

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** **ZESTORETIC**

### **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Δισκία που περιέχουν:

Lisinopril dihydrate ισοδύναμη με 20mg lisinopril anhydrous και 12,5mg Hydrochlorothiazide.

Lisinopril dihydrate ισοδύναμη με 10mg lisinopril anhydrous και 12,5mg Hydrochlorothiazide.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1

### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο.

### **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

#### **4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις**

Ιδιοπαθής υπέρταση για ασθενείς στους οποίους θεωρείται κατάλληλη η συνδυασμένη θεραπεία.

#### **4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης**

##### **Ιδιοπαθής Υπέρταση**

Η συνήθης δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως. Όπως με όλα τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα τα οποία χορηγούνται μια φορά την ημέρα, το Zestoretic πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε μέρα. Γενικά, αν το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν επιτυγχάνεται με αυτή τη δοσολογία, σε διάρκεια 2-4 εβδομάδων η δόση μπορεί να αυξηθεί σε δύο δισκία χορηγούμενα μια φορά την ημέρα.

##### Νεφρική Ανεπάρκεια

Οι θεαζίδες 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 και κάτω (δηλαδή μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια).

Το Zestoretic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως αρχική θεραπεία σε οποιονδήποτε ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 80ml/min, το Zestoretic μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο μετά από τιτλοποίηση καθενός των συστατικών του. Η συνιστώμενη αρχική δόση της lisinopril, όταν χρησιμοποιείται μόνη της σε ήπια νεφρική ανεπάρκεια, είναι 5 έως 10mg.

##### Προηγούμενη Θεραπεία με Διουρητικά

Συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανισθεί με την αρχική δόση του Zestoretic. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο υγρών και/ή άλατος, ως επακόλουθο προηγούμενης θεραπείας με διουρητικά. Η θεραπεία με διουρητικά θα πρέπει να διακόπτεται 2 έως 3 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Zestoretic. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει μόνο με lisinopril, με μια δόση των 5mg.

### **Παιδιατρική χρήση**

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για την χορήγηση του Zestoretic στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **Χρήση στους ηλικιωμένους**

Σε κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στην ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα, κατά τη συγχορήγηση Lisinopril και Hydrochlorothiazide, σε ηλικιωμένους και σε νεώτερους υπερτασικούς ασθενείς.

Η χορήγηση Lisinopril σε μια ημερήσια δοσολογία 20-80mg, ήταν το ίδιο αποτελεσματική σε ηλικιωμένους (ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι) και μη ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς. Στους ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς, η μονοθεραπεία με Lisinopril ήταν το ίδιο αποτελεσματική στην μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης όσο και η μονοθεραπεία είτε με Hydrochlorothiazide είτε με Atenolol. Σε κλινικές μελέτες η ηλικία δεν επηρέασε την ανεκτικότητα στην Lisinopril.

### **4.3 Αντενδείξεις**

<sup>35</sup><sub>17</sub> Υπερευαισθησία στη Λισινοπρίλη, σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος ή σε οποιοδήποτε

A-MEA.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Υπερευαισθησία στη Υδροχλωροθειαζίδη ή σε άλλα παράγωγα της σουλφοναμίδης.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Ιστορικό αγγειοοιδήματος που έχει συσχετισθεί με προηγούμενη χορήγηση α-MEA.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παρ. 4.4. και 4.6).

<sup>35</sup><sub>17</sub> Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min)

<sup>35</sup><sub>17</sub> Ανουρία

<sup>35</sup><sub>17</sub> Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

### **4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις Κατά τη Χρήση**

#### **Συμπτωματική υπόταση**

Συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανισθεί σπάνια σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση, αλλά είναι πιθανότερο να συμβεί 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 (βλ. παρ. 4.5 και 4.8). Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνεται περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών στον ορό, σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.

Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής υπότασης πρέπει να βρίσκονται κάτω από ιατρική παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας και τη ρύθμιση της δόσης.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται όταν η θεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή εγκεφαλική αγγειακή νόσο, επειδή μια υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε 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. Ενα παροδικό υποτασικό επεισόδιο δεν αποτελεί αντένδειξη για περαιτέρω χορήγηση. Αφού αποκατασταθεί ο όγκος του αίματος και η αρτηριακή πίεση, είναι δυνατή η

επανεναρξη της θεραπείας σε μειωμένη δοσολογία ή με κατάλληλη χορήγηση του κάθε ενός συστατικού μόνου του.

Όπως και με άλλα αγγειοδιασταλτικά σκευάσματα, το Zestoretic πρέπει να δίνεται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της αορτής ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

### **Νεφρική Δυσλειτουργία**

Οι θειαζίδες δεν είναι ίσως τα κατάλληλα διουρητικά για χορήγηση σε ασθενείς με βεβαρημένη νεφρική λειτουργία και είναι μη αποτελεσματικές όταν οι τιμές κάθαρσης της κρεατινίνης είναι 30ml/min και κάτω (δηλαδή μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια).

Το Zestoretic δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $\leq$  80ml/min) έως ότου η τιτλοποίηση των επί μέρους συστατικών δείξει ότι οι αναγκαίες δόσεις είναι οι ίδιες με αυτές που υπάρχουν στο συνδυασμό.

Σε μερικούς ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού, στους οποίους έχουν χορηγηθεί αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της ουρίας αίματος και της κρεατινίνης του ορού, οι οποίες είναι συνήθως αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Αυτό συμβαίνει συνήθως σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Όταν συνυπάρχει και νεφραγγειακή υπέρταση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας. Σ' αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία πρέπει να ξεκινάει κάτω από ιατρική παρακολούθηση με χαμηλές δόσεις και προσεκτική αύξηση των δόσεων. Επειδή η θεραπεία με διουρητικά είναι ένας επιβαρυντικός παράγοντας στα ανωτέρω, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας με το Zestoretic.

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 Zestoretic, ο συνδυασμός πρέπει να διακοπεί. Είναι δυνατή η επαναχορήγηση της θεραπείας σε μειωμένη δοσολογία ή με κατάλληλη χορήγηση του κάθε ενός συστατικού μόνου του.

### **Προηγούμενη θεραπεία με διουρητικά**

Η θεραπεία με διουρητικά πρέπει να σταματήσει για 2-3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με Zestoretic. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει με Λισινοπρίλη 5mg.

### **Μεταμόσχευση νεφρού**

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, δεδομένου ότι δεν υπάρχει εμπειρία με ασθενείς που έκαναν πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

### **Αναφυλακτικές αντιδράσεις σε ασθενείς σε Αιμοδιύλιση**

Η χρήση του Zestoretic δεν ενδείκνυται σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιύλιση λόγω νεφρικής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση με μεβράνες υψηλής διαπερατότητας (π.χ. AN69) και αφαίρεση LDL με θειϊκή δεξτράνη και συγχρόνως λαμβάνουν αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις (οίδημα στη γλώσσα και στα χείλη που συνοδεύεται από δύσπνοια και πτώση της πίεσης). Σ' 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 τη διάρκεια αφαίρεσης LDL με θειϊκή δεξτράνη. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν με τη προσωρινή διακοπή της θεραπείας με αναστολείς-MEA, πριν την κάθε αφαίρεση.

### **Ηπατική Δυσλειτουργία**

Οι θειαζίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία ή προοδευτικά επιδεινούμενη ηπατική νόσο, επειδή μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση ηπατικού κώματος (βλ. παρ. 4.3).

Πολύ σπάνια, οι αναστολείς-MEA έχουν συσχετιστεί με ένα σύνδρομο το οποίο αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο ή ηπατίτιδα και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο νέκρωση και (μερικές φορές) θάνατο. Ο μηχανισμός του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Λισινοπρίλη/Υδροχλωροθειαζίδη και αναπτύσσουν ίκτερο ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να σταματούν τη θεραπεία και να τυγχάνουν της απαραίτητης ιατρικής παρακολούθησης.

