

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Z-BEC
LISINOPRIL

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Z-BEC 5mg: Lisinopril dihydrate Ph. Eur. ισοδύναμη με 5mg Lisinopril anhydrous.
Z-BEC 10mg: Lisinopril dihydrate Ph. Eur. ισοδύναμη με 10mg Lisinopril anhydrous.
Z-BEC 20mg: Lisinopril dihydrate Ph. Eur. ισοδύναμη με 20mg Lisinopril anhydrous.
Z-BEC 30mg: Lisinopril dihydrate Ph. Eur. ισοδύναμη με 30mg Lisinopril anhydrous.
Z-BEC 40mg: Lisinopril dihydrate Ph. Eur. ισοδύναμη με 40mg Lisinopril anhydrous.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Z-BEC 5, 10, 20, 30 & 40mg: δισκία για λήψη από το στόμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

Θεραπεία της υπέρτασης.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

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

Νεφρικές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη

Θεραπεία της νεφρικής νόσου σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ανερχόμενη νεφροπάθεια (βλέπε “Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες”).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή και ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

Υπέρταση

Το **Z-BEC** μπορεί να χρησιμοποιείται σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό 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 αγγεοτασίνης 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).

Δόση συντήρησης

Η συνήθης αποτελεσματική δόση συντήρησης είναι 20mg χορηγούμενη μία φορά την ημέρα. Εάν το επιθυμητό 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 εμφανιστεί μετά την έναρξη της θεραπείας με **Z-BEC**. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ήδη διουρητικά. Επομένως συνιστάται προσοχή, επειδή αυτοί οι ασθενείς μπορούν να έχουν μειωμένο όγκο υγρών και/ή άλατος. Η θεραπεία με διουρητικά θα πρέπει να διακόπτεται 2 έως 3 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με **Z-BEC**. Σε υπερτασικούς ασθενείς στους οποίους η διουρητική θεραπεία δεν μπορεί να διακοπεί, η θεραπεία με **Z-BEC** θα πρέπει να αρχίζει με τη δόση των 5mg. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να παρακολουθούνται. Η συνέχιση της δοσολογίας του **Z-BEC** θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης. Εάν είναι ανάγκη, μπορεί να επαναληφθεί η χορήγηση διουρητικών.

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 αιμοδιύληση)	2,5mg*
10-30ml/min	2,5-5mg
31-80ml/min	5-10mg

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

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια το **Z-BEC** πρέπει να χορηγείται ως επιπρόσθετη θεραπεία μαζί με διουρητικά και όπου χρειάζεται δακτυλίτιδα ή β-αναστολείς. Η χορήγηση **Z-BEC** μπορεί να αρχίσει με μία αρχική δόση 2,5mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενα υπό ιατρική παρακολούθηση έτσι ώστε να ελέγχεται η κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Η δόση του **Z-BEC** θα πρέπει να αυξάνεται:

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

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

Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής υπότασης πχ. ασθενείς με μειωμένο όγκο άλατος με ή χωρίς υπονατριαιμία, 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 **Z-BEC**. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά.

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Το **Z-BEC** μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς θεραπευόμενους με άλλες μετεμφραγματικές αγωγές όπως π.χ. θρομβολυτικά, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, β-αναστολείς.

Το **Z-BEC** είναι συμβατό με ενδοφλεβίως ή διαδερμικώς χορηγούμενη νιτρογλυκερίνη.

Δόση έναρξης (πρώτες 3 ημέρες μετά το έμφραγμα)

Η θεραπεία με **Z-BEC** μπορεί να ξεκινήσει μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 100mmHg.

Σαν πρώτη δόση χορηγούνται 5mg από το στόμα, ακολουθούμενα από 5mg μετά από 24 ώρες, 10mg μετά από 48 ώρες και στο εξής 10mg μία φορά την ημέρα. Ασθενείς με χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (120mmHg ή λιγότερο), 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 (βλ. Προειδοποιήσεις/Προφυλάξεις). Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 80ml/min) η αρχική δόση πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς (βλέπε Πίνακα).

Δόση συντήρησης

Η δόση συντήρησης είναι 10mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα. Εάν εμφανιστεί υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη ή ίση με 100mmHg), μπορεί να απαιτηθεί ημερήσια δόση συντήρησης 5mg με προσωρινές μειώσεις σε 2,5mg, εάν απαιτείται.

