

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ,
ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
Αυστρία	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien - Αυστρία	Acemin	2.5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Αυστρία	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien - Αυστρία	Acemin	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Αυστρία	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien - Αυστρία	Acemin	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Αυστρία	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien - Αυστρία	Acemin	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Αυστρία	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien - Αυστρία	Acemin	30 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Βέλγιο	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Opheimsdreef, 110 B-1180 Bruxelles - Βέλγιο	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/56

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
Βέλγιο	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Bruxelles - Βέλγιο	Zestril	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Βέλγιο	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Bruxelles - Βέλγιο	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/56
Βέλγιο	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Bruxelles - Βέλγιο	Zestril	30 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Δανία	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Δανία	Zestril	2.5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	14
Δανία	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Δανία	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98
Δανία	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund	Zestril	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
	Δανία						
Δανία	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Denmark	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98
Δανία	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Δανία	Zestril	30 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	
Φινλανδία	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Φινλανδία	Zestril	2.5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	14
Φινλανδία	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Φινλανδία	Zestril	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98
Φινλανδία	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Φινλανδία	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98
Φινλανδία	AstraZeneca Oy Luomanportti 3	Zestril	30 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
	FIN-02200 Espoo Φινλανδία						
Γαλλία	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Γαλλία	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/100
Γαλλία	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Γαλλία	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/100
Γερμανία	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Γερμανία	Acerbon Aceday Listen	2.5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Γερμανία	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Γερμανία	Acerbon Aceday Listen	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Γερμανία	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Γερμανία	Acerbon Aceday	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	30/40/50/100 samples : 20

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
		Listen					hospital : 400
Γερμανία	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Γερμανία	Acerbon Aceday Listen	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Ελλάδα	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Ελλάδα	Zesrtil	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	14/28
Ελλάδα	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Ελλάδα	Zesrtil	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	14
Ελλάδα	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Ελλάδα	Zesrtil	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	14
Ελλάδα	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue	Zesrtil	30 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από	14

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
	141 22 Iraklio CANA SA Athens Ελλάδα					PVC/αλουμίνιο	
Ελλάδα	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Ελλάδα	Zestril	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	
Ιρλανδία	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Ιρλανδία	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Ιρλανδία	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Ιρλανδία	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
Ιρλανδία	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	30 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	
Ιταλία	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	14
Ιταλία	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	14
Ιταλία	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	14
Ιταλία	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	30 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
Λουξεμβούργο	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Βέλγιο	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/56
Λουξεμβούργο	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Βέλγιο	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/56
Κάτω Χώρες	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Κάτω Χώρες	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο Συσκευασία κυψέλης από PVC/PVDC/αλουμί νιο HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
Κάτω Χώρες	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Κάτω Χώρες	Zestril	10	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο Συσκευασία κυψέλης από PVC/PVDC/αλουμί νιο HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Κάτω Χώρες	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Κάτω Χώρες	Zestril	20	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο Συσκευασία κυψέλης από PVC/PVDC/αλουμί νιο HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Κάτω Χώρες	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Κάτω Χώρες	Zestril	30 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Aluminium/PVC blister HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
Κάτω Χώρες	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Κάτω Χώρες	Zestril	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση		
Νορβηγία	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Νορβηγία	Zestril	2.5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	14/100
Νορβηγία	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Νορβηγία	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98/100
Νορβηγία	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Νορβηγία	Zestril	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98/100
Νορβηγία	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Νορβηγία	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98/100

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
Νορβηγία	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Νορβηγία	Zestril	30 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	
Πορτογαλία	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Πορτογαλία	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	14/28/56
Πορτογαλία	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Πορτογαλία	Zestril	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/56
Πορτογαλία	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Πορτογαλία	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/56

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
Πορτογαλία	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Πορτογαλία	Zestril	30 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	
Ισπανία	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Ισπανία	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	60/500
Ισπανία	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Ισπανία	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/500
Ισπανία	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Ισπανία	Zestril	30 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
Σουηδία	Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Σουηδία	Zestril	2.5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	14
Σουηδία	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Σουηδία	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98/100
Σουηδία	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Σουηδία	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Polypropylene tube	100
Σουηδία	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Σουηδία	Zestril	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98/100
Σουηδία	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Σουηδία	Zestril	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Polypropylene tube	100

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
Σουηδία	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Σουηδία	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98/100
Σουηδία	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Σουηδία	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Polypropylene tube	100
Σουηδία	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Σουηδία	Zestril	30 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28/98/100
Ηνωμένο Βασίλειο	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Ηνωμένο Βασίλειο	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	5 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή</u>	<u>Συσκευασία</u>
Ηνωμένο Βασίλειο	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Ηνωμένο Βασίλειο	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση	Συσκευασία κυψέλης από PVC/αλουμίνιο	28
Ηνωμένο Βασίλειο	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	30	Δισκία	Από στόματος χρήση		

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ
ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ZESTRIL ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (βλέπε Παράρτημα Ι)

Θέματα ποιότητας

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικά θέματα ποιότητας.

Τα φαρμακευτικά στοιχεία των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) εναρμονίστηκαν, εκτός από τα τμήματα εκείνα που πρέπει να ενσωματωθούν σε εθνικό επίπεδο από τα κράτη μέλη κατά την υιοθέτηση της εναρμονισμένης ΠΧΠ (τμήμα 6).

Θέματα αποτελεσματικότητας

Οι ΠΧΠ στα κράτη μέλη της ΕΕ παρουσίαζαν αποκλίσεις στα ακόλουθα σημεία:

Τμήμα 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Ο ΚΑΚ κλήθηκε να προτείνει και να αιτιολογήσει επιστημονικώς μία κοινή προσέγγιση σε ολόκληρη την ΕΕ, καθώς υπήρχαν αποκλίσεις μεταξύ των εθνικών εγκρίσεων σχετικά με τη χρήση του Zestril στη:

- Θεραπεία της υπέρτασης (αρτηριακή υπέρταση και νεφραγγειακή υπέρταση) και τη χρήση του χωρίς ή με θειαζιδικά διουρητικά.
- και στη θεραπεία της αρχόμενης νεφροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία (30-300 mg/24h). Η ένδειξη αυτή δεν εγκρίθηκε σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Υπέρταση

Πλήθος δημοσιεύσεων, στις οποίες παραπέμπει το έγγραφο της απάντησης, σε συνδυασμό με μακροχρόνια κλινική εμπειρία συνηγορούν υπέρ της ένδειξης χωρίς περιορισμούς.

