

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΤΟΥ ΚΡΑΤΟΥΣ ΜΕΛΟΥΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Σημείωση: Το παρόν SPC (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος) αποτελούσε παράρτημα της Απόφασης της Επιτροπής σχετικά με το παραπεμπτικό σύμφωνα με το Άρθρο 7(5) που αφορά το Lisinopril Biochemie και σχετικές ονομασίες. Τα κείμενα ήταν τότε έγκυρα.

Μετά την Απόφαση της Επιτροπής, οι Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους θα ενημερώσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, το παρόν SPC πιθανά να μην αντανακλά τα τρέχοντα κείμενα.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

επινοηθείσα ονομασία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα δισκίο περιέχει 5 mg, 10 mg ή 20 mg λισινοπρίλης, αντίστοιχα, ως διυδρική λισινοπρίλη.

Για έκδοχα, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

Τα δισκία των 5 mg είναι λευκά, στρογγυλά, μη επικαλυμμένα, επίπεδα, με διάμετρο 8 mm και με εγκοπή από τις δύο πλευρές.

Τα δισκία των 10 mg είναι ανοιχτού ροζ χρώματος, στρογγυλά, μη επικαλυμμένα, αμφίκυρτα με διάμετρο 7 mm και εγκοπή.

Τα δισκία των 20 mg είναι ροζ χρώματος, στρογγυλά, μη επικαλυμμένα, αμφίκυρτα με διάμετρο 9 mm και χαραγή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποκλειστικά ή παράλληλα με άλλες τάξεις αντιυπερτασικών παραγόντων, π.χ. τα διουρητικά θειαζίδης.

Θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε συνδυασμό με μη-καλιοσυντηρητικά διουρητικά και, εάν είναι απαραίτητο, με δακτυλίτιδα.

Θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, εντός 24 ωρών από την εμφάνιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς (συστολική αρτηριακή πίεση > 100 mm Hg, κρεατινίνη ορού < 177 micromol/L (2,0 mg/10 mL) και πρωτεϊνουρία < 500 mg/24ώρες).

Η λισινοπρίλη θα πρέπει να χορηγείται ως συμπλήρωμα στη συνήθη τυπική θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου (νιτρώδη, θρομβολυτικά, ακετυλοσαλικυλικό οξύ και β-αδρενεργικοί αποκλειστές).

Νεφρικές Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη

Θεραπεία της νεφρικής νόσου σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και άρχουσα νεφροπάθεια.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Προσοχή:

Διακριτή υπόταση με τη χορήγηση της πρώτης δόσης μπορεί να προκύψει στην ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου (ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη άλατος ή/και μειωμένο όγκο αίματος, δηλαδή μετά από αιμοκάθαρση, έμετο, διάρροια ή σε παράλληλη θεραπεία με διουρητικά, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, βαρείας μορφής υπέρταση ή νεφραγγειακή υπέρταση). Για τους ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη άλατος ή/και μειωμένο όγκο αίματος θα πρέπει οι παθολογικές αυτές

καταστάσεις να διορθώνονται εάν είναι δυνατόν πριν την έναρξη της θεραπείας, τα τυχόν διουρητικά θα πρέπει να διακόπτονται ή η δόση θα πρέπει να ελαττώνεται για 2 έως 3 ημέρες πριν τη θεραπεία με αναστολείς MEA, και η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με τη χαμηλότερη μονή δόση των 2,5 mg λισινοπρίλης το πρωί.

Σε περίπτωση υψηλού κινδύνου για βαρειάς μορφής οξεία υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά από ένα γιατρό, κατά προτίμηση σε νοσοκομείο, για το χρονικό διάστημα που αντιστοιχεί στην αναμενόμενη μέγιστη επίδραση μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (συνήθως 8 ώρες τουλάχιστον), καθώς και κάθε φορά που αυξάνεται η δόση του αναστολέα MEA ή/και του διουρητικού. Αυτό ισχύει επίσης για ασθενείς με στηθάγχη ή εγκεφαλοαγγειακή νόσο, όπου μία μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλική θρόμβωση.

Σε ασθενείς που πάσχουν από κακοήγη υπέρταση ή βαρειάς μορφής καρδιακή νόσο, η θεραπεία και η ρύθμιση της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε νοσοκομείο.

Εκτός εάν έχει συνταγογραφηθεί κάτι διαφορετικό, συνιστάται η ακόλουθη δοσολογία:

Αρτηριακή υπέρταση

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 5 – 10 mg το πρωί. Η δόση θα πρέπει να τιτλοποιείται έως ότου επιτευχθεί ο μέγιστος δυνατός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των αυξήσεων της δόσης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 3 εβδομάδες.

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 20 mg λισινοπρίλης άπαξ ημερησίως, αλλά δόσεις έως και 80 mg άπαξ ημερησίως μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Μία χαμηλότερη αρχική δόση (2,5 mg λισινοπρίλης το πρωί) είναι απαραίτητη σε περίπτωση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, καρδιακής ανεπάρκειας, σε ασθενείς που δεν είναι ανεκτή η διακοπή των διουρητικών, σε ασθενείς που έχουν απώλεια όγκο αίματος ή/και νάτριο(δηλαδή μετά από έμετο, διάρροια ή θεραπεία με διουρητικά), σε ασθενείς με βαρειάς μορφής ή νεφροαγγειακή υπέρταση και σε ηλικιωμένους.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η λισινοπρίλη μπορεί να χορηγείται ως συμπλήρωμα σε μία εξελισσόμενη θεραπεία με διουρητικά και δακτυλίτιδα.

Η αρχική δόση είναι 2,5 mg λισινοπρίλης το πρωί. Η δόση συντήρησης θα πρέπει να τιτλοποιείται σταδιακά με μία αύξηση 2,5 mg κάθε φορά.

