

????????? ??? ?????????????????? ??? ?????????? (S.P.C.)

MEALIS
(Lisinopril Dihydrate)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

MEALIS

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:

Κάθε δισκίο MEALIS περιέχει 10,89 mg Lisinopril Dihydrate που αντιστοιχούν σε 10,0 mg Lisinopril.

Κάθε δισκίο MEALIS περιέχει 21,78 mg Lisinopril Dihydrate που αντιστοιχούν σε 20,0 mg Lisinopril.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Δισκία για λήψη από το στόμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

Θεραπεία της υπέρτασης.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

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

Νεφρικές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη

Θεραπεία της νεφρικής νόσου σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αρχόμενη νεφροπάθεια (βλέπε 5.1 «Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες»).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

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

Η απορρόφηση του MEALIS δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή και ανάλογα με την κλινική απόκριση (βλέπε 4.4).

Σε υπερτασικούς ασθενείς εάν το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να επιτευχθεί σε διάστημα 3 – 4 εβδομάδων με χορήγηση μιας συγκεκριμένης δοσολογίας, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

Υπέρταση

Το MEALIS μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες τάξεις αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Δόση έναρξης

Σε ασθενείς με υπέρταση η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση είναι 10 mg. Ασθενείς με ισχυρά ενεργοποιημένο το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόλης (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 (βλέπε πίνακα 1).

Δόση συντήρησης

Η συνήθης αποτελεσματική δόση συντήρησης είναι 20 mg χορηγούμενη μια φορά την ημέρα. Εάν το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε περίοδο τουλάχιστον 2 – 4 εβδομάδων σε συγκεκριμένη δοσολογία, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

Η μέγιστη δόση η οποία χρησιμοποιήθηκε σε μακράς διάρκειας ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν 80 mg/ημέρα.

Ασθενείς που παίρνουν διουρητικά

Συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανισθεί μετά την έναρξη της θεραπείας με MEALIS. 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 MEALIS. Σε υπερτασικούς ασθενείς, στους οποίους η διουρητική θεραπεία δεν μπορεί να διακοπεί, η θεραπεία με MEALIS 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 4.4 και 4.5).

Δοσολογία σε Νεφρική Ανεπάρκεια

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

Κάθαρση κρεατινίνης	Αρχική δόση (mg/ημέρα)
Λιγότερη από 10 ml/min (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών σε αιμοδιύλιση)	2.5 mg*
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 ρυθμισθεί η αρτηριακή πίεση ή μέχρι το μέγιστο των 40 mg ημερησίως.

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια το MEALIS πρέπει να χορηγείται σαν επιπρόσθετη θεραπεία μαζί με διουρητικά και, όπου χρειάζεται, δακτυλίτιδα ή β-αναστολείς. Η χορήγηση MEALIS 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 MEALIS 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 μία φορά την ημέρα.

Η ρύθμιση της δόσης πρέπει να βασίζεται στην κλινική απόκριση εκάστου ασθενούς.

Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής υπότασης, π.χ. ασθενείς με έλλειμμα άλατος με ή χωρίς υπονατριαιμία, 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 την έναρξη της θεραπείας με MEALIS. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά (βλέπε 4.4).

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν τη δέουσα, τυπική συνιστώμενη αγωγή, όπως θρομβολυτικά, ασπιρίνη και β-αναστολείς. Το MEALIS είναι συμβατό με ενδοφλεβίως ή διαδερμικώς χορηγούμενη νιτρογλυκερίνη.

Δόση έναρξης (πρώτες 3 ημέρες μετά το έμφραγμα)

Η θεραπεία με MEALIS 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. Σαν 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 mmHg ή μικρότερη), κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την διάρκεια των 3 πρώτων ημερών μετά το έμφραγμα, πρέπει να λαμβάνουν χαμηλότερη δόση: 2.5 mg

από το στόμα (βλέπε 4.4). Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <80 ml/min) η αρχική δόση πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς. (βλέπε 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 mmHg), μπορεί να χορηγηθεί ημερήσια δόση συντήρησης 5 mg με προσωρινές μειώσεις σε 2.5 mg, εάν απαιτείται.