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Οι κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας κατόπιν κοινής συμφωνίας υποδεικνύουν τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς ACE) ως την καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή στην πρώιμη φάση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα κύρια δεδομένα που σχετίζονται με τη λισινοπρίλη προκύπτουν από την GISSI-3, η οποία υπέδειξε διαρκή ωφέλεια εκβάσεως μετά από έξι εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής με λισινοπρίλη, εφόσον η χορήγησή της άρχισε εντός 24 ωρών μετά την εκδήλωση Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς. Οι στόχοι της θεραπείας δηλώνονται στο φαρμακοδυναμικό τμήμα της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η θεραπεία της συμπτωματικής Καρδιακής Ανεπάρκειας θεωρείται ότι βασίζεται σε ενδείξεις όσον αφορά τους αναστολείς ACE ως κλάση. Όσον αφορά την λισινοπρίλη, επαρκή δεδομένα εκβάσεως σχετιζόμενα με την ουσία προκύπτουν κυρίως από τη δοκιμή ATLAS, δεδομένου ότι οι στόχοι της θεραπείας της συμπτωματικής Καρδιακής Ανεπάρκειας με αναστολείς ACE περιγράφονται ικανοποιητικώς στα κοινά ιατρικά εγχειρίδια, ενώ οι πληροφορίες που προκύπτουν από την ATLAS παρατίθενται στο τμήμα 5.1 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος για το Zestril.

Νεφρικές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη

Οι ενδείξεις που προτείνονται σε σχέση με την αρχόμενη νεφροπάθεια είναι ειδικές για τη λισινοπρίλη, σε σύγκριση με άλλους αναστολείς ACE (α- ACE), και θα εξεταστούν λεπτομερώς:

Τα τεκμηριωτικά έγγραφα της ουσίας αναφορικά με την επίδραση της λισινοπρίλης στις νεφρικές και τις σχετιζόμενες με τον αμφιβληστροειδή επιπολέες του σακχαρώδους διαβήτη στηρίζονται σε δύο δοκιμές: στη μελέτη 306 (EUCLID) που διεξήχθη σε νορμοτασικούς ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς σακχαρώδη διαβήτη (IDDM) και στη μελέτη 298 (BRILLIANT) σε υπερτασικούς ασθενείς NIDDM.

Αρχόμενη νεφροπάθεια σε νορμοτασικούς ασθενείς IDDM (μελέτη 306)

Η EUCLID ήταν μια ευρωπαϊκή πολυκεντρική και τυχαιοποιημένη δοκιμή της λισινοπρίλης (n=265) και εικονικού φαρμάκου (n=265) σε “νορμοτασικούς” ασθενείς IDDM, δηλαδή ασθενείς με διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP) 75-90 mmHg και συστολική αρτηριακή πίεση (SBP) ≤155 mmHg, ηλικίας 20-59 ετών, οι οποίοι προσβλήθηκαν από ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (IDDM) σε ηλικία μικρότερη των 36 ετών και χρειάστηκαν θεραπεία με ινсуλίνη εντός 12 μηνών από τη στιγμή της διάγνωσης.

Μετά από περίοδο προσαρμογής με εικονικό φάρμακο διάρκειας 1 μηνός, χορηγήθηκαν τυχαία 2,5 mg λισινοπρίλης ή εικονικού φαρμάκου ακολουθούμενα από 10 mg λισινοπρίλης άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο άπαξ ημερησίως. Η δόση διπλασιαζόταν εάν η DBP >75 mmHg οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά την πάροδο 3 μηνών. Η διάρκεια της δοκιμής ήταν 24 μήνες. Επιτρεπόταν ανοιχτή χορήγηση δύο φορές ημερησίως 20 mg νιφεδιπίνης εάν η SBP > 160 mmHg ή εάν η DBP > 95 mmHg σε 2 διαδοχικές περιπτώσεις εντός διαστήματος 4 εβδομάδων οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της δοκιμής.

Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ο ρυθμός μεταβολής του ρυθμού της έκκρισης λευκωματίνης (AER) εντός διαστήματος 24 μηνών. Δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), η αμφιβληστροειδοπάθεια, οι παράγοντες αγγειακού κινδύνου (λιπιδικοί και αιμοστατικοί παράγοντες), η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}), η αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός, και η ποιότητα ζωής.

Κατά την έναρξη, οι συμμετέχοντες ασθενείς, με μέσο όρο ηλικίας τα 34 έτη και μέση διάρκεια νόσησης από IDDM τα 14-15 έτη, παρουσίασαν μέσο AER της τάξης των 8 ug/min. Μόνο το 13% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο και το 17% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε λισινοπρίλη παρουσίασαν συμπτώματα μικρολευκωματινουρίας (AER 20-200 ug/min), αν και υπολογίστηκε ποσοστό 40% για τις στατιστικές μετρήσεις της δοκιμής. Όσον αφορά την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε λισινοπρίλη και την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, η μέση SBP ήταν 122±11 και 123±11 mmHg αντιστοίχως, ενώ η μέση DBP ήταν 80±5 και 80±4 mmHg αντιστοίχως.

Πρωτεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας

Μετά από 24 μήνες θεραπείας και μετά από σύγκλιση του ρυθμού εκκίνησης της έκκρισης λευκωματίνης (AER) και του κέντρου δοκιμής, όπως προσδιορίζεται στο πρωτόκολλο, προέκυψε ότι με τη χορήγηση λισινοπρίλης ο μέσος όρος AER ήταν κατά 2,2 ug/min χαμηλότερος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p=0,03). Με τη σύγκλιση για την αρτηριακή πίεση (BP) διαπιστώθηκε μείωση της διαφοράς σε 17,3% (p=0,05).

Πίνακας 1 Ρυθμός εκκίνησης της έκκρισης λευκωματίνης (AER) στα ούρα στο τέλος θεραπείας διάρκειας 24 μηνών

Θεραπεία	Έναρξη			24 μήνες		
	n	Γεωμετρικός μέσος	25η, 75η εκατοστιαία μονάδα	n	Γεωμετρικός μέσος	25η, 75η εκατοστιαία μονάδα
Λισινοπρίλη	262	8,0	4,4, 14,8	230	7,4	4,4, 10,7

Εικονικό φάρμακο	263	8,0	4,7, 14,0	226	9,5	4,5, 15,2
------------------	-----	-----	-----------	-----	-----	-----------

Ακολούθησε περαιτέρω σύγκριση μεταξύ της επίδρασης της λισινοπρίλης και του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με νορμολευκωματινουρία (AER<20 μg/min) ή μικρολευκωματινουρία (AER 20-200 μg/min) κατά την έναρξη (Πίνακας 2). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική σχετική ποσοστιαία διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς το AER, αν και σημειώθηκε μια τάση υπέρ της λισινοπρίλης.

