

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC) NORMOLOSE

(ΚΑΠΤΟΠΡΙΛΗ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NORMOLOSE 50 MG Δισκία
NORMOLOSE 100 MG Δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 50 ή 100 mg καπτοπρίλη
Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση : το NORMOLOSE ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης.

Καρδιακή ανεπάρκεια : το NORMOLOSE ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, με μείωση της συστολικής κοιλιακής λειτουργίας, μαζί με διουρητικά, και σε περιπτώσεις που αυτό είναι ενδεδειγμένο, με δακτυλίτιδα και βήτα-αποκλειστές.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου :

-βραχυχρόνια αγωγή (διάρκειας 4 εβδομάδων) το NORMOLOSE ενδείκνυται για κάθε ασθενή, του οποίου η κλινική κατάσταση είναι σταθερή εντός των πρώτων 24 ωρών μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου.

-μακροχρόνια προφύλαξη της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας: το NORMOLOSE ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η κλινική κατάσταση είναι σταθερή με ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης $\leq 40\%$).

Νεφροπάθεια σακχαρώδους διαβήτη τύπου I: το NORMOLOSE ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της μακροπρωτεϊνουρικής διαβητικής νεφροπάθειας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου I.

(βλέπε παράγραφο 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τη κλινική εικόνα του ασθενή (βλέπε 4.4) και την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης. Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση είναι 150mg.

Το NORMOLOSE μπορεί να χορηγείται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τα γεύματα.

Υπέρταση: η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 25-50 mg ημερησίως χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά, με μεσοδιαστήματα τουλάχιστον 2 εβδομάδων, μέχρι 100-150 mg ημερησίως χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις, ανάλογα με τις ανάγκες επίτευξης της ζητούμενης αρτηριακής πίεσης. Η καπτοπρίλη μπορεί να χρησιμοποιείται μόνη της ή μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, ειδικότερα θειαζιδικά διουρητικά. Ένα δοσολογικό σχήμα μία φορά την ημέρα μπορεί να είναι κατάλληλο όταν προστίθεται ένα συνοδό αντιυπερτασικό φάρμακο, όπως θειαζιδικά διουρητικά.

Σε ασθενείς με ισχυρά ενεργό σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ελαττωμένος όγκος αίματος, νεφραγγειακή υπέρταση, ανεπαρκής καρδιακή αντιρρόπηση) είναι προτιμητέα η έναρξη της αγωγής με μια απλή δόση των 6,25 mg ή 12,5 mg.

Η έναρξη της θεραπείας αυτής πρέπει κατά προτίμηση να λαμβάνει χώρα υπό στενή ιατρική

επίβλεψη. Οι δόσεις αυτές θα χορηγηθούν στη συνέχεια με ένα ρυθμό δύο δόσεων ημερησίως. Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σταδιακά μέχρι τα 50 mg ημερησίως χορηγούμενα σε μία ή δύο δόσεις και, αν είναι απαραίτητο, στα 100 mg ημερησίως χορηγούμενα σε μία ή δύο δόσεις.

Καρδιακή ανεπάρκεια : η αγωγή με την καπτοπρίλη για καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να ξεκινά υπό στενή ιατρική επίβλεψη. Η συνήθης δοσολογία έναρξης είναι 6,25 mg – 12,5 mg δύο ή τρεις φορές ημερησίως. Η τιτλοποίηση στη δόση συντήρησης (75-150 mg ημερησίως) θα πρέπει να γίνεται με βάση την ανταπόκριση του ασθενή, την κλινική κατάσταση και την ανεκτικότητα, με μέγιστο όριο 150 mg ημερησίως σε διαιρεμένες δόσεις. Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, με μεσοδιαστήματα τουλάχιστον 2 εβδομάδων για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης του ασθενούς.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου:

- *Βραχυχρόνια αγωγή:* η αγωγή με καπτοπρίλη θα πρέπει να ξεκινά στο νοσοκομείο όσο το δυνατόν πιο γρήγορα μετά την εμφάνιση των σημείων ή/και των συμπτωμάτων σε ασθενείς με σταθερές αιμοδυναμικές παραμέτρους. Πρέπει να χορηγείται αρχικά μία δόση δοκιμής των 6,25 mg η οποία ακολουθείται από μία δόση των 12,5 mg 2 ώρες μετά και από μία δόση των 25 mg 12 ώρες αργότερα. Από την επόμενη ημέρα, η καπτοπρίλη θα πρέπει να χορηγείται με δόση 100 mg ημερησίως, σε δύο ημερήσιες χορηγήσεις για 4 εβδομάδες, αν αυτό δικαιολογείται από την απουσία ανεπιθύμητων αιμοδυναμικών αντιδράσεων. Στο τέλος της αγωγής διάρκειας 4 εβδομάδων, πρέπει να επανεκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενή, πριν τη λήψη απόφασης σχετικά με την αγωγή που θα ακολουθηθεί στο μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου στάδιο.