Η αύξηση της δόσης θα πρέπει να εξαρτάται από την απόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των αυξήσεων των δόσεων θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 2 εβδομάδες και κατά προτίμηση 4 εβδομάδες. Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 5-20 mg άπαξ ημερησίως.

Η μέγιστη ημερήσια δόση των 35 mg λισινοπρίλης δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται (βλ. προειδοποιητική σημείωση ανωτέρω).

Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

Η λισινοπρίλη θα πρέπει να χορηγείται ως συμπλήρωμα σε μία γενική τυπική θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η θεραπεία με λισινοπρίλη μπορεί να ξεκινήσει εντός 24 ωρών μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός. Η αρχική δόση είναι 5 mg λισινοπρίλης και στη συνέχεια 5 mg μετά 24 ώρες, 10 mg μετά 48 ώρες και μετά 10 mg άπαξ ημερησίως. Ασθενείς με χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (120 mm Hg ή χαμηλότερη) κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ημερών μετά το έμφραγμα, θα πρέπει να

λαμβάνουν μία χαμηλότερη δόση – 2,5 mg (βλ. ενότητα 4.4). Σε περίπτωση υπότασης (συστολική αρτηριακή πίεση χαμηλότερη από 100 mm Hg), μία ημερήσια δόση συντήρησης 5 mg κατά μέγιστο μπορεί να χορηγηθεί, πιθανώς με μία μείωση στα 2,5 mg. Εάν η υπόταση επιμένει (συστολική αρτηριακή πίεση χαμηλότερη από 90 mm Hg για περισσότερο από 1 ώρα) παρά τη μείωση της δόσης στα 2,5 mg λισινοπρίλης ημερησίως, η λισινοπρίλη θα πρέπει να διακόπτεται.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για 6 εβδομάδες. Η χαμηλότερη δόση συντήρησης είναι 5 mg λισινοπρίλης ημερησίως. Ασθενείς με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας θα πρέπει να συνεχίζουν τη θεραπεία.(βλ. Λήμμα 4.4.)

Η λισινοπρίλη είναι συμβατή με ενδοφλέβια ή διαδερμική χορήγηση νιτρογλυκερίνης.

Νεφρικές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη

Σε υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η δόση είναι 10 mg λισινοπρίλης άπαξ ημερησίως, η οποία πρέπει να αυξηθεί στα 20 mg άπαξ ημερησίως εάν αυτό είναι απαραίτητο, για να επιτευχθεί μία διαστολική αρτηριακή πίεση, σε καθιστή θέση, κάτω από 90 mm Hg.

Δοσολογία επί μετρίως πλημμελούς νεφρικής λειτουργίας

Κάθαρση κρεατινίνης από 30 έως 70 mL/λεπτό και σε ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 65 ετών): Η αρχική δόση είναι 2,5 mg λισινοπρίλης το πρωί.

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 5 έως 10 mg λισινοπρίλης ημερησίως ανάλογα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης.

Η μέγιστη δόση των 20 mg λισινοπρίλης ημερησίως δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται.

Συνιστάται η διακοπή της χορήγησης διουρητικών 2 έως 3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με λισινοπρίλη. Η πιθανότητα υποτασικών επιδράσεων από τη λισινοπρίλη μπορεί να ελαχιστοποιηθεί είτε με διακοπή των διουρητικών είτε με αύξηση της πρόσληψης άλατος πριν την έναρξη της θεραπείας με λισινοπρίλη.

Η λισινοπρίλη πρέπει να λαμβάνεται ανεξάρτητα από το φαγητό, αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται με επαρκή ποσότητα νερού. Η λισινοπρίλη πρέπει να χορηγείται μόνο άπαξ ημερησίως.

Παιδιά

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χρήσης σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς, η χρήση σε παιδιά δεν συνιστάται.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη λισινοπρίλη, τα έκδοχά της ή άλλους αναστολείς MEA.
- Προηγούμενο ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος σε σχέση με θεραπεία με έναν αναστολέα MEA, κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειονευρωτικό οίδημα (βλ. ενότητα 4.4).
- Σχετική με την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς στένωση της αορτής ή των μιτροειδών βαλβίδων ή υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.
- Συστολική αρτηριακή πίεση <100 mmHg πριν την έναρξη της θεραπείας με λισινοπρίλη.
- Κύηση ή γαλουχία (βλ. ενότητα 4.6).
- Παράλληλη χρήση της λισινοπρίλης και μεμβρανών υψηλής διαπερατότητας πολυ(ακρυλονιτριλίου, νατριο-2-μεθυλαλλυλ-σουλφονικό) (δηλαδή AN69) για αιμοκάθαρση σε περίπτωση κρίσης ενέχει κίνδυνο αναφυλακτικών αντιδράσεων (αντιδράσεις υπερευαισθησίας που συνιστούν shock). Ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει συνεπώς να αποφεύγεται είτε με τη χρήση άλλων φαρμάκων από τους αναστολείς MEA για τη θεραπεία της υπέρτασης ή/και της καρδιακής ανεπάρκειας είτε με τη χρήση άλλων μεμβρανών για αιμοκάθαρση (βλ. ενότητα 4.4).
- Καρδιογενές shock
- Σοβαρή πλημμελής νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/λεπτό).

- Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η θεραπεία με λισινοπρίλη πρέπει να ξεκινά εντός του νοσοκομείου, στην περίπτωση ασθενών που λαμβάνουν υψηλές ή επαναλαμβανόμενες δόσεις διουρητικών (> 80 mg φουροσεμίδης), οι ασθενείς με υπογκαιμία, υπονατριαιμία (νάτριο ορού < 130 mmL/L), προϋπάρχουσα υπόταση, ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική βλάβη ή ασθενείς σε θεραπεία με υψηλές δόσεις αγγειοδιασταλτικών όπως και ασθενών ηλικίας 70 ετών και άνω.

