

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Adicanil 20 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 21,78 mg lisinopril dehydrate, ισοδύναμη με 20 mg lisinopril.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά, στρογγυλά δισκία, με εγκοπή.

Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 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 αρχόμενη νεφροπάθεια (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Τρόπος Χορήγησης

Το Adicanil πρέπει να χορηγείται από το στόμα μία φορά την ημέρα. Όπως και με όλες τις άλλες θεραπευτικές αγωγές που λαμβάνονται μια φορά την ημέρα, το Adicanil πρέπει να λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Η απορρόφηση του Adicanil δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή και ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.4)

#### **Υπέρταση**

Το Adicanil μπορεί να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

#### Δόση έναρξης

Σε ασθενείς με υπέρταση η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση είναι 10 mg. Ασθενείς με ισχυρά ενεργοποιημένο το σύστημα ρενίνηςαγγειοτασίνηςαλδοστερόνης. (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 2,5-5 mg 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 (βλ. πίνακα 1 παρακάτω).

#### Δόση συντήρησης

Η συνήθης αποτελεσματική δόση συντήρησης είναι 20 mg χορηγούμενη μια φορά την ημέρα. Γενικά, εάν το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε περίοδο 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 80 mg/ημέρα.

#### Ασθενείς που παίρνουν Διουρητικά

Συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανισθεί μετά την έναρξη της θεραπείας με Adicanyl. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ήδη διουρητικά. Επομένως, συνιστάται προσοχή, επειδή αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν έλλειμμα υγρών και/ή άλατος.

Εάν είναι εφικτό, η θεραπεία με διουρητικά θα πρέπει να διακόπτεται 2 έως 3 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Adicanyl.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, στους οποίους η διουρητική θεραπεία δεν μπορεί να διακοπεί, η θεραπεία με Adicanyl πρέπει να αρχίσει με τη δόση των 5 mg. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να παρακολουθούνται. Η συνέχιση της δοσολογίας πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης. Εάν είναι ανάγκη, μπορεί να επαναληφθεί η χορήγηση διουρητικών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

#### Ρύθμιση της δοσολογίας σε νεφρική δυσλειτουργία

Η δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια προσαρμόζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης όπως αναγράφεται στον παρακάτω πίνακα 1:

#### **Πίνακας 1: Ρύθμιση της δόση σε νεφρική δυσλειτουργία**

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δόση έναρξης (mg/ημέρα)
Λιγότερη από 10 ml/min (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών σε αιμοδιύλιση)	2,5mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

\* Η δοσολογία και/ή συχνότητα χορήγησης εξαρτάται από την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως ότου ρυθμιστεί η αρτηριακή πίεση ή μέχρι το μέγιστο των 40 mg ημερησίως.

#### Χορήγηση σε Υπερτασικούς Παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-16 ετών

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 2,5 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με σωματικό βάρος 20 έως < 50kg, και 5 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 50kg. Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται σε κάθε ασθενή μέχρι τη μέγιστη δόση 20mg ημερησίως, σε ασθενείς με σωματικό βάρος 20 έως < 50 kg και 40 mg σε ασθενείς ≥ 50kg. Δόσεις μεγαλύτερες των 0,61 mg/kg (ή μεγαλύτερες των 40 mg) δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παρ. 5.1).

Στα παιδιά με μειωμένη νεφρική λειτουργία, πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη αρχική δόση ή αύξηση του μεσοδιαστήματος μεταξύ των δόσεων του φαρμάκου.

### ***Καρδιακή ανεπάρκεια***

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

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

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

Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής υπότασης, π.χ., ασθενείς με έλλειμμα 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 Adicanil. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

### ***Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου***

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τη δέουσα, τυπική συνιστώμενη αγωγή, όπως θρομβολυτικά, ασπιρίνη και β-αναστολείς .

Το Adicanil είναι συμβατό με ενδοφλεβίως ή διαδερμικώς χορηγούμενη νιτρογλυκερίνη.

### ***Δόση έναρξης (πρώτες 3 ημέρες μετά το έμφραγμα)***

Η θεραπεία με Adicanil μπορεί να ξεκινήσει μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση < 100 mmHg.

Ως πρώτη δόση χορηγούνται 5 mg από το στόμα, ακολουθούμενα από 5 mg μετά από 24 ώρες, 10 mg μετά από 48 ώρες και στη συνέχεια 10 mg μία φορά την ημέρα.

Ασθενείς με χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (120 mm Hg ή μικρότερη), 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. παράγραφο 4.4).

Σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min), η αρχική δόση Adicanil πρέπει να προσαρμοστεί σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς (βλ. πίνακα 1).

### ***Δόση συντήρησης***

Η δόση συντήρησης είναι 10 mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα.

Εάν εμφανιστεί υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη ή ίση με 100 mm Hg), μπορεί να χορηγηθεί ημερήσια δόση συντήρησης 5 mg με προσωρινές μειώσεις σε 2,5mg, εάν απαιτείται.