- *χρόνια αγωγή :* εάν η αγωγή με την καπτοπρίλη δεν ξεκινήσει εντός των πρώτων 24 ωρών του πρώτου σταδίου του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, προτείνεται αν ξεκινήσει μεταξύ της 3^{ης} και της 16^{ης} ημέρας μετά το έμφραγμα, όταν θα έχουν επιτευχθεί οι αναγκαίες θεραπευτικές καταστάσεις (σταθερές αιμοδυναμικές παράμετροι και αντιμετώπιση της πιθανής υπολειπόμενης ισχαιμίας). Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει στο νοσοκομείο υπό αυστηρή παρακολούθηση (ιδιαίτερα της αρτηριακής πίεσης) μέχρι τη δόση των 75 mg. Η αρχική δόση πρέπει να είναι χαμηλή (βλέπε 4.4), ειδικά σε περίπτωση που ο ασθενής έχει φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της αγωγής. Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει με μία δόση 6,25 mg, ακολουθούμενη από 12,5 mg 3 φορές ημερησίως για 2 ημέρες και στη συνέχεια 25 mg 3 φορές ημερησίως, αν αυτό δικαιολογείται από την απουσία ανεπιθύμητων αιμοδυναμικών αντιδράσεων. Η συνιστώμενη δοσολογία για αποτελεσματική καρδιοπροστασία κατά τη μακροχρόνια αγωγή είναι 75 ως 150 mg ημερησίως χορηγούμενα σε 2 ή 3 δόσεις. Σε περιπτώσεις συμπτωματικής υπότασης, όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια, το δοσολογικό σχήμα των διουρητικών ή / και των άλλων συνοδών αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων μπορεί να μειωθεί, ώστε να επιτευχθεί η δόση σταθερής κατάστασης της καπτοπρίλης. Σε περιπτώσεις που αυτό είναι απαραίτητο, η δόση της καπτοπρίλης πρέπει να αναπροσαρμόζεται σύμφωνα με τις κλινικές αντιδράσεις του ασθενή. Η καπτοπρίλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές αγωγές στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπως είναι οι θρομβλυτικοί παράγοντες, οι βήτα-αποκλειστές και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Νεφροπάθεια σακχαρώδους διαβήτη τύπου I. σε ασθενείς με νεφροπάθεια σακχαρώδους διαβήτη τύπου I, η συνιστώμενη ημερήσια δόση της καπτοπρίλης είναι 75-100 mg σε διαιρεμένες δόσεις. Αν είναι επιθυμητή η περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης, μπορούν να συγχορηγηθούν επιπρόσθετα αντιπερτασικοί παράγοντες.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας : επειδή η καπτοπρίλη αποβάλλεται κυρίως δια μέσου των νεφρών, η δοσολογία θα πρέπει να ελαττώνεται ή τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων να αυξάνονται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Όταν συγχορηγείται συνοδός αγωγή με διουρητικά, προτιμάται η χορήγηση ενός διουρητικού της αγκύλης (π.χ. φουροσεμίδη), παρά ενός θειαζιδικού τύπου διουρητικού, σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, συστήνονται τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα, για την αποφυγή συσσώρευσης της καπτοπρίλης.

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1,73 m ²)	Ημερήσια δόση έναρξης (mg)	Μέγιστη ημερήσια δόση (mg)
> 40	25 – 50	150
21 – 40	25	100
10 – 20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Ηλικιωμένοι ασθενείς : όπως συμβαίνει και με τα άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο να αρχίζει η αγωγή με μία χαμηλότερη δόση έναρξης (6,25mg δύο φορές ημερησίως) σε ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία ή δυσλειτουργία άλλων οργάνων (βλέπε ανωτέρω και παράγραφο 4.4).

Η δοσολογία πρέπει να τιτλοποιείται ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης στην αγωγή και να διατηρείται στα χαμηλότερα δυνατά επίπεδα που απαιτούνται για τον επαρκή έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.

Παιδιά και έφηβοι : η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της καπτοπρίλης δεν έχουν αξιολογηθεί πλήρως. Η χορήγηση της καπτοπρίλης σε παιδιά και εφήβους θα πρέπει να ξεκινά από στενή ιατρική επίβλεψη. Η αρχική δόση της καπτοπρίλης είναι περίπου 0,3 mg/kg σωματικού βάρους.

Σε ασθενείς για τους οποίους απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις (παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία, πρόωρα βρέφη, νεογέννητα και βρέφη, των οποίων η νεφρική τους λειτουργία δεν είναι ίδια με αυτή των μεγαλύτερων παιδιών και των ενηλίκων) η δόση έναρξης πρέπει να είναι μόνο 0,15 mg καπτοπρίλης/kg σωματικού βάρους. Γενικά, η καπτοπρίλη χορηγείται σε παιδιά 3 φορές ημερησίως, όμως η δόση και τα μεταξύ των δόσεων διαστήματα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με την ανταπόκριση του ασθενή.