Πίνακας 2 Διαφορά των ομάδων θεραπείας ως προς τη μείωση του AER σε διάστημα 24 μηνών (λισινοπρίλη – εικονικό φάρμακο) και σχετική ποσοστιαία διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς το AER (η οποία είναι το ποσοστό κατά το οποίο η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε λισινοπρίλη εμφάνισε χαμηλότερο AER σε σχέση με την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο) σε ασθενείς με νορμολευκωματινουρία ή μικρολευκωματινουρία κατά την έναρξη

Στην έναρξη	Διαφορά των ομάδων θεραπείας ως προς τη μείωση του AER			
	μg /min	%	95% CI	p =
Ασθενείς με νορμολευκωματινουρία	1,0	12,7	-2,9, 26	0,1
Ασθενείς με μικρολευκωματινουρία*	34,2	49,7	-14,5, 77,9	0,1

* n=39 στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε λισινοπρίλη και n=34 στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Όταν η επίδραση της θεραπείας ταξινομήθηκε σύμφωνα με το AER εκκίνησης σε τέσσερις κατηγορίες: <5, 5-<10, 10-<20 και 20-200 μg/min, σε καμία εκ των κατηγοριών δεν προέκυψε στατιστική διαφορά.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε χωριστή (μη προκαθορισμένη) ανάλυση μετά από τη σύγκλιση του AER εκκίνησης και του κέντρου, στην οποία συμμετείχαν μόνο οι ασθενείς που παραβρέθηκαν στην τελευταία επίσκεψη. Από την ανάλυση προέκυψε ότι η διαφορά των ομάδων θεραπείας ήταν 0,23 μg/min σε ασθενείς με νορμολευκωματινουρία (p=0,6) και 38,5 μg/min σε ασθενείς με μικρολευκωματινουρία (p<0,001).

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς τις αλλαγές του επιπέδου λευκωματινουρίας.

Αλλαγές στο AER και άλλοι παράγοντες: Η σχετική ποσοστιαία διαφορά του AER σε διάστημα 24 μηνών ήταν σημαντική μόνο σε υπο-ομάδες ασθενών με ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση (HbA_{1c}>7%), σε γυναίκες, και σε ασθενείς με DBP<80 mmHg στην έναρξη.

Δευτερεύοντα τελικά σημεία

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR): Περίπου 10% των μετρήσεων του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) δεν ελήφθησαν υπόψη στην ανάλυση, καθώς οι τιμές τους ήταν κατώτερες των 30 ml/min/1,73m², με αποτέλεσμα να εκληφθούν ως ασύμβατες προς άλλες εκτιμήσεις νεφρικής λειτουργίας και να αποδοθούν σε προβληματική λήψη των δειγμάτων αίματος. Μετά από διάστημα 24 μηνών, ο GFR παρουσίασε παρόμοια αύξηση από την έναρξη τόσο στις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε λισινοπρίλη (4,7 ml/min/1,73m²) όσο και στις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (4,6 ml/min/1,73m²).

Αρτηριακή πίεση (BP) σε καθιστή θέση: Διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές των ομάδων θεραπείας ως προς τη μέση πτώση τόσο της SBP όσο και της DBP (8,2 και 6,7 στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε λισινοπρίλη έναντι 4,5 (p<0,0004) και 4,7 (p<0,006) mmHg στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως). Η διαφορά αυτή μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης (BP) σε τέτοιο βαθμό ώστε να προκύψει DBP <75mmHg επιδιώχθηκε

με διπλασιασμό της δόσης λισινοπρίλης ή εικονικού φαρμάκου, ενώ η χορήγηση νιφεδιπίνης επιτράπηκε μόνο εφόσον η SBP >160 ή η DBP >95 mmHg σε αμφοτέρες τις ομάδες.

Αμφιβληστροειδοπάθεια

Διεξήχθη φωτογράφιση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα από καταρτισμένο προσωπικό το οποίο φωτογράφησε δύο πεδία 45° έκαστου οφθαλμού στην έναρξη και στους 24 μήνες. Διαφάνειες των φωτογραφιών αξιολογήθηκαν από εμπειρογνώμονα του κέντρου αξιολόγησης αμφιβληστροειδοπάθειας (retinal grading centre), ο οποίος δεν είχε γνώση του τρόπου κατάταξης των ασθενών σε ομάδες θεραπείας.

Ο κάθε ασθενής κατατάχθηκε, βάσει του οφθαλμού που είχε πληγεί περισσότερο από την ασθένεια, σε κλίμακα αμφιβληστροειδοπάθειας από το 1 έως το 6:

- επίπεδο 0 – απουσία αμφιβληστροειδοπάθειας
- επίπεδο 1 - ήπια μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια
- επίπεδο 2 - μέτρια μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια
- επίπεδο 3 – σοβαρή μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια
- επίπεδο 4 - αμφιβληστροειδοπάθεια μετά από φωτοπηξία
- επίπεδο 5 – παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η κύρια παράμετρος εκβάσεως ήταν η εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 1 τουλάχιστον επίπεδο. Οι ασθενείς που δεν είχαν περαιτέρω περιθώρια εξέλιξης (επίπεδα 4 και 5) δεν ελήφθησαν υπόψη στην ανάλυση.

Εξετάστηκε επίσης η εξέλιξη κατά 2 τουλάχιστον επίπεδα, περίπτωση κατά την οποία δεν ελήφθησαν υπόψη οι ασθενείς των επιπέδων 3,4 ή 5 στην έναρξη.

Εξετάστηκε η εμφάνιση νέας αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενείς χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια στην έναρξη. Εξετάστηκε η εξέλιξη σε παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια ή αμφιβληστροειδοπάθεια μετά από φωτοπηξία (επίπεδα 4 ή 5) στους ασθενείς χωρίς ή με μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια στην έναρξη.

Υπολογίστηκαν οι λόγοι πιθανοτήτων και συμπεριλήφθηκε στο πρωτόκολλο η σύγκλιση για το κέντρο δοκιμής. Οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με εφαρμογή της μεθόδου της λογιστικής παλινδρόμησης.

Ο επιπολασμός της αμφιβληστροειδοπάθειας στην έναρξη ήταν 59% (103/175) όσον αφορά την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε λισινοπρίλη, και 65% (117/179) όσον αφορά την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο(p=0,2).

Διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας υπέρ της λισινοπρίλης, σε ό,τι αφορά την εξέλιξη και την υποχώρηση (Πίνακας 3). Κατόπιν, ωστόσο, της σύγκλισης του κέντρου δοκιμής και/ή της γλυκαιμικής ρύθμισης, η μόνη διαφορά που παρέμεινε στατιστικά σημαντική ήταν η διαφορά στην εξέλιξη στα επίπεδα 4 ή 5.

Πίνακας 3 Εξέλιξη ή υποχώρηση της αμφιβληστροειδοπάθειας στους 24 μήνες

	Λισινοπρίλη (%)	Εικονικό φάρμακο (%)	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	τιμή p
Εξέλιξη κατά 1 τουλάχιστον επίπεδο	21/159 (13)	39/166 (23)	0,50 (0,28, 0,89)	0,02 ¹
Εξέλιξη κατά 2 τουλάχιστον επίπεδα	3/157 (2)	11/166 (7)	0,27 (0,07, 1,00)	0,05 ²
Εξέλιξη στα επίπεδα 4 ή 5	2/159 (1)	11/166 (7)	0,18 (0,04, 0,82)	0,03
Εμφάνιση νέας αμφιβληστροειδοπάθειας	13/72 (18)	15/62 (24)	0,69 (0,30, 1,59)	0,4

Υποχώρηση κατά 1 τουλάχιστον επίπεδο	33/103 (32)	28/117 (24)	1,48 (0,82, 2,68)	0,2
--------------------------------------	----------------	----------------	----------------------	-----

Κατόπιν της σύγκλισης για το κέντρο δοκιμής καθώς και της σύγκλισης του κέντρου δοκιμής και της γλυκαιμικής ρύθμισης, ο λόγος των πιθανοτήτων ισοδυναμούσε με 0,5 (0,28, 0,92, $p=0,03$) και 0,55 ($p=0,06$), αντιστοίχως.