Εάν εμφανιστεί παρατεταμένη υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 90 mm Hg για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 1 ώρα), το Adicanil πρέπει να διακοπεί.

Η χορήγηση Adicanil πρέπει να συνεχιστεί για 6 εβδομάδες και να επανεκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς. Ασθενείς που θα παρουσιάσουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, πρέπει να συνεχίσουν το Adicanil (βλ. παράγραφο 4.2).

### ***Νεφρικές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη***

Σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 2 και αρχόμενη νεφροπάθεια, η δόση είναι 10 mg Adicanil μία φορά την ημέρα το οποίο μπορεί να αυξηθεί σε 20 mg, εάν είναι απαραίτητο για να επιτευχθεί διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση < 90 mmHg.

Επί νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min) η αρχική δόση Adicanil πρέπει να προσαρμοστεί σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς (βλ. Πίνακα 1).

### ***Παιδιατρικός πληθυσμός***

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε υπερτασικά παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 6 ετών, αλλά δεν υπάρχει εμπειρία σε άλλες ενδείξεις (βλ. παρ. 5.1). Το Adicanil δεν συνιστάται στα παιδιά σε άλλες ενδείξεις εκτός από την υπέρταση. Το Adicanil δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω των 6 ετών, ή σε παιδιά με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( GFR < 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (βλ. παρ. 5.2).

### ***Ηλικιωμένοι***

Σε κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε καμιά διαφορά σε σχέση με την ηλικία, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του φαρμάκου. Εντούτοις, όταν η προχωρημένη ηλικία συνοδεύεται από μείωση της νεφρικής λειτουργίας, ακολουθούνται οι οδηγίες που αναφέρονται παραπάνω στον πίνακα 1 για τον καθορισμό της δόσης έναρξης του Adicanil. Στη συνέχεια, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

### ***Χρήση σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού***

Δεν υπάρχει εμπειρία από την χρήση του Adicanil σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού. Επομένως η θεραπεία με Adicanil δεν συνιστάται.

## **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στο Adicanil, σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ).
- Ιστορικό αγγειοιδήματος, που έχει συσχετισθεί με προηγούμενη χορήγηση αναστολέα του ΜΕΑ.
- Ταυτόχρονη χρήση Adicanil με θεραπεία σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης. Το Adicanil δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Η ταυτόχρονη χρήση του Adicanil με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### ***Συμπτωματική υπόταση***

Συμπτωματική υπόταση έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με μη επιλεγμένη υπέρταση. Σε υπερτασικούς ασθενείς που παίρνουν Adicanil, είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί υπόταση, εάν ο ασθενής έχει μειωμένο όγκο υγρών, π.χ. μετά από θεραπεία με διουρητικά, δίαιτα με περιορισμό άλατος, αιμοκάθαρση, διάρροια ή έμετο ή έχει σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που συνοδεύεται ή όχι από νεφρική ανεπάρκεια, 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, υπονατριαιμία ή λειτουργική νεφρική διαταραχή. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής υπότασης, η έναρξη της θεραπείας και η προσαρμογή της δοσολογίας πρέπει να λαμβάνουν χώρα κάτω από πολύ στενή ιατρική παρακολούθηση. Παρόμοια μέτρα εφαρμόζονται για τους ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή εγκεφαλική αγγειακή νόσο, στους οποίους υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και, αν κριθεί αναγκαίο, να του χορηγηθεί ενδοφλεβίως διάλυμα φυσιολογικού ορού. 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 καρδιακή ανεπάρκεια, που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να εμφανισθεί επιπλέον μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με την χορήγηση του Adicanil. 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 Adicanil.

#### ***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 100 mm Hg ή μικρότερη ή καρδιογενές shock. Κατά τις πρώτες 3 ημέρες μετά το έμφραγμα, η δόση πρέπει να ελαττώνεται εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι 120 mm Hg ή μικρότερη). Οι δόσεις συντήρησης πρέπει να ελαττώνονται σε 5 mg ή προσωρινά σε 2,5 mg, εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι 100 mm Hg ή μικρότερη. Εάν η υπόταση επιμένει (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 90 mm Hg για περισσότερο από 1 ώρα), το Adicanil πρέπει να διακοπεί.

#### ***Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας/υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια***

Όπως και με τους άλλους α-MEA το Adicanil 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 δυσλειτουργία***

Σε περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min) η αρχική δόση Adicanil πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς (βλ. πίνακα 1 στην παρ. 4.2) και στη συνέχεια σύμφωνα με την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Στους ασθενείς αυτούς, η τακτική 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 α-MEA μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σ' αυτή την περίπτωση έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, συνήθως αναστρέψιμη.

Σε μερικούς ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας επί μονήρους νεφρού, που έχουν τεθεί σε αγωγή με αναστολείς του MEA έχει παρατηρηθεί αύξηση της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του πλάσματος η οποία αναστρέφεται με την διακοπή της θεραπείας. Αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Αν είναι παρούσα επίσης νεφραγγειακή υπέρταση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια.