4.3 Αντενδείξεις

1. Ιστορικό υπερευαισθησίας στην καπτοπρίλη, σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του φαρμάκου ή σε άλλο αναστολέα ΜΕΑ.
2. Ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος που συνδέεται με προηγούμενη αγωγή με αναστολέα ΜΕΑ.
3. Κληρονομικό / ιδιοπαθές αγγειονευρωτικό οίδημα
4. Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλέπε 4.6)
5. Γαλουχία (βλέπε 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπόταση: σπάνια παρατηρείται υπόταση σε μη επιλεγμένους υπερτασικούς ασθενείς. Συμπτωματική υπόταση είναι περισσότερο πιθανό να εμφανισθεί σε υπερτασικούς ασθενείς που έχουν υποστεί μείωση όγκου ή / και νατρίου λόγω εντατικής αγωγής με διουρητικά, απαγόρευσης της χρήσης άλατος στη διατροφή τους, διάρροιας, έμετου ή αιμοκάθαρσης. Η μείωση όγκου ή / και νατρίου πρέπει να διορθωθεί πριν τη χορήγηση, ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενώ πρέπει να εξετάζεται η έναρξη της αγωγής με χαμηλότερη δόση.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο υπότασης και συνιστάται η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με αναστολέα ΜΕΑ με χαμηλότερη αρχική δόση. Πρέπει να δίνεται προσοχή κάθε φορά που αυξάνεται η δόση της καπτοπρίλης ή του διουρητικού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Όπως συμβαίνει και με όλους τους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιαγγειακή ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου. Εάν παρουσιασθεί

υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση. Μπορεί να απαιτηθεί αποκατάσταση του όγκου με ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού.

Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση με αναστολέα ΜΕΑ ασθενών με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών ή στένωση της αρτηρίας του μόνου λειτουργούντος νεφρού. Απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να συμβεί με ελαφρές μόνο μεταβολές της κρεατινίνης ορού. Στους ασθενείς αυτούς, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά υπό στενή ιατρική επίβλεψη με χαμηλές δόσεις, προσεκτική τιτλοποίηση και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας : σε περιπτώσεις έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 40 ml /min), η αρχική δόση της καπτοπρίλης πρέπει να αναπροσαρμοστεί σύμφωνα με την τιμή της κάθαρσης κρεατινίνης του ασθενή (βλέπε 4.2), και στη συνέχεια ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενή στην αγωγή. Η συστηματική παρακολούθηση των τιμών του καλίου και της κρεατινίνης αποτελούν μέρος της συνήθους ιατρικής πρακτικής έναντι των ασθενών αυτών.

Αγγειοοίδημα : αγγειοοίδημα των άκρων, του προσώπου, των χειλέων, των βλενογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας, ή του λάρυγγα μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής. Όμως, σε σπάνιες περιπτώσεις, σοβαρό αγγειοοίδημα μπορεί να αναπτυχθεί μετά από μακροχρόνια χορήγηση ενός αναστολέα ΜΕΑ. Στις περιπτώσεις αυτές, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα.

Το αγγειοοίδημα της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα μπορεί να είναι μοιραίο. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να ξεκινήσει επείγουσα αγωγή. Ο ασθενής θα πρέπει να νοσηλευτεί και να παρακολουθείται για τουλάχιστον 12 ως 24 ώρες και να μην εξέλθει του νοσοκομείου μέχρι την πλήρη λύση των συμπτωμάτων.

Βήχας : ο βήχας έχει αναφερθεί με τη χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και σταματά μετά την διακοπή της αγωγής.

Ηπατική ανεπάρκεια : οι αναστολείς ΜΕΑ έχουν συνδεθεί σπάνια με ένα σύνδρομο που ξεκινά με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κερανοβόλο ηπατική νέκρωση και (ορισμένες φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός του συνδρόμου αυτού δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ, οι οποίοι αναπτύσσουν ίκτερο ή εμφανίζουν αξιοσημείωτες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, πρέπει να διακόπτουν την αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ και να λαμβάνουν την αντίστοιχη ιατρική μέριμνα.

Υπερκαλιαιμία : αυξήσεις του καλίου ορού έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης και της καπτοπρίλης. Στους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνονται αυτοί με νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, ή εκείνοι που λαμβάνουν συνοδό αγωγή με διουρητικά που κατακρατούν κάλιο, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή εκείνοι οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που συνδέονται με αυξήσεις του καλίου ορού (π.χ. ηπαρίνη). Αν ταυτόχρονη χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων θεωρείται κατάλληλη, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των τιμών του καλίου ορού.

Λίθιο : ο συνδυασμός λιθίου και καπτοπρίλης δεν συνιστάται (βλέπε 4.5).

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας / Αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια: οι αναστολείς ΜΕΑ θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με σημαντική στένωση των βαλβίδων της αριστερής κοιλίας και του χώρου εξόδου αυτής και να αποφεύγονται σε περιπτώσεις καρδιογενούς σοκ και αιμοδυναμικώς σημαντικής απόφραξης.

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυτταραιμία: ουδετεροπενία/ ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτταροπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης και της καπτοπρίλης. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή δίχως άλλους παράγοντες που δύνανται να δημιουργήσουν επιπλοκές, σπάνια συμβαίνει ουδετεροπενία. Η καπτοπρίλη θα πρέπει να χορηγείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαΐναμιδη, ή

κάποιο συνδυασμό των παραγόντων αυτών, ιδιαίτερα επί προϋπάρχουσας νεφρικής δυσλειτουργίας. Ορισμένοι από τους ασθενείς αυτούς ανέπτυξαν σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίες δεν ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση εντατικής αντιβιοτικής αγωγής.