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

Η χορήγηση **Z-BEC** πρέπει να συνεχιστεί για 6 εβδομάδες και να επανεκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς.

Ασθενείς που θα παρουσιάσουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, πρέπει να συνεχίσουν το **Z-BEC**.

Νεφρικές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη

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

Επί νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 80ml/min), η αρχική δόση **Z-BEC** πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης.

Χρήση στα παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του **Z-BEC** στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν συνιστάται η χρήση του.

Χρήση στους ηλικιωμένους

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

Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του **Z-BEC** σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού. Επομένως η θεραπεία με **Z-BEC** δεν συνιστάται.

4.3 Αντενδείξεις

Το **Z-BEC** αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του ή σε οποιοδήποτε άλλο αναστολέα ΜΕΑ, σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοιδήματος που έχει συσχετισθεί με προηγούμενη χορήγηση αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης και σε ασθενείς με κληρονομικό, ιδιοπαθές αγγειοίδημα.

Το **Z-BEC** αντενδείκνυται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση Συμπτωματική υπόταση

Συμπτωματική υπόταση έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση. Σε υπερτασικούς ασθενείς που παίρνουν **Z-BEC**, 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 Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων και Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που συνοδεύεται ή όχι από νεφρική επιβάρυνση, 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, υπονατρίαμια ή νεφρική δυσλειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κάτω από ιατρική παρακολούθηση και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως κάθε φορά που γίνεται προσαρμογή της δόσης.

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

Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και αν κριθεί αναγκαίο να του χορηγηθεί ενδοφλεβίως διάλυμα φυσιολογικού ορού. Παροδικό υποτασικό επεισόδιο δεν είναι αντένδειξη για περαιτέρω χορήγηση που μπορεί συνήθως να συνεχισθεί χωρίς δυσκολία εφόσον αυξηθεί η αρτηριακή πίεση μετά την αποκατάσταση του όγκου των υγρών.

Σε μερικούς ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να εμφανισθεί επιπλέον μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με τη χορήγηση του **Z-BEC**. 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 **Z-BEC**.

Υπόταση σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με **Z-BEC** σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που βρίσκονται σε κίνδυνο σοβαρής περαιτέρω αιμοδυναμικής επιδείνωσης, μετά από θεραπεία με έναν αγγειοδιασταλτικό παράγοντα. Αυτοί είναι ασθενείς που εμφανίζουν συστολική αρτηριακή πίεση 100mmHg ή μικρότερη, ή καρδιογενές shock. Κατά τις πρώτες 3 ημέρες μετά το έμφραγμα η δόση πρέπει να ελαττώνεται εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι 120mmHg ή μικρότερη.

Οι δόσεις συντήρησης πρέπει να ελαττώνονται σε 5mg ή προσωρινά σε 2,5mg, εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι 100mmHg ή μικρότερη. Εάν η υπόταση επιμένει (συστολική αρτηριακή πίεση 90mmHg για περισσότερο από 1 ώρα), το **Z-BEC** θα πρέπει να διακοπεί.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας/υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με τους άλλους αναστολείς ΜΕΑ, το **Z-BEC** 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 **Z-BEC** πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς (βλ. Πίνακα) και σύμφωνα με την απόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Στους ασθενείς αυτούς, η μέτρηση των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης του αίματος είναι μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής.

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

Σε μερικούς ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση μονήρους νεφρού, που έχουν τεθεί σε αγωγή με αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, 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 βαριά υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια στους ανωτέρω ασθενείς που πάσχουν και από νεφραγγειακή υπέρταση.

Στους ασθενείς αυτούς, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει σε νοσοκομείο, κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης. Επειδή η αγωγή με διουρητικά είναι ένας επιβαρυντικός παράγοντας, ο οποίος συμβάλλει στα ανωτέρω, πρέπει να διακόπτεται και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

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 όταν το **Z-BEC** χορηγήθηκε μαζί με διουρητικό. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης και/ή διακοπή του διουρητικού και/ή του **Z-BEC**.

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

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, συμπεριλαμβανομένης της λισινοπρίλης. Μπορεί να εμφανιστεί οποτεδήποτε στη διάρκεια της θεραπείας.