### **Χειρουργική/Αναισθησία**

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

### **Μεταβολικές και Ενδοκρινικές Επιδράσεις**

Η θεραπεία με A-MEA και θειαζίδες μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης.

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-MEA.

Ο λανθάνων διαβήτης μπορεί να γίνει κλινικά έκδηλος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζιδικά διουρητικά.

Αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων μπορεί να σχετίζεται με τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά.

Η θεραπεία με θειαζίδες μπορεί να επισπεύσει την εμφάνιση υπερουριχαιμίας και/ή ουρικής αρθρίτιδας σε ορισμένους ασθενείς. Ωστόσο, η Λισινοπρίλη μπορεί να αυξήσει το ουρικό οξύ στα ούρα και έτσι μπορεί να μειώσει την υπερουριχαιμική δράση της hydrochlorothiazide.

### **Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών**

Όπως με κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, πρέπει να γίνεται περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών στον ορό σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.

Οι θειαζίδες συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών-υγρών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαμία, και υποχλωραιμική αλκάλωση). Τα προειδοποιητικά σημεία της

διαταραχής του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών-υγρών είναι: ξηροστομία, δίψα, αδυναμία, λήθαργος, ζάλη, μυϊκοί πόνοι ή κράμπες, μυϊκή κόπωση, υπόταση, oligουρία, ταχυκαρδία και γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία και έμετος. Υπονατριαιμία από αραίωση μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με οίδημα, το καλοκαίρι. Η έλλειψη χλωρίου είναι γενικά ήπια και δεν χρειάζεται θεραπεία. Οι θειαζίδες δεν έχουν δείξει ότι αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου από τα ούρα, που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησισαιμία.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου από τα ούρα και μπορεί να προκαλέσουν διαλείπουσα και ελαφριά αύξηση του ασβεστίου του ορού. Εκσεσημασμένη υπερασβεστιαϊμία μπορεί να είναι ένδειξη λανθάνοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Η χορήγηση θειαζιδών θα πρέπει να διακόπτεται πριν την διεξαγωγή εξετάσεων σχετικά με τη λειτουργία του παραθυρεοειδούς.

### **Υπερευαισθησία/Αγγειοοίδημα**

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα αναφέρεται όχι συχνά σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένης της Λισινοπρίλης. Αυτό μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της θεραπείας.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η Λισινοπρίλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής να τίθεται υπό την κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση έως ότου εξασφαλιστεί η πλήρης εξάλειψη των συμπτωμάτων πριν την απομάκρυνσή του. Σ' εκείνες τις περιπτώσεις που το οίδημα περιορίζεται στη γλώσσα, χωρίς να προκαλεί δυσφορία στην αναπνοή, οι ασθενείς χρειάζονται παρατεταμένη παρακολούθηση γιατί η θεραπεία με αντιισταμινικά και κορτικοστεροειδή μπορεί να μην είναι επαρκής.

Πολύ σπάνια αγγειοοίδημα το οποίο σχετίζεται με οίδημα του λάρυγγα και της γλώσσας μπορεί να αποβεί θανατηφόρο.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν οίδημα της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα είναι πιθανό να υποστούν απόφραξη των αεροφόρων οδών, ειδικά εκείνοι με ιστορικό εγχειρήσεων των αεροφόρων οδών. Σ' αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως η κατάλληλη θεραπεία. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει χορήγηση αδρεναλίνης και/ή την συντήρηση μιας ανοικτής αεροφόρου οδού.

Ο ασθενής πρέπει να τίθεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση έως ότου εξασφαλιστεί η πλήρης εξάλειψη των συμπτωμάτων. Οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης μπορούν να προκαλέσουν σε μεγαλύτερη συχνότητα αγγειοοίδημα στους μαύρους ασθενείς.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που δεν σχετίζεται με χορήγηση αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης μπορεί να διατρέξουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος όταν λαμβάνουν A-MEA (βλέπε παρ. 4.3).

