



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

ΑΘΗΝΑ, 19-2-2002
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 6861

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: **Ε. ΧΑΝΤΖΗ**
Τηλέφωνο: 6507200

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό

LISINOPRIL

“Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις του άρθρου 8 της κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-**354/31-8-2001**

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **LISINOPRIL** ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LISINOPRIL

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

LISINOPRIL 5mg : LISINOPRIL Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 5mg LISINOPRIL anhydrous.

LISINOPRIL 10mg : LISINOPRIL Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 10mg LISINOPRIL anhydrous.

LISINOPRIL 20mg : LISINOPRIL Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 20mg LISINOPRIL anhydrous.

LISINOPRIL 30mg : LISINOPRIL Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 30mg LISINOPRIL anhydrous.

LISINOPRIL 40mg : LISINOPRIL Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 40mg LISINOPRIL anhydrous.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία για λήψη από το στόμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

-Η LISINOPRIL ενδείκνυται για την θεραπεία της ιδιοπαθούς και της νεφραγγειακής υπέρτασης. Μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή ταυτόχρονα με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων.

-Η LISINOPRIL ενδείκνυται στην αντιμετώπιση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ως επιπρόσθετη θεραπεία μαζί με διουρητικά και, όπου χρειάζεται, δακτυλίτιδα. Υψηλές δόσεις μειώνουν τον σχετικό κίνδυνο θνησιμότητας και ενδονοσοκομειακής νοσηλείας (βλ. 4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης).

-Η LISINOPRIL ενδείκνυται επίσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε κλινικά σταθεροποιημένους ασθενείς με ασυμπτωματική ή συμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, για βελτίωση της επιβίωσης, καθυστέρηση της έναρξης της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας και μείωση της ανάγκης ενδονοσοκομειακής νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια.

-Σε ινσουλινοεξαρτώμενους με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και μη ινσουλινοεξαρτώμενους υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, οι οποίοι παρουσιάζουν αρχόμενη νεφροπάθεια που χαρακτηρίζεται από μικρολευκωματινουρία, της LISINOPRIL μειώνει τον ρυθμό απέκκρισης της λευκωματίνης από τα ούρα.

4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

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

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για μεγάλο βαθμού οξεία υπόταση πρέπει να έχουν ιατρική παρακολούθηση, κατά προτίμηση στο νοσοκομείο, για όσο χρονικό διάστημα αναμένεται η μέγιστη επίδραση μετά την χορήγηση της πρώτης δόσης και όποτε η δόση της LISINOPRIL και/ή του διουρητικού αυξάνεται. Αυτό ισχύει και για τους ασθενείς με στηθάγχη ή εγκεφαλική αγγειακή νόσο, στους οποίους η υπερβολική υπόταση θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σε ασθενείς με κακοήθη υπέρταση ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, η έναρξη της θεραπείας και η ρύθμιση της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε νοσοκομείο.

Η LISINOPRIL πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα, την ίδια ώρα κάθε ημέρα, γεγονός που βοηθάει στην βελτίωση της συμμόρφωσης στην αγωγή.

Εφόσον η απορρόφηση της LISINOPRIL δεν επηρεάζεται από την τροφή, τα δισκία μπορούν να χορηγηθούν πριν, κατά την διάρκεια ή μετά τα γεύματα.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας απαιτείται, εάν είναι δυνατό, ρύθμιση της ανεπάρκειας άλατος ή/και των διαταραχών του οργανισμού, διακοπή της υπάρχουσας διουρητικής αγωγής για δύο με τρεις ημέρες πριν την ανασταλτική δράση του ΜΕΑ και εφαρμογή της χαμηλότερης δυνατής δόσης. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, η αρχική δόση πρέπει να είναι το ήμισυ της προτεινόμενης δόσης εκκίνησης.

Ιδιοπαθής Υπέρταση

Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση είναι 2,5mg. Η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 10-20mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα. Εάν το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε μία περίοδο τουλάχιστον 3 εβδομάδων σε μία συγκεκριμένη δοσολογία, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 40mg μία φορά την ημέρα.