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

Η χορήγηση MEALIS πρέπει να συνεχιστεί για 6 εβδομάδες και να επανεκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς.

Ασθενείς που θα παρουσιάσουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, πρέπει να συνεχίσουν το MEALIS (βλέπε 4.2).

Νεφρικές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη

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

Επί νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min) η αρχική δόση MEALIS πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε Πίνακα 1).

Χρήση στα παιδιά

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για τη χορήγηση του MEALIS στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση στα παιδιά.

Χρήση στους ηλικιωμένους

Σε κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε καμιά διαφορά σε σχέση με την ηλικία, όσο αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου. Εντούτοις, όταν η προχωρημένη ηλικία συνοδεύεται από μείωση της νεφρικής λειτουργίας, ακολουθούνται οι οδηγίες που αναφέρονται παρακάτω στον πίνακα 1. Στη συνέχεια, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την απόκριση στην αρτηριακή πίεση.

Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού

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

4.3 Αντενδείξεις

Το MEALIS αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του ή σε οποιοδήποτε άλλο αναστολέα του MEA, σε ασθενείς με ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος, που έχει συσχετισθεί με προηγούμενη χορήγηση αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, και σε ασθενείς με

κληρονομικό, ιδιοπαθές αγγειοίδημα.

Το MEALIS αντενδείκνυται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε 4.6).

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις & Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη Χρήση

Συμπτωματική υπόταση

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Η συμπτωματική υπόταση έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με μη επιλεγμένη υπέρταση. Σε υπερτασικούς ασθενείς που παίρνουν MEALIS, 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, ή σε ασθενείς που έχουν σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη (βλέπε ενότητες 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης» και 4.8 «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). 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, υπονατρίαμια ή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η έναρξη της θεραπείας και οι προσαρμογές της δοσολογίας πρέπει να λαμβάνουν χώρα κάτω από πολύ στενή ιατρική παρακολούθηση.

Παρόμοια μέτρα εφαρμόζονται για τους ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια 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 MEALIS. 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 MEALIS.

Υπόταση σε Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με MEALIS 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 μέρες μετά το έμφραγμα, η δόση πρέπει να ελαττώνεται εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι 120 mmHg ή μικρότερη. Οι δόσεις συντήρησης πρέπει να ελαττώνεται σε 5mg ή προσωρινά σε 2.5mg, εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι 100mmHg ή μικρότερη. Εάν η υπόταση επιμεινεί (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 90mmHg για περισσότερο από 1 ώρα) το

MEALIS θα πρέπει να διακοπεί.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας / Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με τους άλλους αναστολείς-MEA το MEALIS πρέπει να δίνεται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας και κώλυμα στη ροή εξόδου της αριστερής κοιλίας όπως επί στενώσεως της αορτής ή υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min) η αρχική δόση MEALIS πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς (βλ. πίνακα 1, λήμμα 4.2) και σύμφωνα με την απόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Στους ασθενείς αυτούς, η μέτρηση των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης του αίματος, είναι μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η υπόταση που οφείλεται στην έναρξη της θεραπείας με αναστολείς του 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 των νεφρικών αρτηριών ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας 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. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαριά υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια στους ανωτέρω ασθενείς που πάσχουν και από νεφραγγειακή υπέρταση. Στους ασθενείς αυτούς, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, με χαμηλές δόσεις και προσεκτική ρύθμιση της δόσης. Επειδή η αγωγή με διουρητικά είναι ένας επιβαρυντικός παράγοντας, ο οποίος συμβάλει στα ανωτέρω, πρέπει να διακόπτεται, και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με MEALIS.

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 MEALIS χορηγήθηκε μαζί με διουρητικό. Αυτό είναι πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης και/ή διακοπή του διουρητικού και/ή του MEALIS.