Σε περίπτωση χορήγησης της καπτοπρίλης στους ασθενείς αυτούς, συνιστάται η διενέργεια μέτρησης του αριθμού και του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος πριν την έναρξη της αγωγής, ανά 2 εβδομάδες κατά τους πρώτους 3 μήνες της αγωγής με καπτοπρίλη και στη συνέχεια περιοδικά. Κατά τη διάρκεια της αγωγής, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να αναφέρουν οποιοδήποτε σημείο λοίμωξης παρατηρήσουν (π.χ. πονόλαιμο, πυρετό), και στη συνέχεια να διενεργηθεί μέτρηση του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων. Η καπτοπρίλη και οι άλλες συνοδές αγωγές (βλέπε 4.5) πρέπει να διακόπτονται σε περίπτωση ανίχνευσης ή υποψίας ουδετεροπενίας (αριθμός ουδετερόφιλων μικρότερος από 1000/mm³).

Στους περισσότερους ασθενείς ο αριθμός των ουδετερόφιλων επανέρχεται γρήγορα στις φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της αγωγής με την καπτοπρίλη.

Πρωτεϊνουρία : πρωτεϊνουρία μπορεί να συμβεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπάρχουσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή με σχετικά υψηλές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ.

Σε ποσοστό περίπου 0,7% των ασθενών που λαμβάνουν καπτοπρίλη, έχει παρατηρηθεί ποσότητα ολικών πρωτεϊνών ούρων μεγαλύτερη από 1 g ανά ημέρα. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν ενδείξεις πρότερης νεφρικής νόσου ή είχαν λάβει σχετικά υψηλές δόσεις καπτοπρίλης (άνω των 150mg /ημέρα) ή και τα δύο Νεφρωσικό σύνδρομο συνέβη περίπου στο ένα πέμπτο των πρωτεϊνουρικών ασθενών. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία υποχώρησε ή εξαφανίστηκε μέσα σε 6 μήνες, ανεξάρτητα από τη συνέχιση ή όχι της αγωγής με καπτοπρίλη. Σπάνια σημειώθηκε μεταβολή των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας, όπως η BUN και η κρεατινίνη, σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία.

Ασθενείς με προηγούμενη νεφρική νόσο πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση των πρωτεϊνών στα ούρα (στα πρώτα πρωινά ούρα) πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια περιοδικά.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση : σπάνια έχουν αναφερθεί παρατεταμένες, απειλητικές για τη ζωή, αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ και υποβάλλονται σε αγωγή απευαισθητοποίησης με ιό υμενόπτερον. Στους ίδιους ασθενείς, οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν με την προσωρινή διακοπή του αναστολέα - ΜΕΑ, απανεμφανίστηκαν όμως επί ακούσιας επαναπροκλήσης. Ως εκ τούτου, πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ, οι οποίοι υποβάλλονται σε διαδικασίες απευαισθητοποίησης.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αιμοκάθαρση υψηλής ροής/έκθεση σε αφαίρεση λιποπρωτεΐνης με μεμβράνη : έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με υψηλής ροής μεμβράνες διήθησης ή που υφίστανται αφαίρεση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης με απορρόφηση με θειική δεξτράνη. Στους ασθενείς αυτούς, πρέπει να χρησιμοποιείται ένας διαφορετικός τύπος αιμοκάθαρσης ή αν χορηγείται διαφορετική κατηγορία φαρμάκων.

Χειρουργική/Αναισθησία: μπορεί να εμφανισθεί υπόταση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή κατά την αγωγή με αναισθητικούς παράγοντες, για τους οποίους είναι γνωστό ότι ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση. Σε περίπτωση υπότασης, αυτό μπορεί να διορθωθεί με διαστολή του όγκου.

Διαβητικοί ασθενείς: τα επίπεδα γλυκόζης πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε διαβητικούς ασθενείς που έχουν αντιμετωπιστεί προηγουμένως με ένα από του στόματος αντιδιαβητικό φάρμακο ή με ινσουλίνη, κυρίως κατά το πρώτο μήνα της θεραπευτικής αγωγής με έναν αναστολέα ΜΕΑ.

Λακτόζη: το NORMULOSE περιέχει λακτόζη, ως εκ τούτου δε θα πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις συγγενούς γαλακτοζαιμίας, δυσανπορρόφησης της γλυκόζης και της γαλακτόζης ή επί παρουσίας συνδρόμων ανεπάρκειας της λακτάσης (σπάνιες μεταβολικές νόσοι).

Εθνικές διαφορές: όπως και με τους άλλους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η καπτοπρίλη προφανώς είναι λιγότερο αποτελεσματική στο να μειώνει την

αρτηριακή πίεση στους μαύρους ασθενείς από ότι στους μη μαύρους, πιθανόν επειδή στους μαύρους υπερτασικούς ασθενείς υπάρχουν υψηλά ποσοστά χαμηλής ρενίνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καλιοπροστατευτικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου : οι αναστολείς ΜΕΑ μετριάζουν την αποβολή του καλίου μέσω των ούρων. Τα καλιοπροστατευτικά διουρητικά (όπως σπιρονολακτόνη, τριαμετένη, ή αμιλορίδη), τα συμπληρώματα καλίου, ή τα υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες τιμές καλίου ορού. Εάν ενδείκνυται ταυτόχρονη χρήση λόγω εμφανούς υποκαλιαιμίας θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλέπε 4.4).