Σε αυτές τις περιπτώσεις το **Z-BEC** πρέπει να διακόπτεται αμέσως, να αντικαθίσταται από παράγοντα που ανήκει σε κάποια άλλη κατηγορία φαρμάκων και να αρχίσει κατάλληλη παρακολούθηση για να επιβεβαιωθεί ότι υποχώρησαν τελείως τα συμπτώματα πριν από την απομάκρυνση του ασθενή. Ακόμα και σε εκείνες τις περιπτώσεις που το οίδημα περιορίζεται στη γλώσσα, χωρίς διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας, οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν παρατεταμένη παρακολούθηση διότι μπορεί τα αντισταμινικά και τα κορτικοστεροειδή να μην είναι αποτελεσματικά.

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί θάνατοι από αγγειοοίδημα της γλώσσας ή του λάρυγγα.

Οίδημα της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών, ειδικά στους ασθενείς με ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στις αεροφόρες οδούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη θεραπεία, όπως χορήγηση αδρεναλίνης και/ή διατήρηση ανοικτών των αεραγωγών. Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται σε στενή ιατρική παρακολούθηση μέχρι να υποχωρήσουν πλήρως και επί μακρόν τα συμπτώματα.

Η ανάπτυξη αγγειοοιδήματος από αναστολέα του ΜΕΑ, εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στους μαύρους ασθενείς απ' ότι στους υπολοίπους.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που δεν είχε σχετιστεί με θεραπεία αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, ίσως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αγγειοοιδήματος κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (Βλέπε επίσης Αντενδείξεις).

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

Αναφυλακτικές αντιδράσεις σε ασθενείς σε αιμοδιύλιση

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

Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια αφαίρεσης LDL (Λιπιδιοαφαίρεση)

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

Απευαισθητοποίηση

Ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης κατά τη διάρκεια θεραπείας απευαισθητοποίησης (πχ. 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.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Πολύ σπάνια, οι αναστολείς ΜΕΑ 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 **Z-BEC** και αναπτύσσουν ίκτερο ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να σταματούν το **Z-BEC** και να τυγχάνουν της απαραίτητης ιατρικής παρακολούθησης.

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυττάρωση

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυττάρωση, θρομβοκυτοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αναστολέα του ΜΕΑ. 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 ΜΕΑ.

Το **Z-BEC** 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 **Z-BEC** 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 στους μαύρους ασθενείς απ' ότι στους υπόλοιπους. Όπως και με άλλους αναστολείς ΜΕΑ, το **Z-BEC** μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό στην μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς απ' 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 υπ' όψιν στην διαφορική διάγνωση του βήχα.

Χειρουργική επέμβαση/Αναισθησία

Το **Z-BEC** μπορεί να αναστείλει τον 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 αυτό τον 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 εμφανιστεί υπερκαλιαιμία. Στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν υπερκαλιαιμία περιλαμβάνονται εκείνοι που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη ή εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή οι ασθενείς εκείνοι που λαμβάνουν φάρμακα που σχετίζονται με αύξηση του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη). Εάν όμως η ταυτόχρονη χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται 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 αναστολές ΜΕΑ.

Λίθιο

Γενικώς δεν συνιστάται ο συνδυασμός αυτός.

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο

Ο συνδυασμός αναστολέα ΜΕΑ με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο γενικώς δεν συνιστάται (βλέπε 4.5).

Κύηση

Δεν θα πρέπει να ξεκινάει θεραπεία με **Z-BEC** κατά τη διάρκεια της κύησης.

Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με **Z-BEC** 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 φαρμάκου κατά την κύηση. Το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται αμέσως όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία (βλέπε 4.3 και 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά φάρμακα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά φάρμακα και ιδιαίτερα σε όσους έχουν υποογκαιμία και/ή χαμηλές τιμές άλατος, είναι πιθανό να σημειωθεί υπερβολική πτώση στην αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας με **Z-BEC**. Η πιθανότητα εμφάνισης υποτασικών φαινομένων μπορεί να μειωθεί με τη διακοπή του διουρητικού, με την αύξηση του όγκου του αίματος ή της λήψης άλατος πριν την έναρξη της θεραπείας με χαμηλές και προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις του **Z-BEC**.

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο

Παρόλο που τα επίπεδα του καλίου στον ορό παραμένουν συνήθως σε φυσιολογικά όρια, μπορεί να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία σε ορισμένους ασθενείς.