Ασθενείς που παίρνουν Διουρητικά

Συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανισθεί μετά την έναρξη της θεραπείας με LISINOPRIL. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ήδη διουρητικά. Επομένως, συνιστάται προσοχή, επειδή αυτοί οι ασθενείς μπορεί 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 LISINOPRIL (βλέπε "Προφυλάξεις"). Σε υπερτασικούς ασθενείς, στους οποίους η διουρητική θεραπεία δεν μπορεί να διακοπεί, η θεραπεία με LISINOPRIL θα πρέπει να αρχίσει με τη μικρότερη δυνατή δόση των 2,5mg. Η επακόλουθη δοσολογία 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 μειωμένη νεφρική λειτουργία μειώνει την αποβολή της LISINOPRIL, η οποία απεκκρίνεται μέσω των νεφρών, δια τούτο απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση της LISINOPRIL σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η έναρξη χορήγησης γίνεται με 2.5 mg ημερησίως και στη συνέχεια η δοσολογία και/ή η συχνότητα της χορήγησης προσαρμόζεται σύμφωνα με την κάθαρση της κρεατινίνης και την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης μέχρι τη μέγιστη ημερήσια δοσολογία των 40mg (βλ.Κεφάλαιο 4.4 Νεφρική δεισλειτουργία).

Νεφραγγειακή Υπέρταση

Μερικοί ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση, ιδιαίτερα εκείνοι με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού, μπορεί να αναπτύξουν μία υπερβολική ανταπόκριση στην πρώτη δόση της LISINOPRIL. Επομένως, συνιστάται η έναρξη της αγωγής με τη χαμηλότερη δόση των 2.5mg ημερησίως. Στην συνέχεια, η δοσολογία μπορεί να προσαρμοστεί σύμφωνα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια

Ως επιπρόσθετη θεραπεία μαζί με διουρητικά και, όπου χρειάζεται, δακτυλίτιδα, η χορήγηση LISINOPRIL μπορεί να αρχίσει με δόση 2.5mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς που χρειάζονται πρόσθετηθεραπευτική δράση μπορεί να απαιτείται μία περίοδος 1-2 εβδομάδων πριν την περαιτέρω αύξηση της δόσης. Η ρύθμιση της δόσης πρέπει να βασίζεται στην κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνήθης αποτελεσματική δοσολογία κυμαίνεται από 5 έως 20 mg την ημέρα σε εφάπαξ χορήγηση.

Για να μειωθεί ο σχετικός κίνδυνος θνησιμότητας και ενδονοσοκομειακής νοσηλείας, η δόση της LISINOPRIL 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, έως 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 ανάπτυξης συμπτωματικής υπότασης, π.χ. ασθενείς με μειωμένο όγκο άλατος με ή χωρίς υπονατρίαemia, ασθενείς με ελαττωμένο όγκο αίματος ή ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε έντονη διουρητική θεραπεία, θα πρέπει, αν είναι δυνατό, αυτές οι καταστάσεις να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με LISINOPRIL. Η επίδραση της αρχικής δόσης της LISINOPRIL στην αρτηριακή πίεση να ελέγχεται προσεκτικά, διότι έχει αναφερθεί βαρεία υπόταση και σπανιότερα νεφρική ανεπάρκεια, μετά την χορήγηση αναστολέων MEA. Η εμφάνιση υπότασης μετά την αρχική δόση της LISINOPRIL δεν αποκλείει την χορήγηση του φαρμάκου σε προσεκτικά ελεγχόμενη δόση μετά την αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης.

Σε Δυσλειτουργία της Αριστερής Κοιλίας μετά από Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

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

Σαν πρώτη δόση χορηγούνται 5mg από το στόμα, ακολουθούμενα από 5mg μετά από 24 ώρες, 10mg μετά από 24 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 την διάρκεια των 3 πρώτων ημερών μετά το έμφραγμα, πρέπει να λαμβάνουν χαμηλότερη δόση: 2.5mg από το στόμα (βλ. "Προειδοποιήσεις"/"Προφυλάξεις").

Εάν εμφανιστεί υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη ή ίση με 100mmHg), μπορεί να χορηγηθεί ημερήσια δόση συντήρησης 5mg με προσωρινές μειώσεις σε 2.5mg, εάν απαιτείται. Εάν εμφανιστεί παρατεταμένη υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 90mmHg για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 1 ώρα), η LISINOPRIL θα πρέπει να διακοπεί.

Η χορήγηση LISINOPRIL θα πρέπει να συνεχιστεί για 6 εβδομάδες.

Ασθενείς που θα παρουσιάσουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, θα πρέπει να συνεχίσουν τη LISINOPRIL (βλέπε "Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης", "Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια").

Η LISINOPRIL μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς θεραπευόμενους με άλλες μετεμφραγματικές αγωγές όπως π.χ. θρομβολυτικά, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, β-αποκλειστές.

Η LISINOPRIL είναι συμβατή με ενδοφλεβίως ή διαδερμικώς χορηγούμενη νιτρογλυκερίνη.