Ι. Η σύγκλιση για τη γλυκαιμική ρύθμιση (HbA_{1c}) στην έναρξη μείωσε τον λόγο των πιθανοτήτων στο 0,30 ($p=0,07$).

Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης, η συστολική αρτηριακή πίεση (BP) ήταν κατά 3 mmHg χαμηλότερη στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε λισινοπρίλη σε σχέση με την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Μετά από σύγκλιση αυτής της διαφοράς στην SBP, ο λόγος των πιθανοτήτων εξέλιξης στα επίπεδα 4 ή 5 μειώθηκε στο 0,57 για να καταστεί στη συνέχεια μη σημαντικός ($p=0,09$).

Εν περιλήψει, η δοκιμή 306 (EUCLID) δεν προσκόμισε επαρκή στοιχεία για την τεκμηρίωση της προτεινόμενης αξίωσης για την αρχόμενη νεφροπάθεια. Μειωηφία, μόνο, των εγγεγραμμένων ασθενών ανήκε στον πληθυσμό-στόχο των νορμοτασικών ασθενών IDDM με μικρολευκωματινουργία, ενώ οι προκαθορισμένες αναλύσεις στην ομάδα αυτή δεν κατέδειξαν στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα της λισινοπρίλης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Πέραν της μείωσης της αρτηριακής πίεσης και της γλυκαιμικής ρύθμισης, δεν διαπιστώθηκε περαιτέρω σημαντική ευεργετική δράση της λισινοπρίλης στην αμφιβληστροειδοπάθεια σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς σακχαρώδη διαβήτη (IDDM).

Αρχόμενη νεφροπάθεια σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη NIDDM (μελέτη 298)

Η μελέτη 298 (BRILLIANT) ήταν μια τυχαιοποιημένη, παράλληλη δοκιμή της λισινοπρίλης ($n=168$) έναντι της νιφεδιπίνης ($n=167$) σχετικά με τη ρύθμιση του AER και της αρτηριακής πίεσης (BP) σε 59 ευρωπαϊκά κέντρα. Για να συμπεριληφθούν, οι ασθενείς έπρεπε να είναι άρρενες ηλικίας 18-75 ετών ή μεταεμμηνοπαυσιακές/μη γόνιμες γυναίκες ηλικίας 40-75 ετών με διαβήτη τύπου 2 διαγνωσμένο τουλάχιστον προ τριμήνου, κλινικά σταθεροί σε υπογλυκαιμικούς παράγοντες χορηγούμενους από το στόμα και/ή σε διαιτολογικές συμβουλές, με αρχόμενη νεφροπάθεια (AER 20-300 $\mu\text{g}/\text{min}$) διαγνωσμένη σε χρονική στιγμή εντός περιόδου παρακολούθησης διάρκειας 6 μηνών προ της εισαγωγής στην προσαρμογή και επιβεβαιωμένη προ της τυχαιοποίησης, με διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP) σε καθιστή θέση ίση με 90-110 mmHg κατά τη διάρκεια της προσαρμογής, έχοντας διακόψει την αντιυπερτασική αγωγή τουλάχιστον 2-4 εβδομάδες προ της έναρξης της προσαρμογής.

Χορηγήθηκαν από το στόμα 10 mg λισινοπρίλης άπαξ ημερησίως ή 20 mg νιφεδιπίνης SR δύο φορές ημερησίως. Η δόση έπρεπε να διπλασιαστεί σε περίπτωση που η DBP υπερέβαινε τα 90 mmHg σε οποιαδήποτε επίσκεψη μετά την τυχαιοποίηση, και να επανέλθει στα προηγούμενα επίπεδα οποιαδήποτε επόμενη στιγμή το έκρινε απαραίτητο ο ερευνητής. Κρίθηκε εφικτή η χορήγηση επιπρόσθετης φαρμακευτικής αγωγής με φουροσεμίδη (furosemide), σε περιπτώσεις όπου η αύξηση των δόσεων φαρμακευτικής αγωγής δεν απέτρεψε την άνοδο της DBP άνω των 90 mmHg. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς που εμφάνισαν, οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διεξαγωγή της μελέτης, διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP) σε καθιστή θέση ≥ 120 mmHg.

Πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή, από την έναρξη έως τους 12 μήνες, της έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα (AER) και της αρτηριακής πίεσης (BP). Δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η γλυκαιμική ρύθμιση (HbA_{1c}), η κάθαρση κρεατινίνης, οι λιπιδικοί και οι αιμοστατικοί παράγοντες.

Πρωτεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας

Προέκυψε ότι, στους ασθενείς που έλαβαν λισινοπρίλη, σημειώθηκε στον μέσο AER σημαντική μείωση κατά 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν νιφεδιπίνη SR σε διάστημα 6 και 12 μηνών (Πίνακας 4). Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς την κάθαρση της κρεατινίνης (Πίνακας 5).

Πίνακας 4 AER (ug/min) στις ομάδες θεραπείας

	Λισινοπρίλη	Νιφεδιπίνη SR	Διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας (λισινοπρίλη-νιφεδιπίνη)*
Έναρξη	n=156, Μέση τιμή=91,4 Μέσος όρος=65,5, Εύρος=20-297	n=158, Μέση τιμή=86,6, Μέσος όρος =63,0, Εύρος=20-289	
12 μήνες	n=123, Μέση τιμή =73,6, Μέσος όρος=39,0, Εύρος=2-510	n=123, Μέση τιμή=100,0, Μέσος όρος=58,0; Εύρος=9-1192	
Αλλαγή από την έναρξη έως τους 6 μήνες	n=134, Μέσος όρος= -24,5	n=130, Μέσος όρος= -8,0	-20 (μέσος όρος), 95% CI: -30, -10 p=0,0002
Αλλαγή από την έναρξη έως τους 12 μήνες	n=123, Μέσος όρος= -17,0	n=123, Μέσος όρος= -2,0	-20 (μέσος όρος), 95% CI: -32, -9 p=0,0006

* Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας δεν συνίστατο σε διαφορά μεταξύ του μέσου όρου λισινοπρίλης και του μέσου όρου νιφεδιπίνης.

Πίνακας 5 Κάθαρση κρεατινίνης (μέση και SD)

	Λισινοπρίλη	Νιφεδιπίνη
Έναρξη	102, 46	99, 40
Στους 6 μήνες	105, 50	108, 46
Στους 12 μήνες	105, 54	105, 60

Αναλύσεις της αρτηριακής πίεσης (BP) σε καθιστή θέση υπέδειξαν αριθμητικές, αν και άνευ στατιστικής σημασίας, διαφορές ως προς την ελάττωση της SBP και DBP μεταξύ των ομάδων θεραπείας μετά από 12 μήνες (13 και 9,5 mmHg όσον αφορά την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε λισινοπρίλη, και 11 (p=0,27) και 10 mmHg (p=0,49) όσον αφορά την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε νιφεδιπίνη SR, αντιστοίχως).