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

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 του lisinopril. Μπορεί να εμφανιστεί οποτεδήποτε στην διάρκεια της θεραπείας. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, το MEALIS 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 διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας, οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν παρατεταμένη παρακολούθηση διότι μπορεί τα αντισταμινικά και τα κορτικοστεροειδή να μην είναι αποτελεσματικά. Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί θάνατοι από αγγειοοίδημα της γλώσσας ή του λάρυγγα. Οίδημα της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών, ειδικά στους ασθενείς με ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στις αεροφόρες οδούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται επείγουσα θεραπευτική αγωγή, η οποία περιλαμβάνει χορήγηση αδρεναλίνης και/ή 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 αγγειονευρωτικού οιδήματος, που δεν είχε σχετιστεί με θεραπεία με αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, ίσως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αγγειονευρωτικού οιδήματος κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (βλέπε επίσης 4.3 «Αντενδείξεις»).

Αναφυλακτικές αντιδράσεις σε ασθενείς σε αιμοδιύλιση

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

Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια αφαίρεσης LDL (Λιπιδιοαφαίρεση)

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

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση

Ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, κατά την διάρκεια θεραπείας απευαισθητοποίησης (π.χ. τοξίνη υμενόπτερων), εμφάνισαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν, όταν διεκόπη προσωρινά η χορήγηση αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, αλλά εμφανίστηκαν πάλι όταν επαναχορηγήθηκε από αμέλεια.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

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

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυττάρωση

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυττάρωση, θρομβοκυτοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αναστολείς – ΜΕΑ. Ουδετεροπενία εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου. Η ουδετεροπενία/ακοκκιοκυττάρωση είναι αναστρέψιμες μετά την διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ.

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

Φυλή

Η ανάπτυξη αγγειοιδήματος από αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης εμφανίζεται, σε μεγαλύτερο ποσοστό στους μαύρους ασθενείς απ' ότι στους υπόλοιπους. Όπως και με άλλους αναστολείς – ΜΕΑ το lisinopril μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό στην μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς απ' ότι στους υπόλοιπους. Αυτό συμβαίνει πιθανότατα λόγω του μεγαλύτερου ποσοστού ασθενών με χαμηλά επίπεδα ρενίνης ανάμεσα στο πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

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.

Χειρουργική Επέμβαση/Αναισθησία

Το MEALIS μπορεί να αναστείλει τον σχηματισμό αγγειοτασίνης II που προκαλείται από απελευθέρωση της ρενίνης σε ασθενείς που υφίστανται σοβαρή χειρουργική επέμβαση, όπως επίσης και κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με αναισθητικά μέσα που προκαλούν υπόταση.

Εάν εμφανισθεί υπόταση, η οποία θεωρηθεί ότι οφείλεται σ' αυτόν τον μηχανισμό μπορεί να διορθωθεί με χορήγηση υγρών για αύξηση του όγκου του πλάσματος.

Υπερκαλιαιμία

Κατά την διάρκεια της αγωγής με έναν αναστολέα ΜΕΑ, μπορεί να εμφανιστεί αύξηση του καλίου του ορού. Ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτη ή ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο, ή φάρμακα τα οποία συνδέονται με αύξηση των επιπέδων καλίου του πλάσματος (π.χ. ηπαρίνη), είναι μεγαλύτερος ο κίνδυνος ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας. Εάν όμως η ταυτόχρονη χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων θεωρείται απαραίτητη, πρέπει να χρησιμοποιούνται με συχνή παρακολούθηση των τιμών του καλίου του ορού.

Διαβητικοί ασθενείς

Στους διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους χορηγείται αντιδιαβητική θεραπεία από το στόμα ή ινσουλίνη, πρέπει να υπάρχει εντατικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα κατά την διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με αναστολείς – ΜΕΑ.