Υπόταση

Η λισινοπρίλη μπορεί να προκαλέσει μία σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Η συμπτωματική υπόταση είναι σπάνια σε ασθενείς με ανεπείλεκτη υπέρταση. Είναι περισσότερο πιθανό να εμφανιστεί σε ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν ελάττωση του όγκου του αίματος ως αποτέλεσμα της θεραπείας με διουρητικά, του περιορισμού του άλατος από τη διατροφή, της αιμοκάθαρσης, της διάρροιας ή της έμεσης. Έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με βαρείας μορφής καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς συνυπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό είναι περισσότερο πιθανό σε ασθενείς σε υψηλές δόσεις διουρητικών της αγκύλης ή σε ασθενείς με υπονατριαιμία ή με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, ιδιαίτερα σε ένα νοσοκομείο, με χαμηλές δόσεις, προσεκτική αύξηση της δόσης και σύγχρονο έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων καλίου στον ορό. Εάν είναι δυνατόν, η θεραπεία με διουρητικά πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Τέτοιες παθήσεις εφαρμόζονται, επίσης, σε ασθενείς με ισχαιμικές καρδιακές- ή εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις, στις οποίες η υπερβολική υπόταση μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ένα εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο.

Σε περίπτωση υπότασης, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση. Η πλήρωση του όγκου με ενδοφλέβιο φυσιολογικό ορό είναι ίσως απαραίτητη. Η ατροφία είναι, ίσως, απαραίτητη στη θεραπεία μίας συνδεόμενης με την περίπτωση αυτή βραδυκαρδίας. Η εμφάνιση υπότασης μετά από την αρχική δόση δεν αποκλείει μία περαιτέρω προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης του φαρμάκου, μετά την αποτελεσματική διαχείριση.

Εάν μία μη-οξεία υπόταση γίνει συμπτωματική σε ασθενείς με καρδιακή νόσο, μία μείωση της δόσης ή/και διακοπή της θεραπείας με διουρητικά ή/και λισινοπρίλη είναι, ενδεχομένως, απαραίτητη.

Εάν είναι δυνατόν η θεραπεία με διουρητικά πρέπει να διακόπτεται για 2 ή 3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με λισινοπρίλη.

Υπόταση επί οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου

Η θεραπεία με λισινοπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, εάν υπάρχει κίνδυνος για πρόσθετη σοβαρή αιμοδυναμική επιδείνωση μετά από θεραπεία με αγγειοδιασταλτικά. Αυτό ίσχυε για ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση 100 mmHg ή και λιγότερο ή με καρδιογενές shock. Η δόση συντήρησης πρέπει να μειώνεται στα 5 mg ή προσωρινά στα 2.5 mg, εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι 100 mmHg ή μικρότερη.

Η θεραπεία ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με λισινοπρίλη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπόταση.

Σε επίμονη υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg για περισσότερο από 1 ώρα), η λισινοπρίλη πρέπει να διακόπτεται.

Οι ασθενείς με σοβαρά μειωμένη καρδιακή λειτουργία μετά από οξύ καρδιακό επεισόδιο, μπορούν να λάβουν λισινοπρίλη μόνο εάν είναι αιμοδυναμικά σταθεροί.

Νεφραγγειακή υπέρταση / στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας, όταν ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση και προϋπάρχουσα αμφίπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή αρτηριακή στένωση σε έναν μόνο νεφρό αντιμετωπίζονται με λισινοπρίλη. Η θεραπεία με διουρητικά μπορεί να αποτελεί μέρος της αιτίας. Απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να εμφανιστεί μόνο με ήπιες μεταβολές της κρεατινίνης ορού, ακόμη και σε ασθενείς με μονόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία πρέπει να ξεκινά μέσα στο νοσοκομείο, να παρακολουθείται στενά από έναν γιατρό, με χαμηλές δόσεις και προσεκτική αύξηση της δόσης. Η θεραπεία με διουρητικά πρέπει να διακόπτεται και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η λισινοπρίλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min.) (βλέπε ενότητα 4.3). Η λισινοπρίλη πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, όπου μειωμένες ή λιγότερες δόσεις μπορεί να είναι απαραίτητες (βλέπε ενότητα 4.2).

Μεταβολές στη νεφρική λειτουργία πρέπει να αναμένονται σε ευαίσθητους ασθενείς εξαιτίας της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται στο βαθμό που κρίνεται απαραίτητη, σε εκείνους που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια.

Η νεφρική ανεπάρκεια σε σχέση με τη λισινοπρίλη παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Η νεφρική ανεπάρκεια σε σχέση με τη λισινοπρίλη είναι συνήθως αναστρέψιμη, εάν ανακαλυφθεί πρόωρα και αντιμετωπισθεί καταλλήλως.

Σε μερικούς ασθενείς δίχως διαφανιζόμενη προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην ουρία του αίματος και την κρεατινίνη ορού όταν τους συγχωρηγήθηκαν διουρητικά. Μείωση της δόσης της λισινοπρίλης ή/και διακοπή των διουρητικών ίσως απαιτηθεί.

Επί οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, η θεραπεία με λισινοπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που φέρουν σημεία μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, οριζόμενης από συγκέντρωση κρεατινίνης ορού ≥ 177 micromol/L (2.0 mg/10 mL) ή/και πρωτεϊνουρία άνω των 500 mg/24h. Εάν αναπτυχθεί μειωμένη νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λισινοπρίλη (κάθαρση κρεατινίνης ορού < 30 mL/min ή διπλασιασμός των τιμών πριν τη θεραπεία), η χορήγηση της λισινοπρίλης πρέπει να διακόπτεται.