Η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση χορηγήθηκε σε ποσοστό 48% των ασθενών που έλαβαν λισινοπρίλη (20 mg άπαξ ημερησίως) και σε ποσοστό 46% των ασθενών που έλαβαν νιφεδιπίνη SR (40 mg δύο φορές ημερησίως) (p=0,6). Εντούτοις, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε λισινοπρίλη και έλαβαν συμπληρωματικά φουροσεμίδη (frusemide) (27%) ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με αυτό των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε νιφεδιπίνη SR (17%, p=0,055).

Η γλυκαιμική ρύθμιση (HbA_{1c}) αυξήθηκε ελαφρώς σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας, από την έναρξη έως τους 12 μήνες (από 7,5 σε 7,8 στην ομάδα που έλαβε λισινοπρίλη και από 7,6 σε 7,8 στην ομάδα που έλαβε νιφεδιπίνη SR, p=0,27).

Τα λοιπα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την τεκμηρίωση της ένδειξης συνοψίζονται ως εξής:

Νορμοτασικοί ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς σακχαρώδη διαβήτη (IDDM)

Ο πληθυσμός αυτός υποβλήθηκε σε πλήθος δοκιμών με διαφορετικούς αναστολείς ACE, οι οποίες υπέδειξαν μειωμένο AER και επιβραδυνόμενη εξέλιξη σε μακρολευκωματινουρία, χωρίς να υπάρχουν, σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία, περαιτέρω δοκιμές αναστολέων ACE που να επικεντρώνονται στην αμφιβληστροειδοπάθεια.

Υπερτασικοί ασθενείς με NIDDM

Στην έκθεση των εμπειρογνομόνων γίνεται αναφορά στην υπομελέτη micro-HOPE (ραμπρίλη) και στη μελέτη RENAAL (λοσαρτάνη), οι οποίες προσκόμισαν κλινικά δεδομένα εκβάσεως. Θα μπορούσαν επίσης να ληφθούν υπόψη οι μελέτες IDNT και IRMA-2 (ιρμπεσαρτάνη).

Είναι αποδεκτό ότι η θεραπεία με αναστολείς ACE είναι μια καθιερωμένη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς σακχαρώδη διαβήτη (IDDM) που πάσχουν από οιοδήποτε βαθμό υπέρτασης. Βέβαια, ο ορισμός της “φυσιολογικής πίεσης (normotension)” ενδέχεται να είναι ασαφής όσον αφορά τον συγκεκριμένο πληθυσμό. Οι αναστολείς ACE προκαλούν μείωση, εν γένει, της μικρολευκωματινουρίας σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς σακχαρώδη διαβήτη (IDDM), αν και η μείωση γίνεται σε βαθμό που ενδέχεται να μην αιτιολογεί πλήρως την πτώση της αρτηριακής πίεσης. Αν και τα στοιχεία που προέκυψαν από την EUCLID δεν θεωρήθηκαν ότι δικαιολογούν επαρκώς ειδική ένδειξη για το Zestril, από τη σύγκλιση για την αρτηριακή πίεση (BP) προέκυψε ότι η συνολική μείωση του AER έναντι του εικονικού φαρμάκου στη συγκεκριμένη δοκιμή ήταν οριακά σημαντική, ενώ δεν στάθηκε εφικτό να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα στον πληθυσμό-στόχο με μικρολευκωματινουρία στην έναρξη, ο οποίος υποεκπροσωπήθηκε στη δοκιμή. Μετά από τη σύγκλιση για την αρτηριακή πίεση (BP) και τη γλυκαιμική ρύθμιση προέκυψε ότι η δράση κατά της αμφιβλυστροειδοπάθειας στον υπό μελέτη πληθυσμό δεν ήταν επαρκώς τεκμηριωμένη ούτε εδραζόταν σε περαιτέρω εξωτερικές ενδείξεις.

Ισχυρές εξωτερικές ενδείξεις υπάρχουν για την ωφέλεια της ρύθμισης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) σε υπερτασικούς ασθενείς διαβήτη NIDDM με (αρχόμενη) νεφροπάθεια. Η μελέτη BRILLIANT μειονεκτούσε ως προς το ότι ήταν βραχείας διάρκειας και ότι δεν μπόρεσε να επιδείξει αποτελέσματα όσον αφορά τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR).

Έπειτα από αξιολόγηση των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλαν οι ΚΑΚ καθώς και των κλινικών πρακτικών που εφαρμόζονται σήμερα σε ολόκληρη την ΕΕ και σχετίζονται με τη χρήση του Zestril, κρίθηκε ότι το πλέον κατάλληλο κείμενο για το εναρμονισμένο τμήμα 4.1 (Ενδείξεις) είναι το εξής:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

Θεραπεία κατά της υπέρτασης.

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Θεραπεία κατά της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Βραχυχρόνια (6 εβδομάδες) θεραπεία αιμοδυναμικά σταθερών ασθενών εντός 24ώρου από την προσβολή από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Νεφρικές Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη

Θεραπεία νεφρικών επιπλοκών σε υπερτασικούς ασθενείς σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 με αρχόμενη νεφροπάθεια (βλέπε τμήμα 5.1).

Τμήμα 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να τεκμηριώσει επιστημονικά την απόκλιση των πληροφοριών στα διάφορα κράτη μέλη και να αιτιολογήσει μια προτεινόμενη κοινή διατύπωση, ιδιαίτερα όσον αφορά το εύρος της ημερήσιας θεραπευτικής δόσης.

Έπειτα από αξιολόγηση των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλε ο ΚΑΚ καθώς και των κλινικών πρακτικών που εφαρμόζονται σήμερα σε ολόκληρη την ΕΕ και σχετίζονται με τη χρήση του Zestril, κρίθηκε ότι το πλέον κατάλληλο κείμενο για το εναρμονισμένο τμήμα 4.2 (Δοσολογία) είναι το εξής::

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Zestril πρέπει να χορηγείται από το στόμα άπαξ ημερησίως. Όπως ισχύει για όλα τα υπόλοιπα φάρμακα που λαμβάνονται άπαξ ημερησίως, το Zestril πρέπει να λαμβάνεται την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Η απορρόφηση των δισκίων Zestril δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με την εικόνα του ασθενούς και ανάλογα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης (βλ. τμήμα 4.4)

Υπέρταση

Το Zestril μπορεί να χορηγείται στο πλαίσιο μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δόση έναρξης

Η συνήθης συνιστώμενη δόση έναρξης για υπερτασικούς ασθενείς είναι 10 mg. Οι ασθενείς με αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (πιο συγκεκριμένα, νεφροαγγειακή υπέρταση, απώλεια άλατος και/ή όγκου, ανεπαρκής αντιρρόπηση της καρδιάς ή σοβαρή υπέρταση) ενδέχεται να υποστούν υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά από την αρχική δόση έναρξης. Για τους ασθενείς αυτούς συνιστάται δόση έναρξης 2,5-5 mg και ιατρική παρακολούθηση κατά το αρχικό στάδιο της θεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας απαιτείται μικρότερη δόση έναρξης (βλ. Πίνακα 1 στη συνέχεια).