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις ευαισθησίας σε ασθενείς με ιστορικό ή όχι αλλεργιών ή αλλεργικού άσθματος. Έξαρση ή ενεργοποίηση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου έχει αναφερθεί με χρήση θειαζιδικών διουρητικών.

### **Απευαισθητοποίηση**

Ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης κατά τη διάρκεια θεραπείας απευαισθητοποίησης (π.χ. δηλητήριο υμενοπτέρων), 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.

### **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 την διακοπή του αναστολέα του MEA.

Η Λισινοπρίλη πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με κολλαγονική αγγειακή νόσο, με ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θεραπεία με alloriginol 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 η Λισινοπρίλη 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 αγγειοοιδήματος από αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στους μαύρους ασθενείς απ' ό,τι στους υπόλοιπους. Όπως και με άλλα σκευάσματα που περιέχουν αναστολείς-MEA, η Λισινοπρίλη μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική στην μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς απ' ό,τι στους υπόλοιπους.

### **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 υπόψη στη διαφορική διάγνωση του βήχα.

### **Λίθιο**

Γενικά δεν συνιστάται ο συνδυασμός λιθίου με α-MEA (βλ. παρ. 4.5.)

### **Δοκιμασία Anti-doping**

Η υδροχλωροθειαζίδη που περιέχεται στο φάρμακο αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό αποτέλεσμα σε μια δοκιμασία anti-doping.

### **Κύηση**

Δεν θα πρέπει να ξεκινάει θεραπεία με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA) κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με α-MEA θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για την χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με α-MEA θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με Άλλα Φαρμακευτικά Προϊόντα και Άλλες Μορφές Αλληλεπίδρασης**

### **Λίθιο**

Έχει αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του MEA με λίθιο, αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στο πλάσμα και τοξικότητα.

Τα διουρητικά με τους αναστολείς του MEA μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου και επιτείνουν την τοξικότητά του. Ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου και Zestoretic δεν συνιστάται, αλλά αν η συγχορήγηση αποδειχθεί απαραίτητη, τα επίπεδα του λιθίου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά (βλ. παρ. 4.4)

#### **Συμπληρώματα καλίου, καλιοσυντηρητικών παραγόντων ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο**

Η καλιοαπεκκριτική δράση των θειαζιδικών διουρητικών, συνήθως μειώνεται από την καλιοσυντηρητική δράση της Λισινοπρίλης. 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 του ορού. Εάν θεωρείται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση του Zestoretic και ενός οποιουδήποτε από τους παραπάνω αναφερθέντες παράγοντες, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό (βλ. παρ. 4.4).

#### **Φάρμακα που σχετίζονται με κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes)**

Λόγω του κινδύνου υποκαλιαμίας, απαιτείται προσοχή εάν η υδροχλωροθειαζιδή χορηγηθεί ταυτόχρονα με φάρμακα που σχετίζονται με κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, π.χ. κάποια αντιψυχωσικά και άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου.

#### **Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/αντιψυχωτικά/αναισθητικά**

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

#### **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη / αντι-ρευματικά φάρμακα (NSAID)**

Η χρόνια χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου (εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ > 3g/ημέρα και μη εκλεκτικοί NSAIDs,) μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική και διουρητική δράση των αναστολέων του MEA και των θειαζιδικών διουρητικών. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) και οι αναστολείς του MEA ασκούν κάποια 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.

#### **Χρυσός**

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

#### **Συμπαθητικομιμητικά**

Μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές ιδιότητες των αναστολέων του MEA.

#### **Άλλοι Αντιυπερτασικοί παράγοντες**

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

### **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 κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί τις πρώτες εβδομάδες της συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική λειτουργία.