Δεν υπάρχει πείρα όσον αφορά στη χορήγηση της λισινοπρίλης σε δέκτες μοσχεύματος νεφρού. Η θεραπεία με λισινοπρίλη, συνεπώς, δεν συνιστάται.

Αιμοκάθαρση

Η σύγχρονη χρήση λισινοπρίλης και μεμβρανών υψηλής διαπερατότητας πολυ(ακρυλονιτριλίου, νάτριο-2-μεθυλαλλυλ-σουλφονικό) (δηλαδή AN69) κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης ή της αιμοδιήθησης είναι πιθανό να παρουσιάσει αναφυλακτικές αντιδράσεις όπως οίδημα προσώπου, ερυθρίαση, υπόταση και δύσπνοια εντός ελαχίστων λεπτών από την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεμβρανών για την αιμοκάθαρση ή ενός εναλλακτικού αντιυπερτασικού φαρμάκου για τη θεραπεία της υπέρτασης ή της καρδιακής ανεπάρκειας (βλέπε ενότητα 4.3).

Υποκαλιαιμία

Υποκαλιαιμία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λισινοπρίλη, ιδιαίτερα παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας ή/και καρδιακής ανεπάρκειας. Συμπληρώματα καλίου ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά συνιστώνται γενικώς, αφού οδηγούν σε σημαντικές αυξήσεις στο κάλιο του ορού. Εάν η σύγχρονη χορήγηση των παραπάνω κρίνεται κατάλληλη, τότε αυτό πρέπει να πραγματοποιείται με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου ορού.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν αντιδρούν συνήθως στα αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Η χρήση της λισινοπρίλης συνεπώς, δεν συνιστάται.

Πρωτεϊνουρία

Μπορεί να εμφανιστεί, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπάρχουσα πλημμελή νεφρική λειτουργία ή σε λαμβάνοντες σχετικά μεγάλες δόσεις λισινοπρίλης. Η λισινοπρίλη πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από αυστηρή εκτίμηση της αναλογίας ρίσκου-οφέλους της θεραπείας για τους ασθενείς με κλινικά σημαντική πρωτεϊνουρία (περισσότερο από 1g/ημέρα) και οι κλινικές καθώς και εργαστηριακές παράμετροι πρέπει να ελέγχονται τακτικά.

Ηλικιωμένοι

Μερικοί ηλικιωμένοι ασθενείς ανταποκρίνονται ενδεχομένως περισσότερο σε έναν αναστολέα MEA από ότι οι νεώτεροι ασθενείς. Η χορήγηση μίας χαμηλής αρχικής δόσης (2.5 mg λισινοπρίλης) και ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας ή/και οι τυπικές εργαστηριακές παράμετροι κατά την έναρξη της θεραπείας.

LDL-λιπιδική αφαίρεση / απευαισθητοποίηση

Η χρήση ενός αναστολέα MEA κατά τη διάρκεια της LDL (λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας) αφαίρεσης με θειϊκή δεξτράνη μπορεί να προκαλέσει απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτικές αντιδράσεις (π.χ. πτώση της αρτηριακής πίεσης, δύσπνοια, έμετος, αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις) μπορεί, επίσης, να εμφανιστούν σε ταυτόχρονη χορήγηση της λισινοπρίλης και της θεραπείας απευαισθητοποίησης στο δηλητήριο του εντόμου (π.χ. δήγμα μέλισσας και σφήκας).

Εάν η LDL αφαίρεση ή η θεραπεία απευαισθητοποίησης στο δηλητήριο του εντόμου είναι απαραίτητη, η λισινοπρίλη πρέπει προσωρινά να αντικαθίσταται από άλλα φάρμακα (όχι αναστολείς MEA) για τη θεραπεία της υπέρτασης ή της καρδιακής ανεπάρκειας.

Αγγειονευρωτικό οίδημα (βλέπε ενότητα 4.3)

Αγγειονευρωτικό οίδημα στο πρόσωπο, στα άκρα, στα χείλη, στους βλεννογόνους, στη γλώσσα, στη γλωττίδα ή/και το λάρυγγα μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς σε θεραπεία με αναστολείς MEA, συμπεριλαμβανομένης της λισινοπρίλης, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις βαρείας μορφής αγγειοοιδήματος μπορεί να αναπτυχθεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία με έναν αναστολέα MEA. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η χορήγηση της λισινοπρίλης πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και να αντικαθίσταται από έναν παράγοντα που να ανήκει σε μία άλλη τάξη προϊόντων.

Στις περιπτώσεις όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και τα χείλη, η κατάσταση συνήθως εξαφανίζεται με την παύση της θεραπείας, ωστόσο, η χορήγηση αντιισταμινικών μπορεί να δοκιμασθεί για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Ασθενείς, οι οποίοι έπασχαν στο παρελθόν από αγγειονευρωτικό οίδημα δίχως συσχέτιση με τη θεραπεία με αναστολείς MEA, μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αγγειονευρωτικού οιδήματος μετά τη λήψη ενός αναστολέα MEA. Αγγειονευρωτικό οίδημα, όπου ενέχονται η γλώσσα, η γλωττίδα ή/και ο λάρυγγας μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Η θεραπεία έκτακτης ανάγκης πρέπει να ξεκινά, συμπεριλαμβάνοντας, αλλά όχι υποχρεωτικά περιοριζόμενη σε άμεση υποδόρια ένεση 0.3 έως 0.5 mg αδρεναλίνης επινεφρίνης διαλύματος 1:1000 ή σε βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης (παρακαλείσθε να προσέχετε τυχόν αποφράξεις αρτηριών ακολουθείτε τις οδηγίες αραίωσης), με έλεγχο του ΗΚΓ και της αρτηριακής πίεσης. Η νοσηλεία των

ασθενών είναι απαραίτητη. Ο κατάλληλος έλεγχος πρέπει να ξεκινά για διάστημα τουλάχιστον 12 έως 24 ωρών για να εξασφαλιστεί ότι τα συμπτώματα έχουν εξαφανιστεί πλήρως, πριν την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο.