Διουρητικά (θειαζιδικά διουρητικά ή διουρητικά αγκύλης): προηγούμενη αγωγή με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση όγκου και σε κίνδυνο υπότασης, κατά την έναρξη της θεραπείας με καπτοπρίλη (βλέπε 4.4). Οι υποτασικές δράσεις μπορεί να ελαττωθούν με διακοπή του διουρητικού, με αύξηση του όγκου ή της πρόσληψης άλατος ή με έναρξη της θεραπείας με μία χαμηλή δόση καπτοπρίλης. Ωστόσο, δεν έχουν εμφανισθεί κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις σε ειδικές μελέτες με υδροχλωροθειαζιδη ή φουροσεμίδη.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες: η καπτοπρίλη έχει συγχορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους συνήθως χορηγούμενους αντιυπερτασικούς παράγοντες (π.χ. βήτα-αποκλειστές και μακράς δράσης αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου). Η ταυτόχρονη χορήγηση των παραγόντων αυτών μπορεί να αυξήσει την υποτασική δράση της καπτοπρίλης.

Η αγωγή με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρώδη, ή άλλα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Αγωγές οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου: η καπτοπρίλη μπορεί να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (σε καρδιολογικές δόσεις), θρομβολυτικά, βήτα – αποκλειστές και / ή νιτρώδη σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Λίθιο : αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου ορού και τοξικότητα έχει αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου και αναστολέων ΜΕΑ. Η ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικού τύπου διουρητικών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας του λιθίου και αν ενδυναμώσει τον ήδη αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας λιθίου μαζί με αναστολείς ΜΕΑ. Η χορήγηση της καπτοπρίλης με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά εάν ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό (βλέπε 4.4).

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/Αντιψυχωτικά: οι αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να ενισχύσουν την υποτασική δράση ορισμένων τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωτικών προϊόντων (βλέπε 4.4). Μπορεί να συμβεί ορθοστατική υπόταση.

Αλλοπουρινόλη, προκαϊναμίδη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες: η ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία, ιδιαίτερα όταν αυτοί χορηγούνται σε δόσεις υψηλότερες από αυτές που συνιστώνται.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα: Έχει περιγραφεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (NSAIDs) και οι αναστολείς ΜΕΑ ασκούν προσθετική δράση επί της αύξησης των τιμών του καλίου ορού, ενώ μπορεί να προκληθεί μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι επιδράσεις αυτές είναι, γενικά, αναστρέψιμες. Σπανίως, μπορεί να εμφανισθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, όπως οι ηλικιωμένοι και οι αφυδατωμένοι. Χρόνια χορήγηση NSAIDs μπορεί να μειώσει τις αντιυπερτασικές δράσεις των αναστολέων ΜΕΑ.

Συμπαθητικομιμητικά : μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές δράσεις των αναστολέων ΜΕΑ. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Αντιδιαβητικά : φαρμακολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι, οι αναστολείς ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης και της καπτοπρίλης, μπορεί να ενισχύσουν τη δράση της ινσουλίνης ως προς τη μείωση της γλυκόζης του αίματος και των από του στόματος αντιδιαβητικών παραγόντων όπως οι σουλφονυλουρίες. Σε περιπτώσεις που αυτό συμβεί, μπορεί να είναι αναγκαία η ελάττωση της δοσολογίας των αντιδιαβητικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης αγωγής με

αναστολείς ΜΕΑ.

Κλινική χημεία

Η καπτοπρίλη μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετική εξέταση ούρων για την ακετόνη.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη: η χορήγηση του NORMOLOSE δεν ενδείκνυται κατά το 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Όταν προγραμματίζεται η διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, θα πρέπει όσο το δυνατόν συντομότερα να χρησιμοποιείται εναλλακτική θεραπεία. Δεν έχουν γίνει ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους, αλλά περιορισμένος αριθμός περιπτώσεων έκθεσης κατά το πρώτο τρίμηνο, δεν έχουν δείξει γενετικές ανωμαλίες.

Η Χορήγηση του NORMOLOSE αντενδείκνυται κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Είναι γνωστό ότι παρατεταμένη έκθεση σε καπτοπρίλη κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο προκαλεί τοξικότητα στα έμβρυα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ανεπαρκής ποσότητα αμνιακού υγρού, καθυστέρηση κρανιακής οστέωσης) και στα νεογέννητα (βρεφική νεφρική αναπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε επίσης 5.3).

Θηλασμός: το NORMOLOSE αντενδείκνυται κατά την περίοδο του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Όπως συμβαίνει και με τα άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών μπορεί να ελαττωθεί, κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής ή επί τροποποίησης της δοσολογίας, και επίσης σε συνδυασμό με τη χρήση αλκοόλ, αυτό όμως εξαρτάται από την ευαισθησία του κάθε ατόμου.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με την αγωγή με την καπτοπρίλη ή/και τους αναστολείς ΜΕΑ περιλαμβάνουν.

Αίμα και λεμφικό σύστημα :

Πολύ σπάνιες: ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία (βλέπε 4.4), πανκυτταροπενία ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε 4.4) αναιμία (περιλαμβανομένης της απλαστικής και της αιμολυτικής αναιμίας), θρομβοκυτταροπενία, λεμφαδενοπάθεια, ηωσινοφιλία, αυτοάνοσα νοσήματα και/ή θετικός τίτλος ANA.