Δόση συντήρησης

Η συνήθης αποτελεσματική δόση συντήρησης είναι 20 mg άπαξ ημερησίως. Γενικότερα, σε περίπτωση που το επιθυμητό θεραπευτικό όφελος δεν μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση συγκεκριμένης δόσης, εντός διαστήματος 2 έως 4 εβδομάδων, η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω. Η μέγιστη δόση που έχει χρησιμοποιηθεί σε μακροχρόνιες, κλινικά ελεγχόμενες δοκιμές ήταν 80 mg/ημερησίως.

Ασθενείς στους οποίους χορηγούνται διουρητικά

Μετά από την έναρξη της θεραπείας με Zestril ενδέχεται να σημειωθεί συμπτωματική υπέρταση. Κάτι τέτοιο είναι πιθανότερο σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται παράλληλα διουρητικά. Εφιστάται, ως εκ τούτου, η προσοχή δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί ενδέχεται να παρουσιάσουν απώλεια όγκου και/ή άλατος. Ει δυνατόν, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση διουρητικών 2 έως 3 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Zestril. Σε υπερτασικούς ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να διακοπεί η χορήγηση διουρητικών, η θεραπεία με Zestril πρέπει να ξεκινάει με δόση των 5 mg. Πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού. Η επακόλουθη δόση Zestril πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης. Εφόσον κρίνεται απαραίτητο, μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία με διουρητικά (βλ. τμήμα 4.4 και τμήμα 4.5).

Ρύθμιση της δόσης σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας

Η δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να καθορίζεται βάσει της κάθαρσης κρεατινίνης όπως περιγράφεται στον ακόλουθο πίνακα 1:

Πίνακας 1 Ρύθμιση της δόσης σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας

Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min)	Δόση Έναρξης (mg/ημερησίως)
Κάτω των 10 ml/min (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών υπό αιμοκάθαρση)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

Η δόση και/ή η συχνότητα χορήγησης πρέπει να καθορίζονται ανάλογα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης.

Η δόση μπορεί να τιτλοδοτηθεί προς τα άνω έως το μέγιστο των 40 mg ημερησίως ή έως ότου ρυθμιστεί η αρτηριακή πίεση.

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Όσον αφορά ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, το Zestril πρέπει να χορηγείται ως συμπληρωματική θεραπεία προς τα διουρητικά και, εφόσον συντρέχει περίπτωση, προς τη δακτυλίτιδα ή τους βήτα-αναστολείς. Η θεραπεία με Zestril μπορεί να αρχίσει με δόση έναρξης 2,5 mg ημερησίως, χορηγούμενη υπό ιατρική παρακολούθηση προκειμένου να προσδιοριστεί η αρχική επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Η δόση του Zestril μπορεί να αυξάνεται:

- κατά 10 mg κατά το μέγιστο
- μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες
- στη μέγιστη δόση που είναι ανεκτή από τον ασθενή και δεν υπερβαίνει τα 35 mg άπαξ ημερησίως.

Η ρύθμιση της δόσης πρέπει να γίνεται βάσει της κλινικής απόκρισης κάθε ασθενή.

Σε ό,τι αφορά ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο συμπτωματικής υπότασης λ.χ. ασθενείς με απώλεια άλατος που παρουσιάζουν ή όχι υπονατριαιμία, ασθενείς με υπογκαιμία ή ασθενείς που ακολουθούν εντατική θεραπεία με διουρητικά, οι παθήσεις αυτές πρέπει να αποκαθίστανται, εάν είναι εφικτό, πριν από τη θεραπεία με Zestril. Πρέπει επίσης να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού (βλ. τμήμα 4.4).

Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν, ανάλογα με την περίπτωση, τις συνήθεις θεραπείες που συνιστώνται σε αυτές τις περιπτώσεις, όπως θρομβολυτικά, ασπιρίνη και βήτα-αναστολείς. Είναι εφικτή, σε συνδυασμό με το Zestril, η χρήση τρινιτρικής γλυκερίνης χορηγούμενης ενδοφλεβίως ή διαδερμικώς.

Δόση έναρξης (3 πρώτες ημέρες μετά την προσβολή από έμφραγμα)

Η έναρξη της θεραπείας με Zestril μπορεί να γίνει εντός 24 ωρών από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων. Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίσει εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι χαμηλότερη από 100 mm Hg. Η πρώτη δόση Zestril είναι 5 mg και χορηγείται από το στόμα, ακολουθούμενη από 5 mg μετά από 24 ώρες, 10 mg μετά από 48 ώρες για να γίνει, εν συνεχεία, 10 mg άπαξ ημερησίως. Στους ασθενείς με χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (120 mm Hg ή χαμηλότερη) κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ημερών μετά την προσβολή από έμφραγμα, πρέπει να χορηγείται από το στόμα χαμηλότερη δόση - 2.5 mg (βλ. τμήμα 4.4).

Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης <80 ml/min), η αρχική δοσολογία Zestril πρέπει να καθορίζεται βάσει της κάθαρσης κρεατινίνης του ασθενούς (βλ. Πίνακα 1).

Δόση συντήρησης

Η δόση συντήρησης είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Σε περίπτωση υπότασης (συστολική αρτηριακή πίεση χαμηλότερη ή ίση με 100 mm Hg), επιτρέπεται η χορήγηση ημερήσιας δόσης συντήρησης 5 mg, με δυνατότητα προσωρινής μείωσης στα 2,5 mg, εφόσον κρίνεται απαραίτητο. Σε περίπτωση παρατεταμένης υπότασης (συστολική αρτηριακή πίεση χαμηλότερη από 90 mm Hg για περισσότερο από 1 ώρα) πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του Zestril.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για 6 εβδομάδες και, εν συνεχεία, πρέπει να εκτιμηθεί εκ νέου η κατάσταση του ασθενούς. Ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να συνεχίζουν τη λήψη του Zestril (βλ. τμήμα 4.2).

Νεφρικές Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη

Σε υπερτασικούς ασθενείς σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 με αρχόμενη νεφροπάθεια, χορηγείται άπαξ ημερησίως δόση Zestril 10 mg με δυνατότητα αύξησης στα 20 mg άπαξ ημερησίως, εφόσον κρίνεται απαραίτητο, με στόχο την επίτευξη διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε καθιστή θέση χαμηλότερης των 90 mm Hg.

Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης <80 ml/min) η αρχική δοσολογία Zestril πρέπει να καθορίζεται βάσει της κάθαρσης κρεατινίνης του ασθενούς (βλ. Πίνακα 1).