Οι αναστολείς ΜΕΑ προκαλούν υψηλότερο βαθμό αγγειοοιδήματος σε έγχρωμους ασθενείς από ότι σε μη-έγχρωμους.

Στένωση αορτής / υπερτροφία μυοκαρδίου

Οι αναστολείς ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με μία απόφραξη στην οδό της εκροής της αριστερής κοιλίας. Η λισινοπρίλη αντενδείκνυται, εάν η υπερτροφία σχετίζεται με την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς.

Ουδετεροπενία / ακοκκιοκυττάρωση

Ο κίνδυνος ουδετεροπενίας φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενος και ότι σχετίζεται με τον τύπο καθώς και ότι εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Παρατηρείται σπάνια σε ασθενείς με ανεπίπλεκτο υπέρταση, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με κάποιο βαθμό νεφρικής βλάβης, ιδιαίτερα εάν σχετίζεται με νόσο του κολλαγόνου (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος ή σκληροδερμία) και με θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες). Ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων αυτών των ασθενών πρέπει να ελέγχεται τακτικά. Είναι αναστρέψιμο μετά τη διακοπή της λήψης του αναστολέα ΜΕΑ.

Βήχας

Βήχας έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολείς ΜΕΑ. Ο βήχας είναι συνήθως ξηρός και μη-παραγωγικός και εξαφανίζεται μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Χειρουργείο / Αναισθησία

Η λισινοπρίλη μπορεί να προκαλέσει υπόταση ή ακόμη και υποτασικό σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζον χειρουργείο ή κατά τη διάρκεια της αναισθησίας μέσω της ενίσχυσης άλλων υποτασικών ενδεχόμενων. Αυτή η υπόταση μπορεί να διορθωθεί μέσω διαστολής του όγκου (βλέπε ενότητα 4.5). Η θεραπεία με λισινοπρίλη πρέπει να διακόπτεται την προηγούμενη ημέρα από τη χειρουργική επέμβαση.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά

Όταν ένα διουρητικό χορηγείται μαζί με τη λισινοπρίλη, η αντιυπερτασική επίδραση είναι συνήθως αθροιστική. Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, και ειδικά εκείνοι με μειωμένη πρόσληψη άλατος ή/και μειωμένο όγκο αίματος, ενδέχεται να παρουσιάσουν υπέρμετρη μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά την έναρξη της θεραπείας με λισινοπρίλη. Η πιθανότητα συμπτωματικής υπότασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λισινοπρίλη μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τη διακοπή των διουρητικών πριν την έναρξη της θεραπείας με λισινοπρίλη (βλ. ενότητες 4.2 και 4.4) αυξάνοντας τον όγκο ή την πρόσληψη άλατος πριν τη λήψη και με την έναρξη της θεραπείας χαμηλότερων δόσεων του αναστολέα ΜΕΑ. Περαιτέρω αυξήσεις της δοσολογίας πρέπει να πραγματοποιούνται με προσοχή.

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά και συμπληρώματα καλίου

Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά μπορούν να προσδώσουν μία επιπρόσθετη αυξητική επίδραση στο κάλιο, ιδιαίτερα επί μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Οι αναστολείς ΜΕΑ μειώνουν την επαγόμενη από τα διουρητικά απώλεια του καλίου. Η χορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (όπως, δηλαδή σπιρονολακτόνης, τριαμετένης, αμιλορίδης), συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο μπορούν να προκαλέσουν μία σημαντική αύξηση στο κάλιο ορού. Εάν η σύγχρονη χορήγηση ενδείκνυται εξαιτίας της επιβεβαιωμένης υποκαλιαιμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με τακτική παρακολούθηση του καλίου ορού.

Χλωριούχο νάτριο

Ελαττώνει την πτώση της αρτηριακής πίεσης και τα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, και συνεπώς βελτιώνει την επίδραση της λισινοπρίλης.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες

Αύξηση της υποτασικής επίδρασης της λισινοπρίλης.

Αναλγητικά και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (δηλαδή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ινδομεθακίνη)

Ενδέχεται να ελαττώσουν την αντιυπερτασική επίδραση της λισινοπρίλης.

Λίθιο

Η παράλληλη χορήγηση αναστολέων MEA και λιθίου μπορεί να ελαττώσει την απέκκριση λιθίου. Τα επίπεδα λιθίου ορού θα πρέπει συνεπώς να παρακολουθούνται στενά, εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν άλατα λιθίου. Η δοσολογία θα πρέπει να ρυθμίζεται όταν αυτό απαιτείται.

Αλκοόλ

Οι αναστολείς MEA αυξάνουν την επίδραση του αλκοόλ. Το αλκοόλ ενισχύει την αντιυπερτασική επίδραση των αναστολέων MEA.

Αναισθητικά/ναρκωτικά/υπνωτικά

Οι αναστολείς MEA ενδέχεται να ενισχύσουν την υποτασική επίδραση ορισμένων αναισθητικών ιδιοσκευασμάτων (ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να ενημερώνεται για τη θεραπεία λισινοπρίλης).

Συμπαθητικομιμητικά

Ενδέχεται να ελαττώσουν την αντιυπερτασική επίδραση των αναστολέων MEA. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την επιβεβαίωση της επίτευξης του επιθυμητού αποτελέσματος.

Ο κίνδυνος λευκοπενίας αυξάνεται κατά την παράλληλη θεραπεία με αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικά ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, συστηματικά κορτικοειδή ή προκαΐναμίδη.