Λίθιο

Γενικώς δεν συνιστάται ο συνδυασμός λιθίου ΜΕΑΛΙΣ (βλέπε 4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Κύηση και γαλουχία

Η λισινοπρίλη δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Δεν θα πρέπει να ξεκινάει θεραπεία με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ) κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της κύησης με α-ΜΕΑ θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφάλειας για τη χρήση του φαρμάκου κατά τη κύηση. Η λισινοπρίλη αντενδείκνυται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλέπε 4.3). Η λισινοπρίλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως, όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6). Η χρήση της λισινοπρίλης δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα Φάρμακα & Άλλες Μορφές Αλληλεπίδρασης

Διουρητικά

Όταν ένα διουρητικό προστίθεται στην θεραπεία ενός ασθενούς ο οποίος λαμβάνει ΜΕΑΛΙΣ, συνήθως αντιυπερτασικό αποτέλεσμα είναι προσθετικό.

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 ΜΕΑΛΙΣ.

Η πιθανότητα της συμπτωματικής υπότασης με το ΜΕΑΛΙΣ μπορεί να ελαττωθεί με την διακοπή του διουρητικού πριν την έναρξη της θεραπείας με το ΜΕΑΛΙΣ (βλέπε 4.2 και 4.4).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου, ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο

Αν και στις κλινικές μελέτες το κάλιο του ορού συνήθως παρέμενε σε φυσιολογικά όρια, υπερκαλιαιμία εμφανίστηκε σε ορισμένους ασθενείς.

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών π.χ. σπιρονολακτόνης, τριαμετένης ή αμιλορίδης, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο. Ειδικότερα σε ασθενείς με μείωση της νεφρικής λειτουργίας η χρήση συμποληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών ή υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού.

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

Λίθιο

Έχει αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του MEA 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 αναστολείς-MEA. Ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου και MEALIS δεν συνιστάται, αλλά αν η συγχορήγηση αποδειχθεί απαραίτητη, τα επίπεδα του λιθίου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συμπεριλαμβανομένου του Ακετυλοσακικυλικού οξέος = 3G/ημέρα.

Η χρόνια χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου, μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση ενός αναστολέα του MEA. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDS) και οι αναστολείς του MEA ασκούν αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου του ορού, ενώ η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί. Αυτές οι επιδράσεις είναι κατά κανόνα αναστρέψιμες. Σπάνια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία όπως οι ηλικιωμένοι και αφυδατωμένοι.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες

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

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/αντιψυχωτικά/αναισθητικά

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

Συμπαθητικομιμητικά

Μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές ιδιότητες των αναστολέων του MEA.

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, 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.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, θρομβολυτικά, β-αναστολείς, νιτρώδη

Το ΜΕΑΛΙΣ μπορεί να χορηγείται, ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε καρδιολογικές δόσεις, θρομβολυτικά, β-αναστολείς, νιτρώδη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Το ΜΕΑΛΙΣ δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Η ασθενής θα πρέπει να αλλάζει την θεραπεία αμέσως μόλις διαπιστωθεί ότι είναι έγκυος ή σκοπεύει να μείνει έγκυος. Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με Αναστολείς-ΜΕΑ δεν έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπους, αλλά ένας περιορισμένος αριθμός περιπτώσεων τοξικής έκθεσης σε αναστολείς-ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο, δεν φάνηκε να εκδηλώνει δυσπλασίες συμβατές με την εμβρυοτοξικότητα στους ανθρώπους, όπως περιγράφεται κατωτέρω.

Το ΜΕΑΛΙΣ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλέπε 4.3).

Παρατεταμένη χορήγηση των αναστολέων-ΜΕΑ κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης έχει συσχετισθεί με εμβρυϊκή τοξικότητα στον άνθρωπο (έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση σύγκλισης των ραφών του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα, (νεφρική αναπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε 5.3).

Όταν έχει ληφθεί ΜΕΑΛΙΣ κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης προτείνεται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Τα βρέφη, οι μητέρες των οποίων έχουν πάρει ΜΕΑΛΙΣ πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένα για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία. Το ΜΕΑΛΙΣ, το οποίο διαπερνά τον πλακούντα, έχει απομακρυνθεί από το κυκλοφορικό σύστημα του νεογέννητου με περιτοναϊκή διάλυση, με κάποιο κλινικό όφελος, και θεωρητικά μπορεί να απομακρυνθεί με αφαιμαξομετάγγιση.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν το ΜΕΑΛΙΣ απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η λισινοπρίλη απεκκρίνεται με το μητρικό γάλα σε θηλάζοντα ποντίκια.. Συνιστάται, οι μητέρες που θηλάζουν να μην λαμβάνουν ΜΕΑΛΙΣ.