Μεταβολισμός και διατροφή:

Σπάνιες: ανορεξία.

Πολύ σπάνιες: υπερκαλιαιμία, υπογλυκαιμία (βλέπε 4.4)

Ψυχιατρικές :

Συνηθείς: διαταραχές του ύπνου.

Πολύ σπάνιες: σύγχυση, κατάθλιψη

Νευρικό σύστημα :

Συνηθείς: αλλοίωση γεύσης, ζάλη.

Σπάνιες: νυσταγμός, κεφαλαλγία, και παραισθησίες.

Πολύ σπάνιες: αγγειοεγκεφαλικά επεισόδια, περιλαμβανομένης και της εγκεφαλικής αποπληξίας και συγκοπτικό επεισόδιο.

Όραση:

Πολύ σπάνιες: θάμβος όρασης.

Καρδιακό σύστημα:

Όχι συχνές : ταχυκαρδία ή ταχυαρρυθμία, στηθάγχη, αίσθημα παλμών.

Πολύ σπάνιες : καρδιακή προσβολή, καρδιογενές σοκ.

Αγγειακό σύστημα:

Όχι συχνές : υπόταση (βλέπε 4.4), σύνδρομο Raynaud, ερύθημα, ωχρότητα.

Αναπνευστικό σύστημα, θώρακας και μεσοθωράκιο:

Συνήθειες : ξηρός, ερεθιστικός (μη παραγωγικός) βήχας (βλέπε 4.4) και δύσπνοια.

Πολύ σπάνιες : βρογχόσπασμος, ρινίτιδα, αλλεργική κυψελίτιδα/ ηωσινοφιλική πνευμονία.

Γαστρεντερικό σύστημα:

Συνήθειες: ναυτία, έμετος, ερεθισμός του στομάχου, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία.

Σπάνιες: στοματίτιδα / αφθώδεις εξελκώσεις.

Πολύ σπάνιες: γλωσσίτιδα, έλκος του πεπτικού, παγκρεατίτιδα.

Ηπατοχολικές διαταραχές:

Πολύ σπάνιες: μειωμένη ηπατική λειτουργία και χολόσταση (περιλαμβανομένου ικτέρου) ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένης και νέκρωσης, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων και χολερυθρίνης.

Δέρμα και υποδόριος ιστός:

Συνήθειες: κνησμός με ή χωρίς εξάνθημα, εξανθήματα και αλωπεκία.

Όχι συχνές: αγγειοοίδημα (βλέπε 4.4)

Πολύ σπάνιες: κνίδωση, σύνδρομο Stevens Johnson, πολύμορφο ερύθημα, φωτοευαισθησία, ερυθροδερμία, πεμφιγοειδείς αντιδράσεις, αποφολιδωτική δερματίτιδα.

Μυοσκελετικό σύστημα, συνδετικός ιστός και οστά:

Πολύ σπάνιες: μυαλγία αρθραλγία.

Νεφροί και ουροποιητικό σύστημα:

Σπάνιες: διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης και νεφρικής ανεπάρκειας, πολουρία, ολιγουρία, αυξημένη συχνότητα ούρησης.

Πολύ σπάνιες: νεφρωσικό σύνδρομο.

Αναπαραγωγικό σύστημα και στήθος:

Πολύ σπάνιες: ανικανότητα, γυναικομαστία.

Γενικά:

Όχι συχνές: πόνος στο στήθος, αίσθημα κόπωσης, αδιαθεσία.

Πολύ σπάνιες: πυρετός.

Εξετάσεις:

Πολύ σπάνιες: πρωτεϊνουρία, ηωσινοφιλία, αύξηση των τιμών καλίου ορού, μείωση των τιμών νατρίου ορού, αύξηση της ουρίας, της κρεατινίνης ορού και της χολερυθρίνης ορού, μειώσεις της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, των λευκών αιμοσφαιρίων, των θρομβοκυττάρων θετικός τίτλος ANA, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας είναι σοβαρή υπόταση, καταπληξία, λήθαργος, βραδυκαρδία, διαταραχές των ηλεκτρολυτών και νεφρική ανεπάρκεια.

Σε περίπτωση που η πρόσληψη του φαρμάκου είναι πρόσφατη , πρέπει να εφαρμοστούν μέτρα πρόληψης της απορρόφησης, (όπως πλύση στομάχου, χορήγηση απορροφητικών ουσιών και θεικού νατρίου εντός 30 λεπτών μετά την πρόσληψη) και επιτάχυνση της αποβολής του φαρμάκου.

Αν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε οριζόντια θέση και να χορηγηθούν ταχέως συμπληρώματα άλατος και όγκου. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η αγωγή με αγγειοτασίνη II. Η βραδυκαρδία ή οι εκτεταμένες αντιδράσεις από το παρασυμπαθητικό πρέπει να αντιμετωπιστούν με χορήγηση ατροπίνης. Στην περίπτωση αυτή μπορεί να ληφθεί υπόψη η χρήση βηματοδότη.

Η καπτοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία :αναστολείς MEA, κωδικός ATC: C09AA01.

Η καπτοπρίλη είναι ένας υψηλά εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης I (αναστολείς MEA).