Αντιδιαβητικά από το στόμα (δηλαδή σουλφονυλουρίες / διγουανίδια), ινσουλίνη

Οι αναστολείς MEA ενδέχεται να ισχυροποιήσουν την υπογλυκαιμική επίδραση των αντιδιαβητικών, ειδικά κατά τις πρώτες εβδομάδες της συνδυαστικής θεραπείας.

Αντιόξινα

Επάγουν ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα των αναστολέων MEA.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Η χορήγηση ενός μη-στεροειδούς αντιφλεγμονώδους παράγοντα ενδέχεται να ελαττώσει την αντιυπερτασική επίδραση της λισινοπρίλης. Η λισινοπρίλη ασκεί μία πρόσθετη επίδραση στην αύξηση του καλίου ορού, ενώ η νεφρική λειτουργία ενδέχεται να ελαττωθεί. Οι επιδράσεις αυτές είναι επί της αρχής αναστρέψιμες και εμφανίζονται κυρίως σε ασθενείς με πλημμελή νεφρική λειτουργία.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Η λισινοπρίλη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. ενότητα 4.3).

Δεν έχουν διεξαχθεί κατάλληλες και καλά ελεγχόμενες μελέτες στον άνθρωπο. Οι αναστολείς MEA διέρχονται τον πλακούντα και μπορεί να προκαλέσουν νόσο και θάνατο του εμβρύου ή του νεογνού, όταν χορηγηθούν στην έγκυο μητέρα.

Η έκθεση εμβρύων σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή τρίτου τριμήνου, μπορεί να προκαλέσει νεογνική υπόταση, νεφρική ανεπάρκεια, παραμορφώσεις του προσώπου ή του κρανίου ή/και θάνατο. Έχει αναφερθεί ολιγοϋδράμνιο στη μητέρα, η οποία αντανακλά ελαττωμένη νεφρική λειτουργία του εμβρύου. Βράχυνση των άκρων, παραμορφώσεις του κρανίου, ανάπτυξη

υποπλαστικών πνευμόνων και αναστολή της ενδομήτριας ανάπτυξης έχουν επίσης συνδεθεί με το ολιγοϋδράμνιο.

Νεογέννητα, τα οποία έχουν εκτεθεί σε αναστολές MEA ως έμβρυα, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ό,τι αφορά την υπόταση, την ολιγουρία και την υπερκαλαιμία. Σε περίπτωση ολιγουρίας, θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία της αρτηριακής πίεσης και να διεξάγεται νεφρική διαπότιση.

Αναστολή της ενδομήτριας ανάπτυξης, πρόωρος τοκετός, ανοιχτός αρτηριακός πόρος και θάνατος του εμβρύου έχουν αναφερθεί, αλλά δεν είναι είναι ξεκάθαρο εάν αυτό προκαλεί αναστολή του MEA ή την υποκείμενη νόσο στη μητέρα.

Δεν είναι γνωστό εάν το έμβρυο επηρεάζεται αρνητικά σε περίπτωση κατά την οποία η έκθεση στους αναστολές MEA περιορίζεται στο πρώτο τρίμηνο. Γυναίκες που καθίστανται έγκυοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με έναν αναστολέα MEA, θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Γαλουχία: Οι αναστολές MEA απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Η επίδραση στο θηλάζον παιδί δεν έχει διερευνηθεί. Η γαλουχία δεν συνιστάται όταν η μητέρα λαμβάνει θεραπεία με έναν αναστολέα MEA.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης αυτοκινήτου. Κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανημάτων, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι ενδέχεται να παρουσιαστούν ζάλη και κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λισινοπρίλη και άλλους αναστολές MEA.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστεί υπόταση κατά την έναρξη της θεραπείας ή με μία αύξηση της δόσης της λισινοπρίλης ή/και των διουρητικών. Αυτό παρατηρείται ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, π.χ. ασθενείς που έχουν μειωμένα επίπεδα νατρίου ή όγκου αίματος μετά από θεραπεία με διουρητικά, καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρή ή νεφρική υπέρταση. Συμπτώματα όπως ζάλη, αίσθημα κόπωσης, διαταραχές όρασης, σπάνια συνοδευόμενα από αναισθησία (λιποθυμία) μπορεί να εμφανιστούν.

Μεμονωμένες περιπτώσεις ταχυκαρδίας, αισθήματος παλμών, αρρυθμιών, θωρακικού άλγους, στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου, παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και εγκεφαλικών επεισοδίων έχουν αναφερθεί για τους αναστολές MEA σε συνδυασμό με σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Εάν η λισινοπρίλη χορηγηθεί σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μπορεί να εμφανιστεί κολλοκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου ή τρίτου βαθμού ή/και σοβαρή υπόταση ή/και νεφρική ανεπάρκεια, σε σπάνιες περιπτώσεις καρδιογενές shock, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες 24 ώρες.

Νεφροί

Νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί ή να ενταθεί. Μεμονωμένες περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας έχουν παρατηρηθεί. Πρωτεϊνουρία, μερικώς με σύγχρονη μείωση της νεφρικής λειτουργίας έχει παρατηρηθεί.

Αναπνευστικό σύστημα

Περιστασιακά ξηρόβηχας, πονόλαιμος, βραχνάδα και βρογχίτιδα, σπάνια, δύσπνοια, παραρρινοκολπίτιδα, βρογχόσπασμος/άσθμα, πνευμονική διήθηση, στοματίτιδα, γλωσσίτιδα και ξηροστομία ενδεχομένως εμφανιστούν.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, θανατηφόρος απόφραξη του ανώτερου τμήματος της αναπνευστικής οδού εξαιτίας του αγγειονευρωτικού οιδήματος έχει εμφανισθεί (βλέπε ενότητα 4.4).