**Amphotericin B (παρεντερική), carbapenem, κορτικοστεροειδή, κορτικοτροπίνη (ACTH) ή διεγερτικά υπακτικά.** Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να επιδεινώσει την διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών ειδικά την υποκαλιαιμία.

### **Άλατα ασβεστίου**

Όταν χορηγούνται μαζί με θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να εμφανισθούν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό, λόγω μειωμένης απέκκρισης αυτών.

### **Καρδιακές γλυκοσίδες**

Τα θειαζιδικά διουρητικά όταν χορηγούνται μαζί με καρδιακές γλυκοσίδες αυξάνεται η πιθανότητα τοξικού δακτυλιδισμού λόγω της υποκαλιαιμίας που προκαλούν.

### **Χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη**

Αυτές οι ουσίες μπορεί να καθυστερήσουν ή να μειώσουν την απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης. Ως εκ τούτου τα σουλφοναμιδικά διουρητικά θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 4-6 ώρες μετά τη λήψη αυτών των παραγόντων.

### **Μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά (χλωριούχος τουβοκουραρίνη)**

Η επίδραση αυτών των παραγόντων μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

### **Τριμεθοπρίμη**

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ και θειαζιδών με τριμεθοπρίμη αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας.

### **Σοταλόλη**

Η υποκαλιαιμία που προκαλείται από τις θειαζίδες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αρρυθμίας με τη σοταλόλη.

### **Αλλοπουρινόλη**

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ και αλλοπουρινόλης αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής βλάβης και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο λευκοπενίας.

### **Κυκλοσπορίνη**

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ και κυκλοσπορίνης αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής βλάβης και υπερκαλιαιμίας.

### **Λοβαστατίνη**

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ και λοβαστατίνης αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας.

### **Κυτταροστατικά, ανοσοκατασταλτικά, προκαϊναμίδη**

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων MEA μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο λευκοπενίας (βλ. παρ. 4.4).

### **Ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Zestoretic μπορεί να έχει ήπια έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παρ. 4.7).

## **4.6 Κύηση και Γαλουχία**

### **Κύηση**

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

Δεν υπάρχουν οριστικά επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από χρήση αναστολέων MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση εμφάνισης κινδύνου. Ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για την χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με AIIAs/α-MEA θεωρείται απολύτως αναγκαία. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με α-MEA θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με α-MEA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επιφέρει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία), βλέπε επίσης 5.3 "Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας".

Εάν η έκθεση σε α-MEA έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να γίνεται ένας έλεγχος με υπερηχογράφημα των νεφρών και του κρανίου του εμβρύου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έπαιρναν α-MEA θα πρέπει να παρακολουθηθούν προσεκτικά για υπόταση (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

### **Υδροχλωροθειαζίδη**

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της κύησης, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να διακυβεύσει την αιμάτωση εμβρύου-πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές διαταραχές όπως ίκτερος, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και θρομβοκυτοπενία. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για το οίδημα της εγκυμοσύνης, την υπέρταση της κύησης ή την προεκλαμψία, λόγω του κινδύνου μείωσης του όγκου του πλάσματος και υποαιμάτωσης του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στη νόσο. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες εκτός από σπάνιες περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει άλλη θεραπεία που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

### **Γαλουχία**

Επειδή δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Zestoretic κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το Zestoretic 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 Μηχανών**

Όπως και με άλλα αντιυπερτασικά, το Zestoretic μπορεί να έχει ήπια έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας ή όταν η δόση έχει τροποποιηθεί, καθώς επίσης και όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το αλκοόλ, αλλά οι επιδράσεις αυτές εξαρτώνται από την ευαισθησία του ατόμου.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Λισινοπρίλη και/ή Υδροχλωροθειαζιδη με τις ακόλουθες συχνότητες.