Οι ωφέλιμες επιδράσεις των αναστολέων MEA φαίνεται ότι προκύπτουν πρωτευόντως από την

καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης του πλάσματος. Η ρενίνη είναι ένα ενδογενές ένζυμο που συντίθεται από τους νεφρούς και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία, όπου μετατρέπει το αγγειοτασινογόνο σε αγγειοτασίνη I, ένα σχετικά ανενεργό δεκαπεπτιδίο. Στη συνέχεια, η αγγειοτασίνη I μετατρέπεται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης μια πεπτιδυλοδειπεπτιδάση, σε αγγειοτασίνη II. Η αγγειοτασίνη II είναι ένας ισχυρός αγγειοσυσταλτικός παράγοντας υπεύθυνος για την αρτηριακή αγγειοσυστολή και την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όπως επίσης και για την ενεργοποίηση των επινεφριδίων προς έκκριση αλδοστερόνης. Η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοτασίνης II του πλάσματος, η οποία οδηγεί σε αγγειοδιασταλτική δράση και σε μείωση της έκκρισης της αλδοστερόνης. Παρότι η τελευταία μείωση είναι μικρή, μικρές αυξήσεις των συγκεντρώσεων του καλίου ορού με απώλεια νατρίου και υγρών μπορούν να συμβούν. Η διακοπή της αρνητικής ανατροφοδότησης της αγγειοτασίνης II επί της έκκρισης της ρενίνης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος.

Μια άλλη λειτουργία του μετατρεπτικού ενζύμου είναι η υποβίβαση του ισχυρού αγγειοκατασταλτικού πεπτιδίου της κινίνης, της βραδυκινίνης, σε ανενεργούς μεταβολίτες. Ως εκ τούτου, η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη δραστηριότητα του κυκλοφορούντος και τοπικού συστήματος καλκικρεΐνης – κινίνης, το οποίο συνεισφέρει στην περιφερική αγγειοδιαστολή ενεργοποιώντας το σύστημα της προσταγλανδίνης. Είναι πιθανό αυτός ο μηχανισμός να εμπλέκεται στην υποτασική δράση των αναστολέων ΜΕΑ και να είναι υπεύθυνος για ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις αυτής της κατηγορίας φαρμάκων.

Οι μέγιστες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης συνήθως συμβαίνουν 60 ως 90 λεπτά μετά την από του στόματος χορήγησης μιας δόσης καπτοπρίλης. Η διάρκεια της δράσης είναι δοσοεξαρτώμενη. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι προοδευτική.

Έτσι, για την επίτευξη των μέγιστων θεραπευτικών οφελών, μπορεί να απαιτηθούν αρκετές εβδομάδες αγωγής. Οι δράσεις της καπτοπρίλης και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι προσθετικές.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η καπτοπρίλη προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέση, χωρίς πρόκληση οποιασδήποτε αντίρροπης αύξησης επί της καρδιακής συχνότητας, ούτε κατακράτηση νερού ή νατρίου.

Σε αιμοδυναμικές εξετάσεις, η καπτοπρίλη προκάλεσε μια αξιοσημείωτη ελάττωση των περιφερικών αρτηριακών αντιστάσεων. Γενικά, δεν υπήρξαν κλινικά συναφείς μεταβολές της νεφρικής ροής πλάσματος ή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Στους περισσότερους ασθενείς, η αντιυπερτασική δράση ξεκινά περίπου 15 ως 30 λεπτά μετά την από του στόματος χορήγησης της καπτοπρίλης. Η μέγιστη δράση επιτεύχθηκε μετά από 60 ως 90 λεπτά. Η μέγιστη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης μιας προσδιορισμένης δόσης καπτοπρίλης ήταν γενικά ορατή μετά από 3 ή 4 εβδομάδες.

Με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση, η αντιυπερτασική δράση διατηρείται ακόμη και με μακροχρόνια αγωγή. Η παροδική διακοπή της αγωγής με καπτοπρίλη δεν προκαλεί οποιαδήποτε γρήγορη, υπερβολική αύξηση της αρτηριακής πίεσης (φαινόμενο rebound). Η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης με την καπτοπρίλη οδηγεί σε μείωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

Αιμοδυναμικές εξετάσεις σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έδειξαν ότι η καπτοπρίλη προκάλεσε μείωση των περιφερικών συστηματικών αντιστάσεων και αύξηση της φλεβικής χωρητικότητας. Αυτό προκάλεσε μείωση του προφορτίου και μεταφορτίου της καρδιάς (μείωση της πίεσης πλήρωσης της κοιλιάς). Επιπρόσθετα, με την αγωγή με καπτοπρίλη έχει παρατηρηθεί αύξηση του ανά λεπτό όγκου αίματος, του δείκτη εργασίας και της ικανότητας για άσκηση.

Σε μία μεγάλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVEF \leq 40%) μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, φάνηκε ότι η καπτοπρίλη (η χορήγηση της οποίας άρχισε μεταξύ της 3^{ης} και της 16^{ης} ημέρας μετά το έμφραγμα) επιμήκυνε το χρόνο επιβίωσης και ελάττωσε την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Το τελευταίο έγινε προφανές από την καθυστέρηση ανάπτυξης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας και τη μείωση της

ανάγκης νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Υπήρξε επίσης μείωση των μεταγενέστερων εμφραγμάτων, των διαδικασιών επαναγγείωσης και / ή της ανάγκης για χορήγηση επιπρόσθετης φαρμακευτικής αγωγής με διουρητικά ή / και δακτυλίτιδα ή αύξησης της δόσης τους συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Μια αναδρομική ανάλυση έδειξε ότι η καπτοπρίλη μείωσε την επανεμφάνιση εμφράγματος και τις διαδικασίες καρδιακής επαναγγείωσης (κανένα από τα ανωτέρω δεν αποτελούσαν κριτήρια – στόχους της μελέτης).