Νεφρικές Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη

Η δόση έναρξης είναι 2,5mg LISINOPRIL μια φορά την ημέρα, ώστε να επιτευχθεί διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση μικρότερη από 75 mmHg σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και φυσιολογική αρτηριακή πίεση και διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση μικρότερη από 90 mmHg σε υπερτασικούς μη ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Το σύνηθες δοσολογικό εύρος είναι 10-20 mg ημερησίως.

Χρήση στους Ηλικιωμένους

Σε κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε καμιά αλλαγή σε σχέση με την ηλικία, όσο 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 στη "Δοσολογία σε Νεφρική ανεπάρκεια".

4.3 Αντενδείξεις

Η LISINOPRIL αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα ΜΕΑ, σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, που έχει συσχετισθεί με προηγούμενη χορήγηση αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, και σε ασθενείς με κληρονομικό, ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.

Η LISINOPRIL αντενδείκνυται κατά την κύηση και την περίοδο της γαλουχίας.

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Χρήση Συμπτωματική Υπόταση

Συμπτωματική υπόταση έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση. Σε υπερτασικούς ασθενείς που παίρνουν LISINOPRIL, είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί υπόταση, εάν ο ασθενής έχει μειωμένο όγκο υγρών, π.χ. μετά από προηγούμενη θεραπεία με διουρητικά, δίαιτα με περιορισμό άλατος, αιμοκάθαρση, διάρροια ή έμετο (βλέπε "Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων" και "Ανεπιθύμητες Ενέργειες").

Σε ασθενείς με συμφορητική 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 την χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, υπονατριάμια ή νεφρική δυσλειτουργία. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κάτω από πολύ στενή ιατρική παρακολούθηση, κατά προτίμηση σε νοσοκομείο, με μικρές δόσεις και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως, κάθε φορά που γίνεται προσαρμογή της δόσης. Εάν είναι δυνατό, η διουρητική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά.

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

Σημαντική πτώση της πίεσης μπορεί να παρατηρηθεί μετά την χορήγηση της πρώτης δόσης (υποτασικό φαινόμενο α' δόσης). 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 την χορήγηση της LISINOPRIL. Αυτό το αποτέλεσμα αναμένεται και συνήθως δεν είναι αιτία διακοπής της θεραπείας. Εάν η υπόταση γίνει συμπτωματική, μπορεί να είναι απαραίτητη η μείωση της δοσολογίας ή η διακοπή της LISINOPRIL.

Υπόταση σε Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

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

Νεφρική Δυσλειτουργία

Ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια, όταν ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση και προϋπάρχουσα αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση μονήρους νεφρού τεθούν σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ. Η αγωγή με διουρητικά μπορεί να είναι ένας πρόσθετος παράγοντας που συντελεί σ' αυτό. Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να παρουσιαστεί και με ήπιες μεταβολές της κρεατινίνης του πλάσματος, ακόμα και σε ασθενείς με μονόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Στους ασθενείς αυτούς, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει σε νοσοκομείο, κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης. Η αγωγή με διουρητικά πρέπει να διακόπτεται και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά την διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να αναμένονται σε ειδικά ευεπηρεάστα άτομα, λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Επομένως, οι αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι μπορεί να χρειαστούν μικρότερες ή λιγότερο συχνές δόσεις. Θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς αυτό θεωρείται απαραίτητο σε εκείνους με νεφρική ανεπάρκεια.

Νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σε σχέση με τους αναστολείς του ΜΕΑ, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Ορισμένοι ασθενείς, χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, αναπτύσσουν αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρίας και της κρεατινίνης του αίματος όταν χορηγείται ταυτόχρονα και ένα διουρητικό.

Η ελάττωση της δοσολογίας του αναστολέα του ΜΕΑ ή/και διακοπή του διουρητικού μπορεί να θεωρηθεί απαραίτητη. Συνιστάται να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

Σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με LISINOPRIL 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 την διάρκεια θεραπείας με LISINOPRIL (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 LISINOPRIL.

Ασθενείς σε Αιμοδιύλιση

Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση με μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας (πχ. AN 69) και συγχρόνως λαμβάνουν αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις, όπως οίδημα προσώπου, ερυθρότητα προσώπου, υπόταση και δύσπνοια μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της αιμοδιύλισης. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή, ώστε να χρησιμοποιείται διαφορετικός τύπος μεμβράνης διύλισης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικών.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού

LDL αφαίρεση (Λιπιδιοαφαίρεση)

Ασθενείς σε θεραπεία με α-MEA που υποβάλλονται σε Λιπιδιοαφαίρεση με θειική δεξτράνη

είναι δυνατόν να εμφανίσουν αναφυλακτικές αντιδράσεις όμοιες με αυτές που παρουσιάζουν οι ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση με φίλτρα υψηλής ροής. Συνιστάται η χρήση άλλης κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων για αυτούς τους ασθενείς

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Δεν συνιστάται η χορήγηση φαρμάκων που δρούν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό.