Στους ασθενείς αυτούς, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, με χαμηλές δόσεις και προσεκτική ρύθμιση της δόσης. Επειδή η αγωγή με διουρητικά είναι

ένας παράγοντας, ο οποίος συμβάλει στα ανωτέρω, πρέπει να διακόπτεται, και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με Adicanil.

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 lisinopril χορηγήθηκε μαζί με διουρητικό. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με προ-υπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης και/ή διακοπή του διουρητικού και/ή του lisinopril.

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

### ***Υπερευαισθησία/Αγγειοοίδημα***

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα, σπάνια αναφέρεται σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένου του Adicanil. Μπορεί να εμφανιστεί οποτεδήποτε στην διάρκεια της θεραπείας.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις, το Adicanil πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθηση για να επιβεβαιωθεί ότι υποχώρησαν τελείως τα συμπτώματα πριν την έξοδο του ασθενή.

Ακόμη και σ' εκείνες τις περιπτώσεις που το οίδημα περιορίζεται στη γλώσσα, χωρίς αναπνευστική δυσχέρεια, 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 το οποίο σχετίστηκε με οίδημα 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 απαιτείται επείγουσα θεραπευτική αγωγή. Αυτή ενδέχεται να περιλαμβάνει χορήγηση αδρεναλίνης και/η διατήρηση ανοικτών των αεραγωγών. Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται σε στενή ιατρική παρακολούθηση μέχρι να υποχωρήσουν τελείως και επί μακρόν τα συμπτώματα.

Η ανάπτυξη αγγειοοιδήματος από αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στους μαύρους ασθενείς απ' ότι στους υπόλοιπους.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, που δεν είχε σχετιστεί με θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ, ίσως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αγγειοοιδήματος κατά την διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ(βλ.παράγραφο 4.3).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου αγγειοοιδήματος. Η θεραπεία με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση της σιλαζαπρίλης. Η θεραπεία με σιλαζαπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ με ρασεκαντοτρίλη, αναστολείς του mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) και βιλνταγλιπτίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς

αναπνευστική δυσλειτουργία) (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με ρασεκαντοτριλή, αναστολείς του mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) και βιλδαγλιπτίνη σε ασθενή ο οποίος ήδη λαμβάνει έναν αναστολέα του MEA.

#### ***Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς σε αιμοδιύλιση***

Σε ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση με μεμβράνες υψηλής ροής (πχ. AN 69) και συγχρόνως λαμβάνουν αναστολέα του MEA, έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή, ώστε να χρησιμοποιείται διαφορετικός τύπος μεμβράνης διύλισης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικών.

#### ***Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά τη διάρκεια αφαίρεσης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL)***

Σπάνια παρουσιάστηκαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς κατά την διάρκεια αφαίρεσης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) με θεϊκίη δεξτράνη. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν με την προσωρινή διακοπή της θεραπείας με α-MEA, πριν την κάθε αφαίρεση.

#### ***Απεναισθητοποίηση***

Ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς του MEA, κατά την διάρκεια θεραπείας απεναισθητοποίησης (π.χ. δηλητήριο υμενοπτέρων), εμφάνισαν παρατεταμένες αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν, όταν διεκόπη προσωρινά η χορήγηση αναστολέα του MEA, αλλά εμφανίστηκαν πάλι όταν το φάρμακο επαναχορηγήθηκε από αμέλεια.

#### ***Ηπατική ανεπάρκεια***

Πολύ σπάνια, οι α-MEA έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο το οποίο αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο νέκρωση και (μερικές φορές) θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Adicanyl και αναπτύσσουν ίκτερο ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να σταματούν το Adicanyl και να τυγχάνουν της απαραίτητης ιατρικής παρακολούθησης.

#### ***Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυττάρωση***

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυττάρωση, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν α-MEA. Ουδετεροπενία εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου. Η ουδετεροπενία/ακοκκιοκυττάρωση είναι αναστρέψιμες μετά την διακοπή του α-MEA.

Το Adicanyl πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με κολλαγονική αγγειακή νόσο, με ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θεραπεία με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη ή συνδυασμό όλων αυτών των παραγόντων που προκαλούν επιπλοκές, ειδικά όταν προϋπάρχει νεφρική δυσλειτουργία. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς αναπτύσσουν σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίες σε μερικές περιπτώσεις δεν αποκρίνονται στην εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Αν το Adicanyl χρησιμοποιηθεί σ' αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να γίνεται περιοδική παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων, και οι ασθενείς πρέπει να αναφέρουν κάθε ένδειξη λοίμωξης.