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

Λίθιο

Έχουν αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ με λίθιο, αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στο πλάσμα και τοξικότητα. Ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητα του λιθίου και να επιτείνουν την ήδη αυξημένη τοξικότητα του λιθίου με τους αναστολείς ΜΕΑ. Ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου και **Z-BEC** δεν συνιστάται, αλλά αν η συγχορήγηση αποδειχθεί απαραίτητη, τα επίπεδα του λιθίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου του Ακετυλοσαλικυλικού οξέος (3gr/ημέρα)

Η χρόνια χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους παράγοντα, μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση ενός αναστολέα του ΜΕΑ. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα 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 και παρουσιάζονται κυρίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, όπως οι ηλικιωμένοι και αφυδατωμένοι.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες

Αύξηση της υποτασικής δράσης των αναστολέων του ΜΕΑ. Ταυτόχρονη χρήση με glyceryl trinitrate και άλλα νιτρώδη ή άλλα αγγειοδιασταλτικά μπορεί να μειώσει ακόμα περισσότερο την αρτηριακή πίεση.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/αντιψυχωσικά/αναισθητικά φάρμακα

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να ενισχύσουν την υποτασική δράση ορισμένων φαρμάκων των κατηγοριών αυτών.

Συμπαθητικομιμητικά

Μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές ιδιότητες των αναστολέων του ΜΕΑ.

Αντιδιαβητικά φάρμακα

Επιδημιολογικές έρευνες έχουν δείξει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών (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.

Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαΐναμίδη

Η ταυτόχρονη χορήγηση με **Z-BEC** μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία.

Αντιόξινα

Προκαλούν μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα των αναστολέων του ΜΕΑ.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση του **Z-BEC** δεν συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε 4.4). Η χρήση του **Z-BEC** αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχουν οριστικά επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από χρήση αναστολέων ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Ωστόσο δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση εμφάνισης κινδύνου. Ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για την χρήση φαρμάκου κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με α-ΜΕΑ θεωρείται απολύτως αναγκαία. Το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται αμέσως όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία. Η έκθεση σε θεραπεία με α-ΜΕΑ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι γνωστό ότι επιφέρει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μείωση της νεφρικής λειτουργίας, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (υπόταση, νεφρική ανεπάρκεια, υπερκαλιαιμία).

Όταν έχει ληφθεί α-ΜΕΑ κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Τα βρέφη, οι μητέρες των οποίων έχουν πάρει α-ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένα για υπόταση (βλέπε 4.3 και 4.4).

Γαλουχία

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του **Z-BEC** κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το **Z-BEC** δεν συνιστάται σε μητέρες που θηλάζουν. Συνιστώνται εναλλακτικές θεραπείες με τεκμηριωμένη ασφάλεια για τη χορήγηση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα στην περίπτωση νεογέννητου ή πρόωρου νεογνού.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\% < 10\%$), ασυνήθεις ($\geq 0,1\% < 1\%$), σπάνιες ($\geq 0,01\% < 0,1\%$), πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$) περιλαμβανομένων και των μεμονωμένων 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, ακοκκιοκυταραιμία, αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενοπάθεια, αυτοάνοση νόσος.

Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: υπογλυκαιμία.

Νευρικό σύστημα και ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: ζάλη, πονοκέφαλος.

Ασυνήθεις: αλλαγές της διάθεσης, παραισθήσεις, 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, εμετός.

Ασυνήθεις: ναυτία, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία.

Σπάνια: ξηροστομία.

Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα, εντερικό αγγειοοίδημα, ηπατοκυτταρική ή χολοστατική ηπατίτιδα, ίκτερος και ηπατική ανεπάρκεια.

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, κνίδωση, αλωπεκία, ψωρίαση.

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

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

Ασυνήθειες: ανικανότητα.

Σπάνιες: γυναικομαστία.

Γενικές διαταραχές και βλάβη στη θέση χορήγησης

Ασυνήθειες: κόπωση, αδυναμία.

Δοκιμασίες

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

Σπάνιες: αύξηση στην χολερυθρίνη ορού, υπονατριαιμία.

4.9 ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, κυκλοφορικό σοκ, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραρισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα.