Υπερευαισθησία/Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα, έχει αναφερθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένου της LISINOPRIL, κυρίως κατά την πρώτη εβδομάδα της αγωγής.

Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να αναπτυχθεί σοβαρό αγγειακό οίδημα, μετά από μακροχρόνια αγωγή με έναν αναστολέα του MEA. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η LISINOPRIL 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 την απομάκρυνση του ασθενή. Σ' εκείνες τις περιπτώσεις που το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και στα χείλη, η κατάσταση υποχωρεί συνήθως χωρίς θεραπεία, αν και τα αντιισταμινικά έχουν αποβεί χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα που συσχετίζεται με οίδημα της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Οίδημα της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται επείγουσα θεραπευτική αγωγή, η οποία θα περιλαμβάνει, αλλά δεν θα περιορίζεται μόνο σε αυτή, διάλυμα επινεφρίνης υποδορίως 1:1000 (0,3ml έως 0,5ml) ή βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης 1mg/ml (σύμφωνα με τις οδηγίες αραίωσης) και με έλεγχο του ΗΚΓ και της αρτηριακής πίεσης. Ο ασθενής πρέπει να νοσηλευτεί σε νοσοκομείο, να παρακολουθείται τουλάχιστον 12 με 24 ώρες και να μην λάβει εξιτήριο πριν υποχωρήσουν πλήρως τα συμπτώματα.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, που δεν είχε σχετιστεί με θεραπεία με αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, ίσως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αγγειοοιδήματος κατά την διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (βλέπε επίσης

"Αντενδείξεις").

Φυλή

Η ανάπτυξη αγγειοιδήματος από αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης εμφανίζεται, σε μεγαλύτερο ποσοστό στους μαύρους ασθενείς απ' ό,τι στους ασθενείς που δεν είναι μαύροι.

Απευαισθητοποίηση

Ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, κατά την 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.

Βήχας

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

Ηλικιωμένοι

Μερικοί ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να ανταποκρίνονται καλύτερα σε κάποιον αναστολέα του ΜΕΑ απ' ό,τι οι νεότεροι ασθενείς. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλών δόσεων αρχικά και η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια που είναι σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, που μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ, μπορεί να παρουσιάσουν πολύ αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα. Η προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη, εξαρτάται δε, από την βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας και την οδό όπου μεταβολίζεται ο αναστολέας του ΜΕΑ.

Υπερκαλιαιμία

Κατά την διάρκεια της αγωγής με έναν αναστολέα του ΜΕΑ, μπορεί να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία, ειδικά αν υπάρχει νεφρική ή/και καρδιακή ανεπάρκεια. Τα συμπληρώματα καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά γενικά δεν συνιστώνται, διότι μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του πλάσματος. Εάν όμως η ταυτόχρονη χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων θεωρείται απαραίτητη, πρέπει να χρησιμοποιούνται με συχνή παρακολούθηση των τιμών του καλίου του ορού.

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυττάρωση

Ο κίνδυνος ουδετεροπενίας φαίνεται να συσχετίζεται με την δόση και το είδος του φαρμάκου και είναι ανεξάρτητος από την κλινική κατάσταση του ασθενή. Εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς με ανεπίπλεκτο υπέρταση, αλλά μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς με κάποιο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, όπως π.χ. συστηματικός

ερυθηματώδης λύκος, σκληροδερμία και σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Είναι αναστρέψιμη μετά την διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ.

Πρωτεϊνουρία

Μπορεί να παρουσιαστεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας ή όταν χορηγούνται σχετικά υψηλές δόσεις των αναστολέων του ΜΕΑ.

Χειρουργική Επέμβαση/Αναισθησία

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσουν υπόταση ή ακόμα και υποτασικό σοκ σε ασθενείς που υφίστανται σοβαρή χειρουργική επέμβαση, όπως επίσης και κατά την διάρκεια της αναισθησίας μέσω της ενίσχυσης άλλων υποτασικών δυναμικών παραγόντων.

Εάν εμφανισθεί υπόταση, η οποία θεωρηθεί ότι οφείλεται σ' αυτόν τον μηχανισμό και δεν είναι δυνατό να διακοπεί η χορήγηση του αναστολέα του ΜΕΑ, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για την διατήρηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος.