#### ***Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS)***

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

### **Φυλή**

Η ανάπτυξη αγγειοιδήματος από αναστολείς του ΜΕΑ εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στους μαύρους ασθενείς απ' ό,τι στους υπόλοιπους. Όπως και με άλλους αναστολείς -ΜΕΑ το Adicanyl μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό στην μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς απ' ό,τι στους υπόλοιπους. Αυτό συμβαίνει πιθανότητα λόγω του μεγαλύτερου επιπολασμού των χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

### **Βήχας**

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

### **Χειρουργική επέμβαση/Αναισθησία**

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, όπως επίσης και κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με αναισθητικά μέσα που προκαλούν υπόταση, το Adicanyl μπορεί να αναστείλει το σχηματισμό αγγειοτασίνης II δευτερογενώς στην αντισταθμιστική απελευθέρωση ρενίνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση, η οποία θεωρηθεί ότι οφείλεται σ' αυτόν τον μηχανισμό μπορεί να διορθωθεί με χορήγηση υγρών για αύξηση του όγκου του πλάσματος.

### **Κάλιο ορού**

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία καθώς αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης. Η επίδραση αυτή δεν είναι συνήθως σημαντική σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Εντούτοις, σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία σακχαρώδη διαβήτη και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων άλατος), καλιοσυντηρητικά διουρητικά, (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμερένη ή αμιλορίδη), άλλα φάρμακα τα οποία συνδέονται με αύξηση των επιπέδων καλίου του πλάσματος (π.χ. ηπαρίνη, τριμεθοπρίμη ή κο- τριμοξαζόλη επίσης γνωστή ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) και ιδιαίτερα ανταγωνιστές αλδοστερόνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ, και το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.5).

### **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 την διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με α-ΜΕΑ (βλ. παρ. 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές Αλληλεπίδρασης»).

### **Λίθιο**

Γενικώς δεν συνιστάται ο συνδυασμός λιθίου με Adicanyl (βλέπε παρ. 4.5).

### **Κόηση**

Η χορήγηση α-ΜΕΑ δεν πρέπει να αρχίζει κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η ασθενής που σκοπεύει να μείνει έγκυος θα πρέπει να αλλάζει σε εναλλακτική

αντιυπερτασική θεραπεία με αποδεδειγμένη ασφαλή χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η συνέχιση των α-MEA κριθεί απαραίτητη.

Όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως η θεραπεία με α-MEA και εάν είναι απαραίτητο πρέπει να αρχίζει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παρ. 4.3 και παρ. 4.6).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### ***Αντιυπερτασικοί παράγοντες***

Όταν το Adicanil συνδυάζεται με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες (π.χ. τρινιτρική γλυκερίνη και άλλα νιτρώδη, ή άλλα αγγειοδιασταλτικά), μπορεί να παρουσιαστεί αθροιστική πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

##### ***Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος***

*Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA με σακουμπιτρίλη/βάλσαρτάνη αντενδείκνυται, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).*

*Ταυτόχρονη θεραπεία αναστολέων του MEA με αναστολείς του mTOR (στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά) (π.χ. τεμισιρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους) ή αναστολείς ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης (NEP) (π.χ. ρασεκαντοτρίλη), βιλνταγλιπτίνη ή ενεργοποιητή πλασμινογόνου ιστού ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.4).*

##### ***Διουρητικά***

Όταν ένα διουρητικό προστίθεται στην θεραπεία ενός ασθενούς οποίος λαμβάνει Adicanil, συνήθως το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα είναι αθροιστικό.

Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδιαίτερα όσοι πρόσφατα άρχισαν θεραπεία με διουρητικά μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά την έναρξη της θεραπείας με Adicanil. Η πιθανότητα της συμπτωματικής υπότασης με το Adicanil μπορεί να ελαττωθεί με την διακοπή του διουρητικού πριν την έναρξη της θεραπείας με το Adicanil (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

##### ***Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο***

Αν και τα επίπεδα καλίου του ορού συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, μπορεί να εμφανισθεί υπερκαλιαιμία σε μερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σιλαζαπρίλη. Χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμετέρηνη, ή αμιλορίδη), συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων άλατος περιέχοντα κάλιο, ειδικότερα σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Προσοχή πρέπει επίσης να δίδεται όταν η σιλαζαπρίλη συγχωρηγείται με άλλους παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως τριμεθοπρίμη και κο-τριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι ενεργεί ως καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλορίδη. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός της σιλαζαπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται. Εάν η συγχωρήγηση ενδείκνυται θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Εάν το Adicaniil χορηγείται με ένα μη καλιοσυντηρητικό διουρητικό τότε η οφειλόμενη στο διουρητικό υποκαλιαιμία μπορεί να βελτιωθεί.

### ***Κυκλοσπορίνη***

Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ με κυκλοσπορίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

### ***Ηπαρίνη***

Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ με ηπαρίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

### ***Λίθιο***

Έχει αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ με λίθιο, αναστρέψιμη αύξηση των συγκεντρώσεων του λιθίου στο πλάσμα και τοξικότητα. Ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητα του λιθίου, και να επιτείνουν την ήδη αυξημένη τοξικότητα του λιθίου με τους α-ΜΕΑ. Ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου και Adicaniil δεν συνιστάται αλλά αν η συγχορήγηση αποδειχθεί απαραίτητη, τα επίπεδα του λιθίου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά (βλ. παρ. 4.4).