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από τον τρόπο και το χρόνο που ελήφθη το φάρμακο καθώς και από τη φύση και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγηση αγγειοτασίνης II και/ή κατεχολαμινών, εφόσον αυτά είναι διαθέσιμα. Το **Z-BEC** μπορεί να απομακρυνθεί από την γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλέπε 4.4). Η χρήση ατροπίνης ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της βραδυκαρδίας που ανθίσταται στη θεραπεία. Η χρήση βηματοδότη θα πρέπει να εξετάζεται. Οι ζωτικές ενδείξεις, 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 **Z-BEC** είναι αναστολέας της πεπτιδυλικής διπεπτιδάσης.

Το **Z-BEC** είναι αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) που καταλύει την αντίδραση μετατροπής της αγγειοτασίνης I, στο αγγειοσυσπαστικό πεπτιδίο, αγγειοτασίνη II. Η αγγειοτασίνη II διεγείρει την παραγωγή αλδοστερόνης από τον επινεφριδιακό φλοιό.

Η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της αγγειοτασίνης II, που έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της αγγειοσυσπαστικής δράσης και ελάττωση έκκρισης της αλδοστερόνης. Η τελευταία μείωση, μπορεί να οδηγήσει σε μικρές αυξήσεις της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό.

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 ΜΕΑ είναι ταυτόσημο της κινινάσης II, ένα ένζυμο το οποίο αποδομεί την βραδυκινίνη. Παραμένει να διευκρινισθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα βραδυκινίνης, ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό πεπτιδίο, παίζουν ρόλο στις θεραπευτικές ιδιότητες της λισινοπρίλης.

Στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μελετήθηκε η επίδραση της λισινοπρίλης στην θνησιμότητα και νοσηρότητα, συγκρίνοντας την υψηλή δόση (32,5mg ή 35mg μια φορά την ημέρα) με μια χαμηλή δόση (2,5mg ή 5mg μια φορά την ημέρα). Σε μια μελέτη 3164 ασθενών, με διάμεση περίοδο παρακολούθησης για τους επιζώντες ασθενείς 46 μήνες, η υψηλή δόση της λισινοπρίλης προκάλεσε μείωση κατά 12% του κινδύνου θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και ενδονοσοκομειακής νοσηλείας από όλες τις αιτίες ως συνδυασμένο τελικό στόχο ($p = 0,002$) και μείωση κατά 8% του κινδύνου θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και ενδονοσοκομειακής νοσηλείας για καρδιαγγειακά προβλήματα ($p = 0,036$), σε σύγκριση με την χαμηλή δόση. Παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (8%, $p = 0,128$) και του κινδύνου θνησιμότητας από το καρδιαγγειακό (10%, $p = 0,073$). Σε μετα-ανάλυση, ο αριθμός ενδονοσοκομειακών νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια μειώθηκε κατά 24% ($p = 0,002$) στους ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση λισινοπρίλης σε σχέση με αυτούς που έλαβαν χαμηλή δόση. Τα πλεονεκτήματα όσον αφορά στα συμπτώματα ήταν παρόμοια στους ασθενείς με υψηλές και χαμηλές δόσεις λισινοπρίλης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η συνολική εικόνα των ανεπιθυμητών ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν υψηλή ή χαμηλή δόση λισινοπρίλης ήταν παρόμοια ως προς τη φύση και τον αριθμό. Αναμενόμενα συμβάντα που προκύπτουν από την αναστολή του MEA, όπως υπόταση ή τροποποίηση 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 λισινοπρίλης σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν χαμηλή δόση.