Χρήση σε παιδιά

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χρήσης σε παιδιά δεν έχει αποδειχθεί. Ως εκ τούτου, δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Οι κλινικές μελέτες δεν υπέδειξαν καμία μεταβολή, σχετιζόμενη με την ηλικία, στην αποτελεσματικότητα ή την εικόνα του φαρμάκου ως προς την ασφάλεια. Σε περιπτώσεις, ωστόσο, υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας λόγω προχωρημένης ηλικίας, η δόση έναρξης του Zestril πρέπει να καθορίζεται βάσει των κατευθυντήριων γραμμών που διατυπώνονται στον Πίνακα 1. Ως εκ τούτου, η δοσολογία πρέπει καθορίζεται βάσει της απόκρισης της αρτηριακής πίεσης.

Χρήση σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού

Ελλείψει εμπειρίας σχετικής με τη χορήγηση του Zestril σε ασθενείς που υπέστησαν πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού, δεν συνιστάται θεραπεία με Zestril.

Θέματα ασφάλειας

Τμήμα 4.3 Αντενδείξεις

Ο ΚΑΚ κλήθηκε να προτείνει και να αιτιολογήσει επιστημονικώς μία κοινή προσέγγιση σε ολόκληρη την ΕΕ, καθώς το κείμενο των αντενδείξεων θεωρήθηκε ότι διέφερε σε μεγάλο βαθμό στα διάφορα κράτη μέλη κυρίως όσον αφορά τα εξής:

- Αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας σε ασθενείς με ένα μόνο νεφρό.
- Κατάσταση μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.
- Συστολική αρτηριακή πίεση ≤ 100 mmHg προ της έναρξης της θεραπείας με λισινοπρίλη.
- Στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας αιμοδυναμικής αιτιολογίας ή υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.
- Κύηση και γαλουχία.
- Συνδυασμένη χρήση λισινοπρίλης με πολυμερικές (ακρυλονιτρίλιο, 2-μεθυλαλλυλικό-σουλφονικό νάτριο) μεμβράνες υψηλής ροής (π.χ. AN 69) για επείγουσα αιμοκάθαρση.
- Καρδιογενής καταπληξία.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.
- Διαχωρισμός.
- Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Έπειτα από αξιολόγηση των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλε ο ΚΑΚ καθώς και των κλινικών πρακτικών που εφαρμόζονται σήμερα σε ολόκληρη την ΕΕ και σχετίζονται με τη χρήση του Zestril, το ακόλουθο κείμενο κρίθηκε ως το πλέον κατάλληλο για το εναρμονισμένο τμήμα 4.3, Αντενδείξεις (βλέπε παράρτημα III). Το εγκριθέν κείμενο της εναρμονισμένης ΠΧΠ δεν διαφέρει ιδιαίτερα από τις ισχύουσες ΠΧΠ ώστε να επέλθουν σημαντικές αλλαγές στην κλινική πρακτική:

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στο Zestril, σε οποιοδήποτε έκδοχο αυτού ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE).
- Ιστορικό αγγειοιδήματος που συσχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ACE
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα
- Δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. τμήμα 4.6)

Τμήμα 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έπειτα από αξιολόγηση των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλε ο ΚΑΚ καθώς και των κλινικών πρακτικών που εφαρμόζονται σήμερα σε ολόκληρη την ΕΕ και σχετίζονται με τη χρήση του Zestril, εγκρίθηκε το πλέον κατάλληλο κείμενο για το εναρμονισμένο τμήμα 4.4, Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση (βλέπε παράρτημα ΙΙΙ). Το κείμενο της εναρμονισμένης ΠΧΠ δεν διαφέρει ιδιαίτερα από τις ισχύουσες ΠΧΠ ώστε να επέλθουν σημαντικές αλλαγές στην κλινική πρακτική.

Όλα τα υπόλοιπα τμήματα της ΠΧΠ εναρμονίστηκαν έπειτα από την παραπεμπτική διαδικασία (εκτός από τα διοικητικά θέματα, βλέπε παρακάτω).

Διοικητικά θέματα

Τα τμήματα της ΠΧΠ που δεν εναρμονίστηκαν και πρέπει να εισαχθούν από τα κράτη μέλη σε εθνικό επίπεδο κατά την υιοθέτηση της εναρμονισμένης ΠΧΠ είναι τα ακόλουθα: ΚΑΚ, αριθμός άδειας κυκλοφορίας, ημερομηνία πρώτης έγκρισης/ανανέωσης της άδειας, ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου.

Σχέση Ωφέλειας /Κινδύνου

Βάσει των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλε ο ΚΑΚ και της επιστημονικής συζήτησης στους κόλπους της επιτροπής, η CPMR έκρινε ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου του Zestril είναι θετική όσον αφορά τη χρήση του προϊόντος για ασθενείς με σχιζοφρένεια ανθεκτική στη θεραπεία και για ψυχωσικές διαταραχές κατά την πορεία της νόσου του Πάρκινσον στις περιπτώσεις όπου απέτυχε η συνήθης θεραπευτική αγωγή.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας ότι:

- σκοπός της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος,
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτάθηκε από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας, αξιολογήθηκε βάσει των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπεβλήθησαν και της επιστημονικής συζήτησης στο πλαίσιο της επιτροπής,

η CPMR εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος παρατίθεται στο παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης. Οι κυριότερες αποκλίσεις που είχαν διαπιστωθεί κατά την έναρξη της διαδικασίας παραπομπής έχουν διευθετηθεί.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

Σημείωση: Το παρόν SPC (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος) αποτελούσε παράρτημα της Απόφασης της Επιτροπής σχετικά με το παραπεμπτικό σύμφωνα με το Άρθρο 30 που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λισινοπρίλη . 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 το τρέχον κείμενο

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zestril, 2.5mg, Δισκία.
Zestril, 5mg, Δισκία.
Zestril, 10mg, Δισκία.
Zestril, 20mg, Δισκία.
Zestril, 30mg, Δισκία.
Zestril, 40mg, Δισκία.

[Εφαρμόζεται εθνικά]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Zestril 2.5 mg : Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 5mg lisinopril anhydrous.
Zestril 5 mg : Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 5mg lisinopril anhydrous.
Zestril 10 mg : Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 10mg lisinopril anhydrous.
Zestril 20 mg : Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 20mg lisinopril anhydrous.
Zestril 30 mg : Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 30mg lisinopril anhydrous.
Zestril 40 mg : Lisinopril Dihydrate Ph.Eur. ισοδύναμη με 5mg lisinopril anhydrous.

Για τα έκδοχα βλέπε λήμμα 6.1.

[Εφαρμόζεται εθνικά]

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία για λήψη από το στόμα.
Δισκία 2,5 mg άσπρα, στρογγυλά. Διάμετρος 6 mm.
Δισκία 5 mg ροζ, στρογγυλά. Διάμετρος 6 mm.
Δισκία 10 mg ροζ, στρογγυλά. Διάμετρος 8 mm.
Δισκία 20 mg ροζ, στρογγυλά. Διάμετρος 8 mm.
Δισκία 30 mg ροζ, στρογγυλά. Διάμετρος 9 mm.
Δισκία 40 mg κίτρινα, στρογγυλά. Διάμετρος 9 mm.