Μια άλλη μεγάλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου έδειξε ότι η καπτοπρίλη (χορηγούμενη εντός 24 ωρών από το επεισόδιο και για ένα μήνα) μείωσε σημαντικά τη συνολική θνησιμότητα μετά από 5 εβδομάδες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η ευνοϊκή επίδραση της καπτοπρίλης επί της συνολικής θνησιμότητας εξακολούθησε να είναι ανιχνεύσιμη μετά από ένα χρόνο. Δε βρέθηκε ένδειξη αρνητικής επίδρασης σχετιζόμενης με την πρόωγη θνησιμότητα κατά την πρώτη ημέρα.

Οι καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις της καπτοπρίλης παρατηρούνται ανεξάρτητα από την ηλικία ή το γένος του ασθενή, τον εντοπισμό του εμφράγματος και τη συνοδό αποδεδειγμένα, αποτελεσματική, θεραπευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της μετά το έμφραγμα περιόδου (θρομβολυτικοί παράγοντες, βήτα αποκλειστές και ακετυλοσαλικυλικό οξύ).

Νεφροπάθεια σακχαρώδους διαβήτη Τύπου I

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική, διπλά τυφλή κλινική μελέτη σε ινσουλινοεξαρτώμενους (τύπου I) διαβητικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρία, με ή χωρίς υπέρταση (επιτράπηκε η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων αντιυπερτασικών για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης), η καπτοπρίλη μείωσε σημαντικά (κατά 51%) το χρόνο διπλασιασμού της αρχικής συγκέντρωσης της κρεατινίνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα τελικής νεφρικής ανεπάρκειας (αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση) ή θανάτου ήταν επίσης σημαντικά μικρότερη με την καπτοπρίλη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (51%). Σε ασθενείς με διαβήτη και μικροπρωτεϊνουρία, η αγωγή με καπτοπρίλη ελάττωσε την απέκκριση της πρωτεΐνης εντός δύο ετών.

Οι επιδράσεις της αγωγής με την καπτοπρίλη επί της διατήρησης της νεφρικής λειτουργίας είναι επιπλέον του οφέλους που μπορεί να έχει προκληθεί από την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η καπτοπρίλη είναι ένας χορηγούμενος από το στόμα ενεργός παράγοντας για την δραστικότητα της οποίας δεν απαιτείται βιομετασχηματισμός. Η μέση ελάχιστη απορρόφηση είναι περίπου 75%. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 60-90 λεπτών. Η παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό ελαττώνει την απορρόφηση κατά περίπου 30-40%. Περίπου το 25-30% του κυκλοφορούντος φαρμάκου συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Ο φαινομενικός χρόνος αποβολής της αμετάβλητης καπτοπρίλης στο αίμα είναι περίπου 2 ώρες. Ποσοστό μεγαλύτερο του 95% της απορροφούμενης δόσης αποβάλλεται στα ούρα εντός 24 ωρών. Ποσοστό 40-50% είναι αμετάβλητο φάρμακο και το υπόλοιπο είναι μη ενεργοί διθειούχοι μεταβολίτες (διθειούχος καπτοπρίλη και κυστεϊνοδιθειούχος καπτοπρίλη) Η μειωμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση του φαρμάκου. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία θα πρέπει να ελαττώνεται η δόση ή / και να επιμηκύνονται τα μεταξύ των δόσεων διαστήματα (βλέπει 4.2). Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η καπτοπρίλη δε διέρχεται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε σημαντική έκταση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ζώα που έγιναν με καπτοπρίλη κατά τη διάρκεια των οργανογένεσης δεν έδειξαν τερατογενεντικές δράσεις, αλλά η καπτοπρίλη έχει προκαλέσει εμβρυική τοξικότητα σε αρκετά είδη, πειλαμβανομένης εμβρυική θνησιμότητας σε προχωρημένη εγκυμοσύνη, επιβράδυνση ανάπτυξης και μεταγεννητική θνησιμότητα σε αρουραίους. Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κανένα άλλο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και

καρκινογόνου δράσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων: Lactose Monohydrate, Starch Maize, Magnesium Stearate, Cellulose Microcrystalline.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται

6.3 Διάρκεια ζωής

Αναφέρεται στην εσωτερική και εξωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει να μην χρησιμοποιείται.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C) .

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister από PVC και αλουμινόφυλλο

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Δεν απαιτούνται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :

ADELCO – ΧΡΩΜΑΤΟΥΡΓΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ ΑΦΩΝ Ε. ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ Α.Ε.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

NORMOLOSE 50 MG : 61696/4-11-2004

NORMOLOSE 100 MG : 61697/4-11-2004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

21-2-1994 / 4-11-2004

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

9/2004 Α.Π. ΕΟΦ 42098 20-8-2003