### ***Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (NSAIDs) συμπεριλαμβανομένου του Ακετυλοσαλικυλικού οξέος $\geq 3$ g/ημέρα***

Όταν οι α-ΜΕΑ χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλαδή ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδη δοσολογικά σχήματα, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά NSAIDs) μπορεί να εμφανισθεί εξασθένιση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος. Ταυτόχρονη χορήγηση α-ΜΕΑ και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και αύξησης του κάλιο του ορού, ειδικά σε ασθενείς με προϋ-πάρχουσα μειωμένη, νεφρική λειτουργία. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες. Ο συνδυασμός αυτός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ειδικά στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται ικανοποιητικά και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά στη συνέχεια.

### ***Χρυσός***

Νιτριοειδείς αντιδράσεις (συμπτώματα αγγειοδιαστολής συμπεριλαμβανομένων της έξαψης, ναυτίας, ζαλάδας και υπότασης, που μπορεί να είναι πολύ σοβαρά) μετά από χορήγηση ενέσιμου χρυσού (για παράδειγμα χρυσοθειομηλικό νάτριο) έχουν αναφερθεί συχνότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν α-ΜΕΑ.

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

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

### ***Συμπαθητικομιμητικά***

Τα συμπαθητικομιμητικά μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές ιδιότητες των αναστολέων του ΜΕΑ.

### ***Αντιδιαβητικά φάρμακα***

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνες, αντιδιαβητικά από το στόμα), μπορεί να προκαλέσει αύξηση της υπογλυκαιμικής δράσης με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί τις πρώτες εβδομάδες της συνδυασμένης θεραπείας και σε

ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

#### **Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, θρομβολυτικά, β-αναστολείς, νιτρώδη**

Το Adicanil μπορεί να χορηγείται, ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε καρδιολογικές δόσεις, θρομβολυτικά, β-αναστολείς και/ή νιτρώδη.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### **Κύηση**

Η χρήση των Α-MEA δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παρ. 4.4). Η χρήση των Α-MEA αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Οι επιδημιολογικές μελέτες αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά την έκθεση σε α-MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν έχουν καταλήξει σε κάποιο συμπέρασμα, παρόλα αυτά μια μικρή αύξηση κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ασθενής που σκοπεύει να μείνει έγκυος θα πρέπει να αλλάζει σε εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία με αποδεδειγμένη ασφαλή χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η συνεχιζόμενη χορήγηση α-MEA κριθεί απαραίτητη. Όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με α-MEA πρέπει να διακόπτεται αμέσως και εάν είναι απαραίτητο πρέπει να αρχίζει εναλλακτική θεραπεία.

Έκθεση σε α-MEA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης έχει συσχετισθεί με εμβρυϊκή τοξικότητα στον άνθρωπο (έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παρ. 5.3).

Εάν έχει ληφθεί α-MEA κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και μετά, προτείνεται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Τα βρέφη, οι μητέρες των οποίων έχουν πάρει α-MEA πρέπει να παρακολουθούνται πισταμένα για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4.)

#### **Θηλασμός**

Επειδή δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση Adicanil κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το Adicanil δεν συνιστάται και πρέπει να προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με αποδεδειγμένη ασφάλεια, ειδικά κατά την γαλουχία ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν, ότι κατά την οδήγηση οχημάτων ή τον χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί αναφορικά με τη θεραπεία με λισινοπρίλη και άλλους αναστολείς του ΜΕΑ με τις ακόλουθες συχνότητες: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $<1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $<1/1.000$ ), Πολύ σπάνιες ( $<1/10.000$ ), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα υπάρχοντα στοιχεία).

#### Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος

Σπάνιες: Μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, μείωση του αιματοκρίτη.  
Πολύ σπάνιες: Καταστολή του μυελού των οστών, αναιμία, θρομβοπενία, θρομβοπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυταραιμία (βλ. παράγραφο 4.4), αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενοπάθεια, αυτοάνοση νόσος.

#### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστής συχνότητας: Αναφυλακτική/Αναφυλακτοειδής αντίδραση

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες: Υπογλυκαιμία.

#### Νευρικό Σύστημα και Ψυχιατρικές Διαταραχές

Συχνές: Ζάλη, πονοκέφαλος.

Όχι συχνές: Μεταβολές της διάθεσης, παραισθησία, ίλιγγος, διαταραχές της γεύσης, διαταραχές του ύπνου, παραισθήσεις

Σπάνιες: Διανοητική σύγχυση, διαταραχές της όσφρησης.

Μη γνωστές: Συμπτώματα κατάθλιψης, συγκοπή

#### Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές

Συχνές: Ορθοστατικές δράσεις (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης)

Όχι συχνές: Έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενδεχομένως δευτερογενώς λόγω υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4), αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία. Φαινόμενο Raynaud.

#### Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Συχνές: Βήχας.

Όχι συχνές: Ρινίτιδα.