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 αναφορικά με την θεραπεία με MEALIS και άλλους αναστολείς του MEA με την ακόλουθη συχνότητα :
Πολύ συχνές (> 10%). Συχνές ($\geq 1\% < 10\%$), Ασυνήθεις ($\geq 0,1 < 1\%$), Σπάνιες ($\geq 0,01 < 0,1\%$), Πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$) περιλαμβανομένων και των μεμονωμένων αναφορών.

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.
Πολύ σπάνιες: ελαττωμένη δραστηριότητα του μυελού των οστών, αναιμία, θρομβοκυτοπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυταραιμία (βλ.παρ.4.4), αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενοπάθεια, αυτοάνοση νόσος.

Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: υπογλυκαιμία.

Νευρικό σύστημα και ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: ζάλη, πονοκέφαλος.
Ασυνήθεις: αλλαγές της διάθεσης, παραισθησίες, ίλιγγος, διαταραχές της γεύσης, διαταραχές του ύπνου.
Σπάνιες: διανοητική σύγχυση.

Διαταραχές του καρδιαγγειακού συστήματος

Συχνές: ορθοστατική υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης)
Όχι συχνές: έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, πιθανότατα δευτερογενή λόγω της σοβαρής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία. Σύνδρομο Raynaud.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, θώρακα, μεσοθωρακίου

Συχνές: βήχας.
Ασυνήθεις: ρινίτιδα.
Πολύ σπάνιες: βρογχόσπασμος, παραρρινοκολπίτιδα, αλλεργική κυψελιδίτις/ ηωσινοφιλική πνευμονία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: διάρροια, έμετος.
Ασυνήθεις: ναυτία, κοιλιακό άλγος και δυσπεψία
Σπάνια: ξηροστομία.
Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα, εντερικό αγγειοίδημα, ηπατοκυτταρική ή χολοστατική ηπατίτιδα, ίκτερος και ηπατική αναπάρκεια (βλ.4.4).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Ασυνήθεις: εξάνθημα, έκζεμα
Σπάνιες: υπερευαίσθησια/αγγειονευρωτικό οίδημα: αγγειονευρωτικό οίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, γλώσσας,

γλωττίδας, και/ή λάρυγγα (βλέπε 4.4), κνίδωση, αλωπεκία, ψωρίαση.

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

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

Διαταραχές του νεφρικού και ουροποιητικού συστήματος

Συχνές: νεφρική δυσλειτουργία

Ασυνήθεις: ουραιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Πολύ σπάνιες: ολιγουρία / ανουρία

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος/μαστών

Ασυνήθεις: ανικανότητα

Σπάνιες: γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και βλάβη στη θέση χορήγησης

Ασυνήθεις: κόπωση, αδυναμία.

Δοκιμασίες

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

Σπάνιες: αύξηση στην χολερυθρίνη ορού, υπονατρίαζα.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για υπερδοσολογία στους ανθρώπους. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με αναστολείς ΜΕΑ είναι υπόταση, καταπληξία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμός, βραδυκαρδία, αίσθημα παλμού, ταχυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχας. Η συνιστώμενη θεραπεία της υπερδοσολογίας είναι η ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Εάν εμφανιστεί υπόταση ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται στη θέση αντιμετώπισης καταπληξίας. Εάν είναι διαθέσιμα, πρέπει να εξετασθεί η ενδοφλέβια χορήγηση αγγειοτασίνης II και /ή κατεχολαμινών.

Εάν η λήψη είναι πρόσφατη, πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα για την αποφυγή της απορρόφησης του MEALIS (π.χ. έμετος, πύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών και θειικού νατρίου). Το MEALIS μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλέπε 4.4).

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

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

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες:

Το LISINOPRIL είναι αποστολέας της πεπτιδυλικής διπεπτιδάσης.