Μεμονωμένες περιπτώσεις αλλεργικής κυψελίτιδας (ηωσινοφιλή πνευμονία) σχετίζονται με τη θεραπεία με λισινοπρίλη.

Γαστρεντερική οδός / ήπαρ

Περιστασιακά ναυτία, κοιλιακό άλγος και δυσπεψία, σπάνια έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα και απώλεια της όρεξης μπορεί να εμφανιστούν.

Οι αναστολείς ΜΕΑ μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσουν ένα σύνδρομο ίκτερου, αιφνίδιας σοβαρής ηπατικής νέκρωσης και θανάτου. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι γνωστός. Εάν αναπτυχθεί ίκτερος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς ΜΕΑ, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής πρέπει να εξετάζεται από έναν γιατρό.

Μεμονωμένες περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας, ηπατίτιδας, μειωμένης ηπατικής λειτουργίας, παγκρεατίτιδας και ειλεού έχουν περιγραφεί.

Δέρμα, αγγεία

Περιστασιακά αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, σπάνια, μπορεί επίσης να εμφανιστούν κνησμός, κνίδωση και αγγειονευρωτικό οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη ή/και τα άκρα.

Μεμονωμένες περιπτώσεις σοβαρών δερματικών αντιδράσεων περιλαμβάνουν πέμφιγα, ερύθημα, απολεπιστική δερματίτιδα, σύνδρομο Steven-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Οι δερματικές αντιδράσεις μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό, μυαλγία, αρθραλγία, αγγειίτιδα, ηωσινοφιλία, λευκοκυττάρωση ή/και θετικό αντιπυρηνικό αντίσωμα (ANA). Εάν υπάρχει υποψία σοβαρής δερματικής αντίδρασης, πρέπει να λαμβάνεται η συμβουλή ενός ειδικού ιατρού άμεσα και η θεραπεία με λισινοπρίλη πρέπει να διακόπτεται.

Μεμονωμένες περιπτώσεις ψωρίασης όπως δερματικές αλλοιώσεις, φωτοευαισθησία, ερυθρίαση, τάση προς εφίδρωση, αλωπεκία, ονυχόλυση και επιδείνωση της νόσου Raynaud έχουν περιγραφεί.

Νευρικό σύστημα

Περιστασιακά κεφαλαλγία και κόπωση. Σπάνια, υπνηλία, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, ανικανότητα, περιφερική νευροπάθεια με παραισθησία, διαταραχές στο αίσθημα ισορροπίας, μυικοί σπασμοί, νευρική σύγχυση, βόμβος, θάμπος όρασης, διαταραχές γεύσης και παροδική απώλεια γεύσης.

Εργαστηριακές παράμετροι (αίμα, ούρα)

Περιστασιακά μία μείωση της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, του αριθμού των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων μπορεί να παρουσιαστεί. Σπανίως εμφανίζονται αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, ουδετεροπενία και ηωσινοφιλία.

Μεμονωμένες περιπτώσεις ακοκκιοκυττάρωσης και πανκυτταροπενίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, νόσο του κολλαγόνου ή σε σύγχρονη θεραπεία με αλλοπουρινόλη, προκαϊναμίδη ή με κάποια ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν αναφερθεί.

Περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς με συγγενή απώλεια του ενζύμου γλυκόζη-6-φωσφορική δεϋδρογενάση (G6-PD) έχουν αναφερθεί.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και νεφραγγειακή υπέρταση, μία αύξηση της κρεατινίνης ορού, της ουρίας ορού και του καλίου ορού ή μία πτώση της συγκέντρωσης νατρίου του ορού, μπορεί σπανίως να εμφανιστεί. Σε διαβητικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπερκαλιαιμία.

Η πρωτεϊνουρία μπορεί να αυξηθεί σε ιδιαίτερες περιπτώσεις (βλέπε ενότητα 4.4).

Μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης ορού έχουν παρατηρηθεί.

Ειδικές παρατηρήσεις

Οι παραπάνω εργαστηριακές παράμετροι πρέπει να ελέγχονται πριν τη θεραπεία με λισινοπρίλη και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μέτρηση των ηλεκτρολυτών ορού και της κρεατινίνης ορού όπως και του πλήρους αίματος πρέπει να εκτελείται, ιδιαίτερα κατά την πρώτη φάση της θεραπείας και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια με νόσο του κολλαγόνου) και σε σύγχρονη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς ή κυτταροστατικούς παράγοντες, αλλοπουρινόλη και προκαϊναμίδη.

Εάν οι ασθενείς σε θεραπεία με λισινοπρίλη εμφανίσουν συμπτώματα πυρετού, οιδήματος των λεμφαδένων ή/και πονόλαιμο, ένας έλεγχος των λευκών αιμοσφαιρίων πρέπει να εκτελείται το συντομότερο δυνατό.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Τα πλέον πιθανά φαινόμενα κατά την υπερδοσολογία θα ήταν η υπόταση, όπου η συνήθης θεραπεία θα ήταν η έγχυση του συνήθους διαλύματος φυσιολογικού ορού. Η λισινοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από το αίμα με αιμοκάθαρση.

Μετά την πρόσληψη υπερβολικής δόσης, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, κατά προτίμηση στη μονάδα εντατικής θεραπείας του νοσοκομείου. Οι ηλεκτρολύτες ορού και η κρεατινίνη ορού θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά. Προφυλάξεις θα πρέπει να λαμβάνονται έναντι της απορρόφησης, όπως η γαστρική κένωση, η χορήγηση απορροφητικών και θειικού νατρίου εντός 30 λεπτών μετά την πρόσληψη της υπερβολικής δόσης και η επιταχυνθείσα απέκκριση, εάν η υπερβολική δόση ελήφθη πρόσφατως.