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

#### Διαταραχές του Γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: Διάρροια, Έμετος .

Όχι συχνές: Ναυτία, Κοιλιακό άλγος και δυσπεψία

Σπάνιες: Ξηροστομία.

Πολύ σπάνιες: Παγκρεατίτιδα, εντερικό αγγειοίδημα, ηπατοκυτταρική ή χολοστατική ηπατίτιδα, ίκτερος και ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο. 4.4)

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: εξάνθημα, κνησμός

Σπάνιες: κνίδωση, αλωπεκία, ψωρίαση, υπερευαισθησία/αγγειονευρωτικό οίδημα: αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, γλώσσας, γλωττίδας, και/ή λάρυγγα (βλέπε παρ. 4.4)

Πολύ σπάνιες: εφίδρωση, πέμφιγα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, Σύνδρομο Stevens Johnson, πολύμορφο ερύθημα, δερματικό ψευδολέμφωμα.

Έχει αναφερθεί ένα σύμπλεγμα συμπτωμάτων το οποίο περιλαμβάνει ένα ή και περισσότερα από τα ακόλουθα: πυρετός, αγγειίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία/αρθρίτιδα, αυξημένοι τίτλοι αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA), αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), ηωσινοφιλία και λευκοκυττάρωση, εξάνθημα, φωτοευαισθησία ή άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις.

#### Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές: Νεφρική δυσλειτουργία

Σπάνιες: Ουραιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια  
Πολύ σπάνιες: Ολιγουρία/ανουρία

#### Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Σπάνιες: Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

#### Διαταραχές Αναπαραγωγικού Συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: Ανικανότητα.

Σπάνιες: Γυναικομαστία

#### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: Κόπωση, εξασθένιση

#### Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι συχνές: Αύξηση στην ουρία αίματος, αύξηση στην κρεατινίνη ορού, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, Υπερκαλιαιμία

Σπάνιες: Αύξηση στην χολερυθρίνη ορού, Υπονατριάιμία

Τα στοιχεία ασφάλειας από κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η λισινοπρίλη είναι γενικά καλά ανεκτή σε υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς και ότι το προφίλ ασφάλειας σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι συγκρίσιμο μ' αυτό των ενηλίκων.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για υπερδοσολογία στους ανθρώπους. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με α-MEA μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, κυκλοφορική καταπληξία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα.

Η συνιστώμενη θεραπεία της υπερδοσολογίας είναι η ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Εάν εμφανιστεί υπόταση ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται στη θέση αντιμετώπισης καταπληξίας. Εάν είναι διαθέσιμα, πρέπει να εξετασθεί η έγχυση αγγειοτασίνης II και/ή ενδοφλέβια χορήγηση κατεχολαμινών.

Εάν η λήψη είναι πρόσφατη, πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα για την αποβολή του Adicaniil (π.χ. εμετός, πλύση στομάχου, χορήγηση απορροφητικών ουσιών και θειϊκού νατρίου), Το Adicaniil μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά την χρήση»).

Η χρήση βηματοδότη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της βραδυκαρδίας που ανθίσταται στα φαρμακευτικά μέσα. Τα ζωτικά σημεία, οι ηλεκτρολύτες ορού και η συγκέντρωση της κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία; Αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης  
Κωδικός ATC: C09AA03

#### Μηχανισμός δράσης

Το Adicanil είναι αναστολέας της πεπτιδυλικής διπεπτιδάσης. Αναστέλει το Μετατρεπτικό ένζυμο της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) που καταλύει την αντίδραση μετατροπής της αγγειοτασίνης Ι στο αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο, αγγειοτασίνη ΙΙ. Η Αγγειοτασίνη ΙΙ επίσης διεγείρει την έκκριση της αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων. Η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της Αγγειοτασίνης ΙΙ, που συνεπάγεται μείωση της αγγειοσυσπαστικής δραστηριότητας και ελάττωση έκκρισης της αλδοστερόνης. Η τελευταία μείωση της αλδοστερόνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καλίου του ορού.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρόλο που ο μηχανισμός, μέσω του οποίου η λισινοπρίλη μειώνει την αρτηριακή πίεση, πιστεύεται ότι είναι πρωτίστως 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 ΙΙ, ένα ένζυμο το οποίο αποδομεί τη βραδυκινίνη. Παραμένει να διευκρινισθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα βραδυκινίνης, ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο, παίζουν ρόλο στις θεραπευτικές ιδιότητες της λισινοπρίλης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η επίδραση της λισινοπρίλης αναφορικά με τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα στην καρδιακή ανεπάρκεια μελετήθηκε συγκρίνοντας την υψηλή δόση (32,5 mg ή 35 mg μια φορά την ημέρα) με μια χαμηλή δόση (2,5 mg ή 5 mg μια φορά την ημέρα). Σε μια μελέτη 3164 ασθενών, με διάμεση περίοδο παρακολούθησης για τους επιζώντες ασθενείς 46 μηνών, η υψηλή δόση λισινοπρίλης προκάλεσε μείωση κατά 12% του κινδύνου για το συνδυασμένο τελικό σημείο της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και της νοσηλείας από όλες τις αιτίες ( $p=0,002$ ) και μείωση κατά 8% του κινδύνου θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και της νοσηλείας για καρδιαγγειακά αίτια ( $p=0,036$ ), σε σύγκριση με τη χαμηλή δόση. Παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (8%,  $p=0,128$ ) και του κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας (10%,  $p=0,073$ ). Σε μία post hoc ανάλυση, ο αριθμός νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια μειώθηκε κατά 24% ( $p=0,002$ ) στους ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση λισινοπρίλης σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν χαμηλή δόση. Τα οφέλη αναφορικά με τα συμπτώματα ήταν παρόμοια στους ασθενείς με υψηλές και χαμηλές δόσεις λισινοπρίλης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το συνολικό προφίλ των ανεπιθύμητων 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 ΜΕΑ, όπως υπόταση ή μεταβολή 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 για τη σύγκριση της δράσης της λισινοπρίλης και της τρινιτρικής γλυκερόλης, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό για 6 εβδομάδες έναντι ομάδας ελέγχου, σε 19.394 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η θεραπεία μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων του Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου, η λισινοπρίλη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας κατά 11% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $2p=0,03$ ). Η μείωση του