Αορτική στένωση/Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με απόφραξη της ροής εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.

Παιδιατρική Χρήση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της LISINOPRIL στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με Άλλα Φάρμακα και Άλλες Μορφές Αλληλεπίδρασης Μη συνιστώμενος συνδυασμός

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μετριάζουν την, προκαλούμενη από τα διουρητικά, απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμερένη ή αμιλορίδη, τα συμπληρώματα καλίου ή τα υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο, μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Προφυλάξεις κατά την χρήση

Διουρητικά

Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδιαίτερα όσοι είναι υποογκαιμικοί ή/και έχουν χαμηλές τιμές άλατος, μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά την έναρξη της θεραπείας με έναν αναστολέα του ΜΕΑ. Η πιθανότητα της υποτασικής δράσης μπορεί να ελαττωθεί με την διακοπή του διουρητικού, με την αύξηση του όγκου του αίματος ή της λήψης άλατος, πριν την λήψη του φαρμάκου, ή/και με την έναρξη της θεραπείας με χαμηλότερες δόσεις του αναστολέα του ΜΕΑ. Περαιτέρω αυξήσεις στην δοσολογία θα πρέπει να γίνονται με προσοχή.

Αντιδιαβητικά φάρμακα

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.

Λίθιο

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ με λίθιο, μπορεί να ελαττώσει την απέκκριση του λιθίου. Τα επίπεδα του λιθίου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Αναισθητικά φάρμακα

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να ενισχύσουν την υποτασική δράση ορισμένων αναισθητικών φαρμάκων.

Ναρκωτικά/Αντιψυχωτικά

Μπορεί να εμφανιστεί ορθοστατική υπόταση.

Αντιπερτασικοί παράγοντες

Αύξηση της υποτασικής δράσης των αναστολέων του ΜΕΑ.

Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη

Η ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του ΜΕΑ, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία.

Να λαμβάνεται υπ' όψιν

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους παράγοντα, μπορεί να μειώσει την αντιπερτασική δράση ενός αναστολέα του ΜΕΑ. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDS) και οι αναστολείς του ΜΕΑ ασκούν κάποια 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.

Αντιόξινα

Προκαλούν μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα των αναστολέων του ΜΕΑ.

Συμπαθητικομιμητικά

Μπορεί να ελαττώσουν τις αντιπερτασικές ιδιότητες των αναστολέων του ΜΕΑ. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, ώστε να επιβεβαιώνεται ότι επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Αλκοόλ

Επιτείνει την υποτασική δράση.

4.6 Κύηση και Γαλουχία

Χρήση κατά την Κύηση

Η χορήγηση της LISINOPRIL κατά την διάρκεια της κύησης αντενδείκνυται. Η ασθενής θα πρέπει να διακόπτει την LISINOPRIL αμέσως μόλις διαπιστωθεί ότι είναι έγκυος και θα πρέπει να ενημερώνεται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, μπορεί να προκαλέσουν εμβρυϊκή και νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα, όταν χορηγούνται σε έγκυες γυναίκες.

Η χορήγηση των αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης κατά την διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης, έχει συσχετισθεί με εμβρυϊκές και νεογνικές βλάβες, που περιλαμβάνουν υπόταση, νεφρική ανεπάρκεια,

υπερκαλιαμία και/ή δυσμορφίες του προσώπου, υποπλασία του κρανίου και θάνατο. Έχει αναφερθεί ολιγοϋδράμιο της μητέρας, που πιθανώς αντιπροσωπεύει την μειωμένη νεφρική λειτουργία στο έμβρυο και μπορεί να οδηγήσει σε σύγκαμψη άκρων, κρανιοπροσωπικές παραμορφώσεις, υποπλασία πνεύμονος και καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης.

Έχουν επίσης αναφερθεί πρόωρος τοκετός, ανοικτός αρτηριακός πόρος και θάνατος εμβρύων, αλλά δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί αν σχετίζονται με την αναστολή του ΜΕΑ ή την υποκείμενη νόσο της μητέρας. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο δεν είναι γνωστό αν προκαλούνται όταν η έκθεση στον αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης περιορίζεται μόνο στο πρώτο τρίμηνο.

Τα παιδιά που οι μητέρες τους έχουν πάρει LISINOPRIL, θα πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένα για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαμία. Η ολιγουρία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με διατήρηση της πίεσης του αίματος και νεφρική διήθηση.