Πολύ συχνές ( $\geq 10\%$ ), Συνήθεις ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), Ασυνήθεις ( $\geq 0,1$ ,  $< 1\%$ ), Σπάνιες ( $\geq 0,01$ ,  $< 0,1\%$ ), Πολύ σπάνιες ( $< 0,01\%$ ) μη γνωστές (δεν μπορούν να προσδιοριστούν από τα υπάρχοντα στοιχεία):

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι βήχας, ζάλη, υπόταση και κεφαλαλγία που μπορεί να συμβούν σε 1 έως 10% των ασθενών. Σε κλινικές μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές και στις περισσότερες περιπτώσεις δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας.

##### **Λισινοπρίλη**

###### **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Σπάνιες: Μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.

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

###### **Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές**

Πολύ σπάνιες: Υπογλυκαιμία.

##### **Ψυχιατρικές διαταραχές**

Ασυνήθεις: Αλλαγές της διάθεσης, Συμπτώματα κατάθλιψης

Σπάνιες: Διανοητική σύγχυση

##### **Διαταραχές νευρικού συστήματος**

Συνήθεις: Ζάλη, Πονοκέφαλος, λιποθυμία.

Ασυνήθεις: Παραισθησία, ίλιγγος, διαταραχές γεύσης, διαταραχές του ύπνου,

##### **Καρδιακές διαταραχές**

Ασυνήθεις: Έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πιθανότατα δευτερογενή λόγω της σοβαρής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία (βλ. παρ. 4.4).

##### **Αγγειακές διαταραχές**

Συνήθεις: Ορθοστατική υπόταση

Ασυνήθεις: Σύνδρομο Raynaud.

##### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, θώρακα, μεσοθωρακίου**

Συνήθεις: Βήχας (βλ. παρ. 4.4).

Ασυνήθεις: Ρινίτιδα.

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

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συνηθεις:	Διάρροια, Έμετος.
Ασυνήθεις:	Ναυτία, κοιλιακό άλγος και δυσπεψία
Σπάνιες:	Ξηροστομία.
Πολύ σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα, εντερικό αγγειοίδημα,

#### Διαταραχές του χολοηπατικού συστήματος

Ασυνήθεις:	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χολερυθρίνη
Πολύ σπάνιες:	Ηπατοκυτταρική ή χολοστατική ηπατίτιδα, ίκτερος και ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παρ. 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 παρ. 4.4), κνίδωση, αλωπεκία, ψωρίαση.
Πολύ σπάνιες:	Εφίδρωση, πέμφιγα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, Σύνδρομο Stevens Johnson, πολύμορφο ερύθημα, δερματικό ψευδολέμφωμα.

\*\*

#### Διαταραχές του Νεφρικού και Ουροποιητικού Συστήματος

Συνηθεις:	Νεφρική δυσλειτουργία.
Σπάνιες:	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.
------------	-------------------

#### Δοκιμασίες

Ασυνήθεις:	Αύξηση στην ουρία αίματος, αύξηση στην κρεατινίνη ορού,
Υπερκαλιαιμία.	
Σπάνιες:	Υπονατριαιμία.

\* Πολύ σπάνια, έχει αναφερθεί ηπατίτιδα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια.

επιδεινώνεται σε ηπατική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Zestoretic και εκδηλώνουν ίκτερο ή σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόψουν το Zestoretic και να λάβουν την κατάλληλη θεραπεία.

\*\* Έχει αναφερθεί ένα σύμπλεγμα συμπτωμάτων το οποίο περιλαμβάνει ένα ή και περισσότερα

συμπτώματα: πυρετός, αγγειίτις, μυαλγία, αρθραλγία/αρθρίτιδα, αυξημένου τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA), αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), ηωσινοφιλία και λευκοκυττάρωση, ερύθημα, φωτοευαισθησία ή άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις.

## **Υδροχλωροθειαζίδη (άγνωστες συχνότητες)**

**Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:** Σιελαδενίτιδα.

### **Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος**

Λευκοπενία, ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτοπενία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, μυελοκαταστολή..

### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Ανορεξία, υπεργλυκαιμία, γλυκοζουρία, υπερουριχαιμία, διαταραχή ισοζυγίου ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένης της υπονατριαιμίας και της υποκαλιαιμίας), αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, ουρική αρθρίτιδα).

### **Ψυχιατρικές διαταραχές**

Ανησυχία, κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου.

### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Ανορεξία, παραισθησία, αίσθημα ελαφριάς κεφαλής

### **Διαταραχές της όρασης**

Ξανθοψία, παροδικό θάμβος όρασης.

### **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου**

Ίλιγγος

### **Καρδιακές διαταραχές**

Ορθοστατική υπόταση

### **Αγγειακές διαταραχές**

Νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, επιδερμική αγγειίτιδα)

### **Διαταραχές του Αναπνευστικού συστήματος, θώρακα Μεσοθωρακίου**

Αναπνευστική δυσφορία (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και του πνευμονικού οιδήματος).

### **Γαστρεντερικές διαταραχές**

Γαστρικός ερεθισμός, διάρροια, δυσκοιλιότητα, παγκρεατίτιδα.

### **Διαταραχές του χολο-ηπατικού συστήματος**

Ίκτερος (ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος)

### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, εξάνθημα, αντιδράσεις που μοιάζουν με δερματικό ερυθρηματώδη λύκο, επανενεργοποίηση του δερματικού ερυθρηματώδους λύκου, κνίδωση, αναφυλακτικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

### **Διαταραχές μυοσκελετικές, του συνδετικού ιστού και των οστών**

Μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία.

### **Διαταραχές του Νεφρικού και Ουροποιητικού Συστήματος**

Νεφρική δυσλειτουργία, διάμεση νεφρίτιδα.

## Γενικές διαταραχές

Πυρετός, αδυναμία.

### 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, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμού, βραδυκαρδία, 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 της Λισινοπρίλης (π.χ. έμετος, πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών και θειικού νατρίου). Η Λισινοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλέπε παρ. 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.

Πρόσθετα συμπτώματα της υπερδοσολογίας της υδροχλωροθειαζίδης είναι αύξηση της διούρησης, διαταραχές της συνείδησης (συμπεριλαμβάνεται το κώμα), σπασμοί, πάρεση, καρδιακές αρρυθμίες και νεφρική ανεπάρκεια. Βραδυκαρδία ή άλλες αντιδράσεις από τη διέγερση του πνευμονογαστρικού πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση ατροπίνης.

Εάν έχει επίσης χορηγηθεί δακτυλίτιδα, η υποκαλιαιμία μπορεί να ευνοήσει την εμφάνιση τοξικού δακτυλιτισμού.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

**Κωδικός ATC:** C09BA03

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Το Zestoretic είναι ένας σταθερός συνδυασμός ενός αναστολέα MEA, της Lisinopril και ενός θειαζιδικού διουρητικού, Hydrochlorothiazide. Τα δύο αυτά συστατικά έχουν συμπληρωματική δράση και προκαλούν ένα επιπρόσθετο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

#### **Lisinopril**

Η Lisinopril είναι αναστολέας της πεπτιδυλικής διπεπτιδάσης.

Η Lisinopril είναι αναστολέας του Μετατροπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (MEA) που καταλύει την αντίδραση μετατροπής της αγγειοτασίνης I σε 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 αποικοδομεί την βραδυκινίνη. Παραμένει να διευκρινισθεί αν τα αυξημένα επίπεδα βραδυκινίνης, ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό πεπτιδίο, παίζουν ρόλο στις θεραπευτικές ιδιότητες των αναστολέων του MEA.