κινδύνου στην ομάδα που ελάμβανε τρινιτρική γλυκερόλη δεν ήταν σημαντική, ωστόσο στην ομάδα που ελάμβανε το συνδυασμό της λισινοπρίλης με την τρινιτρική γλυκερόλη παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας κατά 17% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $2p=0,002$ ). Στις υπο-ομάδες των ηλικιωμένων (ηλικία > 70 ετών) και στις γυναίκες προκαθορισμένοι ως ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας, παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στο συνδυασμένο τελικό σημείο της θνησιμότητας και της καρδιακής λειτουργίας. Στο συνδυασμένο αυτό τελικό σημείο παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος για τις ομάδες ασθενών που ελάμβαναν λισινοπρίλη ή συνδυασμό λισινοπρίλης και τρινιτρικής γλυκερόλης για 6 εβδομάδες, σε όλους τους ασθενείς, περιλαμβανομένων και των υπο-ομάδων ασθενών υψηλού κινδύνου, και στους 6 μήνες, καταδεικνύοντας την προφυλακτική δράση της λισινοπρίλης. Όπως θα αναμενόταν και με κάθε αγγειοδιασταλτική θεραπεία, αυξημένη συχνότητα υπότασης και διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας σχετίστηκαν με τη λισινοπρίλη, χωρίς να προκύπτει αναλογική αύξηση της θνησιμότητας.

Σε μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη η οποία συνέκρινε τη λισινοπρίλη με έναν ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου σε 335 υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με αρχόμενη νεφροπάθεια χαρακτηριζόμενη από μικρολευκωματινουρία, η λισινοπρίλη 10 mg-20 mg χορηγούμενη μια φορά την ημέρα, για 12 μήνες, μείωσε τη συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 13/10 mm Hg και το ρυθμό απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα κατά 40%. Όταν συγκρίθηκε με την 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 μεγαλύτερη μείωση του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης από τα ούρα, δείχνοντας ότι ο μηχανισμός αναστολής του MEA με τη λισινοπρίλη μειώνει την μικρολευκωματινουρία δρώντας απευθείας στο νεφρικό ιστό και, επιπρόσθετα του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

Η θεραπεία με τη λισινοπρίλη δεν επηρεάζει τον γλυκαιμικό έλεγχο όπως φαίνεται από την απουσία σημαντικής επίδρασης στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).

Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικά ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκίρης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο

ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια κλινική μελέτη με 115 υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας 6-16 ετών, οι ασθενείς με σωματικό βάρος < 50 kg έλαβαν 0,625 mg, 2,5 mg ή 20 mg λισινοπρίλης μια φορά την ημέρα, και οι ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 50 kg έλαβαν 1,25 mg, 5 mg ή 40 mg λισινοπρίλης μια φορά την ημέρα. Στο τέλος των 2 εβδομάδων, η λισινοπρίλη που χορηγήθηκε μια φορά την ημέρα έδειξε δοσοεξαρτώμενη μείωση της trough αρτηριακής πίεσης (χαμηλότερη αρτηριακή πίεση του 24ώρου) με σταθερή αντιυπερτασική δράση σε δόσεις μεγαλύτερες των 1,25 mg.

Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώθηκε στη φάση της διακοπής, όταν η διαστολική πίεση αυξήθηκε κατά 9 mm Hg, στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο σε σχέση με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να παραμείνουν στις μεσαίες και υψηλές δόσεις λισινοπρίλης. Το δοσοεξαρτώμενο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της λισινοπρίλης ήταν σταθερό ανάμεσα σε πολλές δημογραφικές υποομάδες: ηλικίας, στάδιο εφηβείας κατά Tanner, φύλου και φυλής.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

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

#### Απορρόφηση

Μετά την χορήγηση λισινοπρίλης από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται μέσα σε περίπου 7 ώρες, παρ' όλο που υπήρξε μία τάση προς μικρή καθυστέρηση στον χρόνο που απαιτείται για να επιτευχθούν οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό, στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Με βάση την ανάκτηση από τα ούρα, ο μέσος βαθμός απορρόφησης της λισινοπρίλης είναι περίπου 25%, με διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών (6-60%), σε όλο το δοσολογικό εύρος που εξετάστηκε (5-80mg). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μειώνεται περίπου στο 16% σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η απορρόφηση της λισινοπρίλης δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής.

#### Κατανομή

Η λισινοπρίλη δεν φαίνεται να συνδέεται με πρωτεΐνες του ορού εκτός από το κυκλοφορούν MEA. Μελέτες με αρουραίους δείχνουν ότι η λισινοπρίλη διαπερνά ελάχιστα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

#### Αποβολή

Η λισινοπρίλη δεν μεταβολίζεται και το φάρμακο που απορροφήθηκε αποβάλλεται πλήρως αναλλοίωτο στα ούρα. Μετά από πολλαπλές δόσεις η λισινοπρίλη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12,6 ώρες.

Η κάθαρση της λισινοπρίλης σε υγιείς ασθενείς είναι περίπου 50ml/m:n. 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.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η ανεπάρκεια της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της απορρόφησης της λισινοπρίλης (περίπου 30% όπως υπολογίστηκε με την ανάκτηση στα ούρα) αλλά λόγω της μειωμένης κάθαρσης του φαρμάκου υπάρχει αυξημένη έκθεση του ασθενούς σε σχέση με τους υγιείς, (περίπου 50%)

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μειώνει την απομάκρυνση της λισινοπρίλης, η οποία αποβάλλεται μέσω των νεφρών, αλλά αυτή η μείωση είναι κλινικά σημαντική όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι κάτω από 30ml/min. Σε περιπτώσεις ασθενών με ήπια ή μέτρια μείωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/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 5-30 ml/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 αιμοδιύλιση μεταξύ 40 και 55ml/min.

### Καρδιακή Ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν μεγαλύτερη έκθεση στην λισινοπρίλη σε σύγκριση με τους υγιείς (αύξηση του AUC κατά μέσο όρο 125%), με βάση την ανάκτηση από τα ούρα, ο βαθμός απορρόφησης της λισινοπρίλης μειώνεται περίπου 16% όταν συγκρίνονται με υγιείς.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της λισινοπρίλης μελετήθηκε σε 29 παιδιατρικούς υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας μεταξύ 6 και 16 ετών, με GFR μεγαλύτερο από 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Μετά την χορήγηση δόσεων 0,1 έως 0,2 mg/kg οι μέγιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν μέσα σε 6 ώρες και το ποσοστό της απορρόφησης της λισινοπρίλης όπως υπολογίστηκε με την ανάκτηση στα ούρα ήταν περίπου 28%. Οι τιμές αυτές είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

Οι τιμές AUC και C<sub>max</sub> (μέγιστη συγκέντρωση) στα παιδιά ήταν ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται στους ενήλικες.

### 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 δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά στοιχεία δεν έδειξαν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες γενικής φαρμακολογίας, τοξικότητας σε επαναλαμβανόμενη δόση, γενοτοξικότητας και καρκινογόνου δράσης.

Οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης ως κατηγορία φαρμάκων έχουν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες, στα τελικά στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, οι οποίες οδηγούν σε θάνατο του εμβρύου και συγγενείς ανωμαλίες που επηρεάζουν ειδικά το κρανίο. Εμβρυϊκή τοξικότητα, επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης και ανοικτός αρτηριακός πόρος έχουν επίσης αναφερθεί. Οι ανωμαλίες ανάπτυξης προέρχονται από την απευθείας δράση των α-MEA στο εμβρυϊκό σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης και εν μέρει από την ισχαιμία που προκαλείται από την υπόταση της μητέρας, τη μειωμένη εμβρυοπλακουντιακή ροή αίματος και τη μειωμένη μεταφορά οξυγόνου/θρεπτικών στοιχείων στο έμβryo.

## **6.ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδοχών**

Μαννιτόλη  
Όξινο φωσφορικό ασβέστιο,  
Προξελατοποιημένο άμυλο αραβοσίτου,  
Άμυλο αραβοσίτου Στεατικό μαγνήσιο.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται κάτω των 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από φύλλα αλουμινίου (PVC/ALL).  
Συσκευασίες των 10 ή 30 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Innovis Health AE  
Λ. Συγγρού 247 & Πριήνης 1  
Νέα Σμύρνη 17122, Αθήνα Ελλάδα  
Τηλ: 2108017700  
E-mail: [info@innovishealth.gr](mailto:info@innovishealth.gr)

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**43847/14-10-2008**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**1<sup>η</sup> έγκριση: 24-09-1992**

**Ανανέωση: 14-10-2008**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**