Η LISINOPRIL, η οποία διαπερνά τον πλακούντα, απομακρύνεται από το κυκλοφορικό σύστημα του νεογέννητου με περιτοναϊκή διάλυση, με κάποιο κλινικό όφελος, και θεωρητικά μπορεί να απομακρυνθεί με αφαιμαξομετάγγιση.

Χρήση κατά την Γαλουχία

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να απεκκριθούν με το μητρικό γάλα και η επίδρασή τους στο βρέφος που θηλάζει δεν έχει προσδιοριστεί. Συνιστάται, οι μητέρες σε γαλουχία να μην θηλάζουν ενώ λαμβάνουν LISINOPRIL.

4.7 Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης και Χειρισμού Μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση αυτού του φαρμάκου στην ικανότητα για οδήγηση. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν, ότι κατά την οδήγηση οχημάτων ή τον χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζαλάδα ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί αναφορικά με την θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ:

Καρδιαγγειακό Σύστημα: Βαριά υπόταση έχει εμφανιστεί μετά την έναρξη ή την αύξηση της δόσεως κατά την θεραπεία. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ορισμένες ομάδες κινδύνου (βλέπε "Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά την Χρήση"). Μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα, όπως ζαλάδα, αίσθημα κόπωσης, διαταραχή της όρασης, σπάνια με διαταραχές της συνείδησης (συγκοπτική κρίση).

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ταχυκαρδίας, αισθήματος παλμών, αρρυθμίας, στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου, παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και εγκεφαλικών αιμορραγιών για τους αναστολείς του ΜΕΑ. Τα ανωτέρω έχουν σχέση με την υπόταση.

Νεφρικό Σύστημα: Μπορεί να παρουσιαστεί νεφρική ανεπάρκεια ή να ενισχυθεί. Έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε "Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά την Χρήση").

Αναπνευστικό Σύστημα: Έχει τεκμηριωθεί ότι οι αναστολείς του ΜΕΑ προκαλούν βήχα σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Έχουν αναφερθεί σπάνια δύσπνοια, παραρρινοκολπίτιδα, βρογχίτιδα και βρογχόσπασμος. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αγγειοοίδημα, που περιλαμβάνει τους ανώτερους αεραγωγούς, έχει προκαλέσει θανατηφόρο απόφραξη.

Γαστρεντερικό Σύστημα: Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστούν ναυτία, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα και ξηροστομία. Έχουν

περιγραφεί, σε σχέση με την θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, μεμονωμένες περιπτώσεις χολοστατικού ικτέρου, ηπατίτιδας, παγκρεατίτιδας και ειλεού.

Δέρμα, Αγγεία: Περιστασιακά μπορεί να συμβούν αλλεργικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Steven-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, εξανθηματική ψωρίαση, αλωπεκία. Αυτά μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό, μυαλγία, αρθραλγία, ηωσινοφιλία και/ή αυξημένους τίτλους ANA (αντιπυρηνικών αντισωμάτων). Οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν συσχετισθεί με την έναρξη αγγειοοιδήματος, σε ένα μικρό υποσύνολο ασθενών, το οποίο περιλαμβάνει το πρόσωπο και τους ιστούς του οροφάρυγγα.

Νευρικό Σύστημα: Περιστασιακά, πονοκέφαλοι, ζαλάδες, αίσθημα κόπωσης, σπάνια, κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου, παραισθησίες, ανικανότητα, διαταραχές της ισορροπίας, σύγχυση, εμβοές, θόλωση της όρασης και διαταραχές της γεύσης.

Φαρμακολογικές/Εργαστηριακές παράμετροι: Μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του πλάσματος, που είναι αναστρέψιμες μετά την διακοπή του φαρμάκου, ειδικά σε παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας, σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας και νεφραγγειακής υπέρτασης.

Έχουν αναφερθεί σε λίγους ασθενείς μειώσεις των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη και του αριθμού των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων και, σε μεμονωμένες περιπτώσεις,

ακοκκιοκυττάρωση ή πανκυτταροπενία, καθώς και αύξηση των ενζύμων του ήπατος και της χολερυθρίνης του ορού.

Σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια της G-6-PDH, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας.

Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υψηλές δόσεις LISINAPRIL μπορεί να προδιαθέσουν για συμπτώματα σχετιζόμενα με την υπόταση (ζάλη, συγκοπτική κρίση) και για βιοχημικές αλλαγές που σχετίζονται με νεφρική ανεπάρκεια (υπερκαλιαιμία και αύξηση της κρεατινίνης του ορού) όπως αναμένεται με την θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας είναι βαριά υπόταση, καταπληξία, λήθαργος, βραδυκαρδία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια.

Μετά την λήψη υπερβολικής δόσης, οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση, κατά προτίμηση σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από την φύση και την βαρύτητα των συμπτωμάτων. Εάν η λήψη είναι πρόσφατη, πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα για την αποφυγή της απορρόφησης, όπως πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών και θεικού νατρίου, μέσα σε 30 λεπτά από την λήψη, και να επιταχύνεται η απέκκρισή της. Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας και να γίνεται αμέσως ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού, προς αποκατάσταση του άλατος και των υγρών. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αγωγής με αγγειοτασίνη II. Η βραδυκαρδία ή οι εκτεταμένες αγγειακές αντιδράσεις, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση ατροπίνης. Η χρήση βηματοδότη θα πρέπει να εξετάζεται. Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση. Η χρήση μεμβρανών υψηλής ροής πολυακρυλονιτριλίου, πρέπει να αποφεύγεται.

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: (01) 7793777.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC:C09AA03

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Η LISINOPRIL είναι αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ).

Οι ευεργετικές επιδράσεις των αναστολέων του ΜΕΑ στην υπέρταση και την καρδιακή ανεπάρκεια, φαίνεται να είναι αποτέλεσμα κυρίως της καταστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης στο πλάσμα. Η ρενίνη είναι ένα ενδογενές ένζυμο που συντίθεται στους νεφρούς και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία, όπου μετατρέπει το αγγειοτασινογόνο σε αγγειοτασίνη Ι, ένα σχετικά αδρανές δεκαπεπτίδιο. Η αγγειοτασίνη Ι μετατρέπεται στην συνέχεια από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, μια πεπτιδυλοδιπεπτιδάση, σε αγγειοτασίνη ΙΙ. Η αγγειοτασίνη ΙΙ είναι ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό, υπεύθυνο για την αρτηριακή αγγειοσυστολή και την αυξημένη αρτηριακή πίεση, όπως επίσης και για την διέγερση των επινεφριδίων για έκκριση αλδοστερόνης.

Η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων της αγγειοτασίνης ΙΙ στο πλάσμα, που συνεπάγεται μείωση της αγγειοσυσπαστικής δράσης και ελάττωση έκκρισης της αλδοστερόνης. Αν και η τελευταία μείωση είναι μικρή, μπορεί να παρατηρηθούν μικρές αυξήσεις της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό, ταυτόχρονα με απώλεια νατρίου και υγρών.

Η διακοπή του φαινομένου της αρνητικής παλίνδρομης τροφοδότησης (negative feedback) της αγγειοτασίνης ΙΙ στην έκκριση της ρενίνης, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δράσης της ρενίνης στο πλάσμα.

Μία άλλη λειτουργία του μετατρεπτικού ενζύμου, είναι να αποικοδομεί το ισχυρά αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο της κινίνης, τη βραδυκινίνη, σε ανενεργούς μεταβολίτες. Άρα, η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δράσης του κυκλοφορούντος τοπικού συστήματος καλικρεΐνης-κινίνης, το οποίο συμβάλλει σε περιφερική αγγειοδιαστολή, ενεργοποιώντας το σύστημα των προσταγλανδινών.

Είναι δυνατό ο μηχανισμός αυτός να εμπλέκεται στην υποτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ και να είναι υπεύθυνος για ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η χορήγηση των αναστολέων του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέση, στον ίδιο περίπου βαθμό, χωρίς αντισταθμιστική αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Οι περιφερικές αρτηριακές αντιστάσεις μειώνονται, χωρίς καμιά μεταβολή ή αύξηση της καρδιακής παροχής. Υπάρχει μία αύξηση στην νεφρική ροή αίματος και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης παραμένει συνήθως αμετάβλητος.

Η επίτευξη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στα ιδανικά επίπεδα, μπορεί να απαιτήσει μερικές εβδομάδες θεραπείας σε ορισμένους ασθενείς. Οι αντιυπερτασικές ιδιότητες διατηρούνται κατά την μακροχρόνια θεραπεία. Η απότομη διακοπή της θεραπείας δεν έχει συσχετισθεί με ταχεία αύξηση της πίεσης του αίματος.

Στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μελετήθηκε η επίδραση της LISINOPRIL στην θνησιμότητα και νοσηρότητα, συγκρίνοντας μια 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 LISINOPRIL προκάλεσε μείωση κατά 12% του κινδύνου θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και ενδονοσοκομειακής νοσηλείας από όλες τις αιτίες ως συνδυασμένο τελικό στόχο ($p=0.002$) και μείωση κατά 8% του κινδύνου θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και ενδονοσοκομειακής νοσηλείας για καρδιαγγειακά προβλήματα ($p=0.036$), σε σύγκριση με 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 LISINOPRIL σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν χαμηλή δόση. Τα πλεονεκτήματα όσον αφορά στα συμπτώματα ήταν παρόμοια στους ασθενείς με υψηλές και χαμηλές δόσεις LISINOPRIL.