Εάν παρουσιαστεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και θα πρέπει να του χορηγηθεί ταχέως ενδοφλέβιο συμπλήρωμα άλατος και όγκου. Η θεραπεία με αγγειοτενσίνη II θα πρέπει να εξεταστεί. Η βραδυκαρδία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά με ατροπίνη. Η χρήση βηματοδότη μπορεί να εξεταστεί. Οι αναστολείς MEA μπορούν να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση. Η χρήση πολυακρυλονιτρίλικών μεμβρανών υψηλής διαπερατότητας θα πρέπει να αποφεύγεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: C09A A03

Η λισινοπρίλη αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης (MEA). Το μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης είναι μία πεπτιδυλ-διπεπτιδάση, που καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I στο αγγειοσυσταλτικό πεπτίδιο αγγειοτενσίνη II. Η αναστολή του MEA έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη συγκέντρωση αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα, που έχει ως αποτέλεσμα μία αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος (εξαιτίας της απομάκρυνσης της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης από την απελευθέρωση της ρενίνης) και μία μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης.

Το ΜΕΑ είναι ταυτόσημο με την κινινάση II. Συνεπώς, η λισινοπρίλη μπορεί, επίσης, να αναστείλλει την αποσύνθεση της βραδυκινίνης, η οποία είναι ένα ισχυρό αγγειοκατασταλτικό πεπτίδιο. Δεν έχει όμως ακόμη διευκρινιστεί σε ποιο βαθμό αυτό είναι σημαντικό για τη θεραπευτική επίδραση της λισινοπρίλης.

Αν και ο μηχανισμός, μέσω του οποίου η λισινοπρίλη μειώνει την αρτηριακή πίεση αναμένεται ότι είναι κυρίως η καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, έχει αποδειχθεί ότι η λισινοπρίλη παρουσιάζει, επίσης, μία αντιυπερτασική δράση σε ασθενείς με χαμηλή υπέρταση ρενίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετρήσεις της απέκκρισης στα ούρα σε κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι το μέσο ποσοστό απορρόφησης είναι περίπου 29% (22-50%), με μία διακύμανση μεταξύ των ασθενών από 6-60% σε όλες τις δοκιμασθείσες δόσεις (5-80 mg). Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος επιτεύχθηκε εντός περίπου 7 ωρών από τη χορήγηση από το στόμα. Η απορρόφηση της λισινοπρίλης δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής στη γαστρεντερική οδό.

Η λισινοπρίλη δεν μεταβολίζεται και το απορροφηθέν τμήμα της απεκκρίνεται πλήρως και αμετάβλητο στα ούρα. Μετά από πολλαπλές δόσεις, η λισινοπρίλη παρουσίασε μία αποτελεσματική ημίσεια ζωή 12,6 ωρών. Το μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου απεκκρίνεται κατά την πρώτη φάση, η οποία δεν συνεισφέρει στη συσσώρευση του φαρμάκου. Αυτή η τελική φάση πιθανότατα αντιπροσωπεύει μία κορεστή σύνδεση στο ΜΕΑ και δεν είναι ανάλογη προς τη δόση. Η λισινοπρίλη δεν φαίνεται να συνδέεται με άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος.

Ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, πάντως, καταδεικνύουν τάση προς μεγαλύτερο χρονικό διάστημα έως την κορυφαία συγκέντρωση πλάσματος. Η πλημμελής νεφρική λειτουργία ελαττώνει την απέκκριση της λισινοπρίλης μέσω των νεφρών. Η ρύθμιση της δοσολογίας συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <70 ml/λεπτό (βλ. 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες σε ζώα, η λισινοπρίλη βρέθηκε ότι επιδεικνύει επιδράσεις σχετικές με αυτές της φαρμακολογικής της τάξης, οι μεγάλες δόσεις προκαλούν νεφική σωληναριακή εκφύλιση. Καμία τερατογόνος επίδραση δεν έχει αποδειχθεί. Η εμβρυοτοξικότητα μπορεί να προκληθεί σε ποντίκια και κουνέλια και η οποία σχετίζεται με τις φαρμακολογικές επιδράσεις του φαρμάκου. Η λισινοπρίλη δεν έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει μεταλλαξιογόνο επίδραση και οι μελέτες καρκινογένεσης δεν κατέδειξαν κάποιες δυσάρεστες επιδράσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη, υδροξείδιο του ασβεστίου, φωσφορικό, διϋδρικό, προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου, καρμελόξη νατρίουχος διασταυρούμενη, στεατικό μαγνήσιο, Pigment Blend PB 24823 (προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου, οξείδιο σιδήρου ερυθρό, οξείδιο σιδήρου μαύρο, οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E 172) (μόνο τα 10 mg δισκία) και Pigment Blend PB 24824 (προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου, οξείδιο σιδήρου ερυθρό, οξείδιο σιδήρου μαύρο και οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E 172) (μόνο τα 20mg δισκία).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν εφαρμογή

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

5mg: Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 C
10mg και 20mg Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία φυσαλίδων PVC/αλουμινίου ή/και ασφαλείς περιέκτες PP με αποξηραντικό
Μεγέθη συσκευασίας:
Δισκία 5mg: 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 100X1, 250, 500 δισκία
Δισκία 10mg: 28, 30, 100, 100X1, 250 δισκία
Δισκία 20mg: 14, 28, 30, 56, 98, 100X1, 250, 500 δισκία
Ενδεχομένως να μην κυκλοφορήσουν όλες οι συσκευασίες

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες προδιαγραφές

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<Συμπληρώνεται αναλόγως>

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<Συμπληρώνεται αναλόγως>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Συμπληρώνεται αναλόγως>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<Συμπληρώνεται αναλόγως>