Το LISINOPRIL είναι αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) που καταλύει την αντίδραση μετατροπής της αγγειοτασίνης Ι στο αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο, Αγγειοτασίνη ΙΙ. Η Αγγειοτασίνη ΙΙ διεγείρει την παραγωγή της αλδοστερόνης από τον επινεφριδιακό φλοιό.

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.

Παρόλο που ο βασικός μηχανισμός, μέσω του οποίου η λισινοπρίλη μειώνει την αρτηριακή πίεση, είναι η καταστολή του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης, η λισινοπρίλη έχει αντιυπερτασικό αποτέλεσμα ακόμα και σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης. Το ΜΕΑ είναι ταυτόσημο της κινινάσης ΙΙ, ένα ένζυμο το οποίο αποδομεί την βραδυκινίνη. Παραμένει να διεκρινισθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα βραδυκινίνης, ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο, παίζουν ρόλο στις θεραπευτικές ιδιότητες της λισινοπρίλης..

Στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μελετήθηκε η επίδραση του LISINOPRIL στην θνησιμότητα και νοσηρότητα, συγκρίνοντας την υψηλή δόση (32.5mg 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 του 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 ανεπιθύμητων 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 ΜΕΑ, όπως υπόταση ή αλλοίωση 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.

Στη μελέτη GISSI-3, στην οποία χρησιμοποιήθηκε 2x2 παραγοντικός σχεδιασμός, συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της χορήγησης του LISINOPRIL και της τρινιτρικής γλυκερόλης, σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό για 6 εβδομάδες, σε 19.394 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η θεραπεία μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων του Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου. Στους ασθενείς του LISINOPRIL παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας κατά 11% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($2p=0,03$). Η μείωση στην ομάδα που ελάμβανε νιτρώδη δεν ήταν σημαντική, αλλά στην ομάδα που ελάμβανε το συνδυασμό του LISINOPRIL με το νιτρώδες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θνησιμότητας κατά 17% σε σχέση με την ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο ($2p=0,002$). Στις υπό-ομάδες των ηλικιωμένων (ηλικίας >70 ετών) και στις γυναίκες οι οποίοι είναι ασθενείς με προκαθορισμένη υψηλή θνησιμότητα παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στο συνδυασμένο τελικό σημείο της θνησιμότητας και της καρδιακής λειτουργίας. Στο συνδυασμένο αυτό τελικό σημείο για όλους τους ασθενείς περιλαμβανομένων και των υπό-ομάδων ασθενών υψηλής επικινδυνότητας, παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος για τις ομάδες ασθενών που ελάμβαναν LISINOPRIL ή συνδυασμό LISINOPRIL και νιτρώδους στις 6 εβδομάδες αλλά και στους 6 μήνες, καταδεικνύοντας όφελος στην πρόληψη για το LISINOPRIL.

Όπως και με κάθε αγγειοδιασταλτική θεραπεία, αυξημένη συχνότητα υπότασης και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας συνδέονται με το LISINOPRIL, χωρίς να προκύπτει αναλογική αύξηση της θνησιμότητας.

Σε μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη η οποία σύγκρινε το LISINOPRIL με έναν ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου σε 335 υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 με ανερχόμενη νεφροπάθεια και μικρολευκωματινουρία, το LISINOPRIL 10mg – 20 mg χορηγήθηκε μια φορά την ημέρα, για 12 μήνες. Παρατηρήθηκε μείωση της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 13/10mmHg και μείωση κατά 40% του ρυθμού απέκκρισης της λευκωματινής στα ούρα. Στην ομάδα ασθενών που ελάμβανε ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου, η μείωση της αρτηριακής πίεσης ήταν περίπου η ίδια με την ομάδα ασθενών που ελάμβανε LISINOPRIL, αλλά στην ομάδα του LISINOPRIL παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ρυθμού απέκκρισης λευκωματινής από τα ούρα, αποδεικνύοντας ότι ο μηχανισμός αναστολής του MEA δρα απευθείας στο νεφρικό ιστό και μειώνει την μικρολευκωματινουρία, επιπρόσθετα του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Η Λισινοπρίλη είναι ένας δραστικός αναστολέας MEA χορηγούμενος από το στόμα, που δεν περιέχει σουλφουδρίλιο.