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

Είναι γνωστό ότι το Μετατρεπτικό Ενζυμο της Αγγειοτασίνης είναι παρόν στο ενδοθήλιο και η αυξημένη δράση αυτού του ενζύμου στους διαβητικούς ασθενείς, που έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό αγγειοτασίνης II και την αποικοδόμηση βραδυκινίνης, αυξάνει την βλάβη που προκαλείται στο ενδοθήλιο από την υπεργλυκαιμία.

Οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένης της LISINOPRIL, αναστέλλουν τον σχηματισμό της αγγειοτασίνης II και την αποικοδόμηση της βραδυκινίνης και, ως εκ τούτου, βελτιώνουν την δυσλειτουργία που προκαλείται στο ενδοθήλιο.

Η δράση της LISINOPRIL στον ρυθμό απέκκρισης της λευκωματίνης από τα ούρα σε διαβητικούς ασθενείς, επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης της αρτηριακής πίεσης και μέσω ενός άμεσου μηχανισμού δράσης στους νεφρικούς ιστούς.

Η θεραπεία με LISINOPRIL δεν σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε διαβητικούς ασθενείς και δεν επηρεάζει τον γλυκαιμικό έλεγχο, όπως έδειξε η έλλειψη στατιστικά σημαντικών επιδράσεων στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Μετά την χορήγηση LISINOPRIL 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. Μετά από πολλαπλές δόσεις, η LISINOPRIL έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12.6 ώρες.

Οι φθίνουσες συγκεντρώσεις στον ορό, παρουσιάζουν παρατεταμένη τελική φάση που δεν συμβάλλει στην συσσώρευση του φαρμάκου. Αυτή η τελική φάση πιθανώς αντιπροσωπεύει κορέσιμη σύνδεση με το MEA και δεν είναι ανάλογη της δόσης. Η LISINOPRIL δεν φαίνεται να συνδέεται με άλλες πρωτεΐνες του ορού.

Η ελαττωμένη νεφρική λειτουργία μειώνει την αποβολή της LISINOPRIL, η οποία απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Η μείωση αυτή όμως, γίνεται κλινικά σημαντική μόνο όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι μικρότερος από 30ml/min.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα στο αίμα και μεγαλύτερες

τιμές για την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος/χρόνου, από ότι οι νεότεροι ασθενείς.

Η LISINOPRIL μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση.

Με βάση την ανάκτηση από τα ούρα, ο μέσος βαθμός απορρόφησης της LISINOPRIL είναι περίπου 25%, με διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών (6-60%), σε όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν (5-80mg).

Η LISINOPRIL δεν μεταβολίζεται και το φάρμακο που απορροφήθηκε αποβάλλεται αναλλοίωτο εξ' ολοκλήρου στα ούρα. Η απορρόφηση της LISINOPRIL δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Μελέτες με αρουραίους δείχνουν ότι η LISINOPRIL διαπερνά σε μικρό βαθμό τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

5.3 Προκλινικά Στοιχεία για την Ασφάλεια

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η LISINOPRIL περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε μικρό βαθμό. Χορήγηση πολλαπλών δόσεων LISINOPRIL σε αρουραίους, δεν οδηγεί σε συσσώρευση στους ιστούς. Σε θηλάζοντες αρουραίους, το γάλα εμφανίζει ραδιενέργεια μετά την χορήγηση LISINOPRIL επισημασμένης με 14°C. Σε σπινθηρογράφημα ολοκλήρου του σώματος, ραδιενέργεια βρέθηκε στον πλακούντα μετά την χορήγηση ραδιοεπισημασμένου φαρμάκου σε εγκύους αρουραίους, αλλά δεν βρέθηκε καθόλου στα έμβρυα. Σε μελέτες που έγιναν σε εγκύους αρουραίους, ποντίκια και κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις με την LISINOPRIL. Μετρούμενες σε mg/kg, οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μέχρι 625 φορές (στα ποντίκια), 188 φορές (στους αρουραίους) και 0,6 φορές (στα κουνέλια) η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος Εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Καμμία γνωστή.

6.3 Χρόνος Ζωής

6.4 Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

6.5 Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο λήμμα 4.2. .

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