#### **Hydrochlorothiazide**

Η hydrochlorothiazide είναι ένας διουρητικός και αντιυπερτασικός παράγοντας. Επηρεάζει το μηχανισμό επαναπορρόφησης ηλεκτρολυτών από το άπλω

εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο. Αυξάνει την απέκκριση νατρίου και χλωρίου κατά περίπου ισοδύναμες ποσότητες. Η αποβολή νατρίου μπορεί να συνοδεύεται από κάποια απώλεια ιόντων καλίου και διττανθρακικών. Ο αντρυπερτασικός μηχανισμός των θειαζιδικών διουρητικών είναι άγνωστος. Τα θειαζιδικά διουρητικά συνήθως δεν επηρεάζουν την φυσιολογική αρτηριακή πίεση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες**

Ταυτόχρονη χορήγηση lisinopril και hydrochlorothiazide έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα της κάθε ουσίας. Το κοινό δισκίο είναι βιοισοδύναμο με την ταυτόχρονη χορήγηση των ουσιών χωριστά.

### Απορρόφηση

Μετά την χορήγηση της 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 Λισινοπρίλης 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 εξ' ολοκλήρου στα ούρα. Μετά από πολλαπλές δόσεις η Λισινοπρίλη έχει ημιπερίοδο 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 κορεσμό δέσμευσης με το ΜΕΑ και δεν είναι δόσοεξαρτώμενη.

### 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.

### 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.

**Πίνακας 2:** Φαρμακοκινητικές παράμετροι της Λισινοπρίλης σε διαφορετικές ομάδες νεφροπαθών μετά από πολλαπλές δόσεις των 5mg.

Νεφρική Λειτουργία Κάθαρση Κρεατινίνης	n	Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	AUC (0-24 hrs) (ng/hr/ml)	t <sub>½</sub> (hr)
> 80ml/min	6	40.3	6	492+/-172	6.0+/-1.1
30-80ml/min	6	36.6	8	555+/-364	11.8+/-1.9
5-30ml/min	6	106.7	8	2228+/-938	19.5+/-5.2

Με κάθαρση κρεατινίνης 30-80ml/min, η μέση AUC αυξάνεται μόνο κατά 13%, ενώ σημαντική αύξηση του AUC παρατηρείται με κάθαρση κρεατινίνης 5-30ml/min. 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.

#### Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα στο αίμα και μεγαλύτερες τιμές για την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (αύξηση περίπου 60%), σε σχέση με νεότερους ασθενείς.

**Hydrochlorothiazide:** Όταν τα επίπεδα του πλάσματος ελέγχθηκαν για 24 ώρες τουλάχιστον, η ημιπερίοδος ζωής που παρατηρήθηκε στο πλάσμα κυμάνθηκε μεταξύ 5,6 και 14,8 ωρών. Τουλάχιστον το 61% της χορηγούμενης από το στόμα δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο μέσα σε 24 ώρες. Μετά την χορήγηση από το στόμα η διούρηση ξεκινάει μέσα σε 2 ώρες, φτάνοντας την μεγαλύτερη ποσότητα σε 4 ώρες και διαρκεί 6-12 ώρες. Η hydrochlorothiazide διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

### 5.3 Προκλινικά Δεδομένα 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 αναστολές 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-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 έμβryo.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος Εκδόχων

Mannitol, calcium hydrogen phosphate, starch maize, starch pregelatinised, magnesium stearate.

### 6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

### 6.3 Διάρκεια Ζωής

30 μήνες.

### 6.4 Ιδιαίτερες Προφυλάξεις Κατά τη Φύλαξη του Προϊόντος

Να διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C, σε χώρο ξηρό και με προφύλαξη από το φως.

### 6.5 Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Zestoretic 20mg/12.5mg: Κουτιά των 14 δισκίων σε ημερολογιακό μπλίστερ.

Zestoretic 10mg/12.5mg: Κουτιά των 28 δισκίων σε ημερολογιακό μπλίστερ (2 μπλίστερ των 14).

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

"CANA" Α.Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ

Ηρακλείου 446 - Ηράκλειο Αττικής - Τηλ. 210 2883300

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zestoretic 20mg/12.5mg: 26859/03

Zestoretic 10mg/12.5mg: 26859/03

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zestoretic 20mg/12.5mg: 4-12-92

Zestoretic 10mg/12.5mg: 20-2-95

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