Στη μελέτη GISSI-3, στην οποία χρησιμοποιήθηκε 2X2 παραγοντικός σχεδιασμός, συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της χορήγησης λισινοπρίλης και τρινιτρικής γλυκερόλης, σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό για 6 εβδομάδες, σε 19.394 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η θεραπεία μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στους ασθενείς της λισινοπρίλης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας κατά 11% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($2p=0,03$). Η μείωση στην ομάδα που ελάμβανε νιτρώδη δεν ήταν σημαντική, αλλά στην ομάδα που ελάμβανε το συνδυασμό λισινοπρίλης με το νιτρώδες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θνησιμότητας κατά 17% σε σχέση με την ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο ($2p=0,002$). Στις υπο-ομάδες των ηλικιωμένων (ηλικίας > 70 ετών) και στις γυναίκες οι οποίοι είναι ασθενείς με προκαθορισμένη υψηλή θνησιμότητα, παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στο συνδυασμένο τελικό σημείο της θνησιμότητας και της καρδιακής λειτουργίας. Στο συνδυασμένο αυτό τελικό σημείο για όλους τους ασθενείς περιλαμβανομένων και των υπο-ομάδων ασθενών υψηλής επικινδυνότητας, παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος για τις ομάδες ασθενών που ελάμβαναν λισινοπρίλη ή συνδυασμό λισινοπρίλης και νιτρώδους στις 6 εβδομάδες αλλά και στους 6 μήνες, καταδεικνύοντας όφελος στην πρόληψη για την λισινοπρίλη. Όπως και με κάθε αγγειοδιασταλτική θεραπεία, αυξημένη συχνότητα υπότασης και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας συνδέονται με την λισινοπρίλη, χωρίς να προκύπτει αναλογική αύξηση της θνησιμότητας.

Σε μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη η οποία σύγκρινε την λισινοπρίλη με έναν ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου σε 335 υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 με αρχόμενη νεφροπάθεια και μικρολευκωματινουρία, η λισινοπρίλη 10-20mg 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 λισινοπρίλη, αλλά στην ομάδα της λισινοπρίλης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης από τα ούρα, αποδεικνύοντας ότι ο μηχανισμός αναστολής του MEA δρα απευθείας στο νεφρικό ιστό και μειώνει την μικρολευκωματινουρία, επιπρόσθετα του αντιυπερτασικού αποτελέσματος. Η θεραπεία με λισινοπρίλη δεν επηρεάζει τον γλυκαιμικό έλεγχο, όπως έδειξε η έλλειψη σημαντικών επιδράσεων στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση του **Z-BEC** από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται μέσα σε 7 περίπου ώρες, παρόλο που υπήρξε μια 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 όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν (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 πρωτεΐνες του ορού εκτός από το κυκλοφορούν MEA. 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 ημίσεια ζωή 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 κορεννυόμενη δέσμευση με το MEA και δεν είναι δοσοεξαρτώμενη.

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Z-BEC 5mg & Z-BEC 10mg: μαννιτόλη, ασβέστιο φωσφορικό όξινο, άμυλο αραβοσίτου, άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο & μαγνήσιο στεατικό.

Z-BEC 20mg: μαννιτόλη, ασβέστιο φωσφορικό όξινο, άμυλο αραβοσίτου, άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο, μαγνήσιο στεατικό & E110.

Z-BEC 30mg: μαννιτόλη, ασβέστιο φωσφορικό όξινο, άμυλο αραβοσίτου, άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο, μαγνήσιο στεατικό & E124.

Z-BEC 40mg: μαννιτόλη, ασβέστιο φωσφορικό όξινο, άμυλο αραβοσίτου, άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο & μαγνήσιο στεατικό.

6.2 Ασυμβατότητες: καμιά γνωστή.

6.3 Χρόνος ζωής έτοιμου προϊόντος: 36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες Προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος

Διατηρείτε τα δισκία σε θερμοκρασία μέχρι 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Z-BEC 5mg

Κουτί με 28 δισκία, σε αεροστεγή συσκευασία blister (2 blisters των 14 δισκίων).

Z-BEC 10mg & Z-BEC 20mg

Κουτί με 14 και 28 δισκία, σε αεροστεγή συσκευασία blister (1 και 2 blister των 14 δισκίων).

Z-BEC 30mg

Κουτί με 28 δισκία, σε αεροστεγή συσκευασία blister (2 blisters των 14 δισκίων).

Z-BEC 40mg

Κουτί με 30 δισκία, σε αεροστεγή συσκευασία blister (3 blisters των 10 δισκίων).

6.6 Οδηγίες για την χρήση

Δεν εφαρμόζεται.

7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

GAP A.E.

Αγησιλάου 46

Αγ. Δημήτριος

173 41

Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Z-BEC 5mg: 57513/2-12-2008

Z-BEC 10mg: 78113/2-12-2008

Z-BEC 20mg: 78114/2-12-2008

Z-BEC 30mg: 51456/08/23-9-2009

Z-BEC 40mg: 51458/08/23-9-2009

9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 5-9-1991 & 23-9-2009

10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 9/2009