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 lisinopril δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής.

Κατανομή

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

Απομάκρυνση

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 50mg/min. Οι φθίνουσες συγκεντρώσεις στον ορό, παρουσιάζουν παρατεταμένη τελική φάση που δεν συμβάλλει στην συσσώρευση του φαρμάκου. Αυτή η τελική φάση παρουσιάζει κορεννυόμενη δέσμευση με το ΜΕΑ και δεν είναι δοσοεξαρτώμενη.

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

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%).

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Η μείωση 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 30-80ml/min) οι μέσες τιμές της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) αυξήθηκαν μόνο κατά 13%, ενώ σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαταραχή (κάθαρση κρεατινίνης 5-30 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.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα στο αίμα και μεγαλύτερες τιμές για την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC), από ότι οι νεότεροι ασθενείς.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία, με βάση κλασικές μελέτες γενικής φαρμακολογίας, δεν έδειξαν κίνδυνο για τον άνθρωπο, τοξικότητα στην επαναλαμβανόμενη δόση, γονιδιακή τοξικότητα και καρκινογόνο δράση. Οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης σαν κατηγορία φαρμάκων έχουν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες, στα τελικά στάδια εμβρυογένεσης, οι οποίες οδηγούν σε θάνατο του εμβρύου και συγγενείς ανωμαλίες που επηρεάζουν ειδικά το κρανίο. Εμβρυϊκή τοξικότητα, ανωμαλίες ανάπτυξης και ανοικτός αρτηριακός πόρος έχουν επίσης αναφερθεί. Οι ανωμαλίες ανάπτυξης προέρχονται από την απευθείας δράση των Αναστολέων-ΜΕΑ στο εμβρυϊκό σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης και σε ένα μικρό ποσοστό λόγω της ισχαιμίας που προκαλείται από την υπόταση της μητέρας, την μειωμένη εμβρυοπλακουντιακή ροή αίματος και την μειωμένη μεταφορά οξυγόνου/θρεπτικών στοιχείων στο έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

6.1 Κατάλογος των εκδόχων: Μαννιτόλη, ασβέστιο φωσφορικό διϋδρικό, άμυλο αραβοσίτου, άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο, οξείδιο του σιδήρου (κόκκινο) lake (E 172) CI 77491, και στεατικό μαγνήσιο.

6.2 Ασυμβατότητες: Καμία γνωστή.

6.3 Χρόνος ζωής: 48 μήνες, σε θερμοκρασία ≤ 25 °C

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: Να φυλάσσεται σε χώρο ξηρό και δροσερό σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με τους 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη: *Mealis 10 mg/tab:* Κουτί από χαρτόνι που περιέχει δύο blisters από PVC –Αλουμίνιο των 7 δισκίων το κάθε ένα μαζί με την οδηγία χρήσεως (BT x 14 δισκία) ή και κουτί από χαρτόνι που περιέχει τρία blisters από PVC –Αλουμίνιο των 10 δισκίων το κάθε ένα μαζί με την οδηγία χρήσεως (BT x 30 δισκία).

Mealis 20 mg/tab: Κουτί από χαρτόνι που περιέχει δύο blisters από PVC – Αλουμίνιο των 7 δισκίων το κάθε ένα μαζί με την οδηγία χρήσεως (BT x 14 δισκία) ή και κουτί από χαρτόνι που περιέχει τρία blisters από PVC –Αλουμίνιο των 10 δισκίων το κάθε ένα μαζί με την οδηγία χρήσεως (BT x 30 δισκία).

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.
Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα
Τηλ.: 2106413160
Φαξ.: 2106445375

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Mealis 10 mg/tab: 35003/4 – 10 – 2010

Mealis 20 mg/tab: 40839/07/19 – 5 – 2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 2-12-2002/19-5 – 2008 _

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: