZIDE θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από τιτλοποίηση καθενός των συστατικών του.

Η συνιστώμενη αρχική δόση της λισινοπρίλης, όταν χρησιμοποιείται μόνο του, σε ήπια νεφρική ανεπάρκεια είναι 5-10mg.

### **Προηγούμενη θεραπεία με διουρητικά**

Συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανισθεί μετά την αρχική δόση του PRINZIDE. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο υγρών και ή αλάτος, μετά από προηγούμενη θεραπεία με διουρητικά. Η θεραπεία με διουρητικά θα πρέπει να διακόπτεται 2-3 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με PRINZIDE. Εάν αυτό είναι δυνατόν η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει μόνο με λισινοπρίλη, με μία δόση 5mg.

### **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Το PRINZIDE 20/12,5mg διατίθεται σε κουτιά των 10 κίτρινων, στρογγυλών, διχοτομούμενων δισκίων σε blisters. Κάθε δισκίο περιέχει 20mg λισινοπρίλη και 12,5mg hydrochlorothiazide, MSD.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 77 93 777

**Δικαιούχος :** MERCK & Co .,Inc.,Whitehouse station ,New Jersey ,USA

Παρασκευάζεται στην Ελλάδα

Από την ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε. Εργοστάσιο Β' Παλλήνη Αττικής

### **Υπεύθυνος Αδειας Κυκλοφορίας:**

ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.

Οδός Τατοΐου 146 71 Ν.Ερυθραία

Τηλ.: 80 09 111

### **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**