Όλα τα δισκία αναγράφουν στην μία πλευρά, την περιεκτικότητα.

[Εφαρμόζεται εθνικά]

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Υπέρταση

Θεραπεία της υπέρτασης.

Καρδιακή Ανεπάρκεια

Θεραπεία της συμπτωματικής Κ.Α.

Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

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

Νεφρικές επιπλοκές του διαβήτη

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

4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

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

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

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

Υπέρταση

Το Zestril μπορεί να χρησιμοποιείται σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες αντιυπερτασικές θεραπείες.

Αρχική δόση

Σε ασθενείς με υπέρταση η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση είναι 10mg.

Ασθενείς με ισχυρά ενεργοποιημένο το σύστημα P.A.A. (και ειδικά με καρδιαγγειακή υπέρταση, μειωμένο όγκο άλατος, καρδιακή κάμψη ή κακοήγης υπέρταση) μπορεί να παρουσιάσουν μεγάλο βαθμού οξεία υπόταση μετά την χορήγηση της αρχικής δόσης.

Αρχική δόση 2,5-5mg συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς και η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται με ιατρική παρακολούθηση.

Δόση συντήρησης

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

Η μέγιστη δόση η οποία χρησιμοποιήθηκε σε μακράς διάρκειας ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν 80mg/ημέρα. Zestril 1

Ασθενείς που παίρνουν Διουρητικά

Συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανισθεί μετά την έναρξη της θεραπείας με Zestril. 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 Zestril. Σε υπερτασικούς ασθενείς, στους οποίους η διουρητική θεραπεία δεν μπορεί να διακοπεί, η θεραπεία με Zestril θα πρέπει να αρχίσει με τη μικρότερη δυνατή δόση των 5mg. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να παρακολουθούνται. Η επακόλουθη δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ανταπόκριση 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)
Λιγότεροι από 10ml/min (περιλαμβάνονται ασθενείς στην αιμοδιύλιση)	2.5mg*
10-30 ml/min	2.5-5mg
31-80 ml/min	5-10mg

* Η δοσολογία και/ή συχνότητα χορήγησης εξαρτάται από την ανταπόκριση της Α.Π. και μέχρι την

μέγιστη ημερήσια δοσολογία των 40mg.

Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια το Zestril πρέπει να χορηγείται ως επιπρόσθετη θεραπεία μαζί με διουρητικά και, όπου χρειάζεται, δακτυλίτιδα ή β' αναστολής, η χορήγηση Zestril μπορεί να αρχίσει με μία αρχική δόση 2.5 mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα. Η ρύθμιση της δόσης πρέπει να βασίζεται στην κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

Η δόση του Zestril θα πρέπει να αυξάνεται:

- κατά ποσότητες όχι μεγαλύτερες από 10mg
- σε διαστήματα όχι μικρότερα των 2 εβδομάδων

μέχρι την υψηλότερη δόση που ανέχεται ο ασθενής, έως μια μέγιστη δόση 35mg μια φορά την ημέρα.

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

Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης συμπτωματικής υπότασης, π.χ. ασθενείς με μειωμένο όγκο άλατος με ή χωρίς 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 από την έναρξη της θεραπείας με Zestril. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά (βλέπε 4.4).

Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

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

Το Zestril είναι συμβατό με ενδοφλεβίως ή διαδερμικώς χορηγούμενη νιτρογλυκερίνη.

Αρχική δόση

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

Σαν πρώτη δόση χορηγούνται 5mg από το στόμα, ακολουθούμενα από 5mg μετά από 24 ώρες, 10mg μετά από 24 ώρες και στο εξής 10mg μία φορά την ημέρα. Η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με ΣΑΠ < 100mmHg.

Ασθενείς με χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (120mmHg ή λιγότερο), κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την διάρκεια των 3 πρώτων ημερών μετά το έμφραγμα, πρέπει να λαμβάνουν χαμηλότερη δόση: 2.5mg από το στόμα (βλέπε 4.4).

Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 80ml/min) η αρχική δόση πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης.

Δόση συντήρησης

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

Εάν εμφανιστεί υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη ή ίση με 100mmHg), μπορεί να χορηγηθεί ημερήσια δόση συντήρησης 5mg με προσωρινές μειώσεις σε 2.5mg, εάν απαιτείται.

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

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

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

Νεφρικές Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη

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

Εάν εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 80ml/min) η αρχική δόση Zestril πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης.

Παιδιατρική χρήση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για την χορήγηση του Zestril στα παιδιά δεν έχει αποδειχθεί. Δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά.

Χρήση στους Ηλικιωμένους

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

Σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος

Δεν υπάρχει εμπειρία από την χρήση του Zestril σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση ήπατος. Άρα η θεραπεία με Zestril δεν συνιστάται.

4.3 Αντενδείξεις

Το Zestril αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε συστατικό του ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα 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 αγγειοοίδημα.

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

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Χρήση Συμπτωματική Υπόταση

Συμπτωματική υπόταση έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση. Σε υπερτασικούς ασθενείς που παίρνουν Zestril, είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί υπόταση, εάν ο ασθενής έχει μειωμένο όγκο υγρών, π.χ. μετά από προηγούμενη θεραπεία με διουρητικά, δίαιτα με περιορισμό άλατος, αιμοκάθαρση, διάρροια ή έμετο (βλέπε 4.5 "Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων" και 4.8 "Ανεπιθύμητες Ενέργειες"). Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, που συνοδεύεται ή όχι από νεφρική επιβάρυνση, έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση. Αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί σε εκείνους τους ασθενείς με σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια, που χαρακτηρίζεται από την χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, υπονατρία ή νεφρική δυσλειτουργία. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κάτω από πολύ στενή ιατρική παρακολούθηση, κατά προτίμηση σε νοσοκομείο, με μικρές δόσεις και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως, κάθε φορά που γίνεται προσαρμογή της δόσης. Εάν είναι δυνατό, η διουρητική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά.

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

Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και, αν κριθεί αναγκαίο, να του χορηγηθεί ενδοφλεβίως διάλυμα φυσιολογικού ορού.

Παροδικό υποτασικό επεισόδιο δεν είναι αντένδειξη για περαιτέρω χορήγηση, που μπορεί συνήθως να συνεχισθεί χωρίς δυσκολία, εφόσον αυξηθεί η αρτηριακή πίεση μετά την αποκατάσταση του όγκου των υγρών.

Σε μερικούς ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να εμφανισθεί επιπλέον μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με την χορήγηση του Zestril. 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 Zestril.

Υπόταση σε Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

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

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας/υπετροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με τους άλλους A-MEA το Zestril πρέπει να δίνεται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Νεφρική Δυσλειτουργία

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

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

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

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

Σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με Zestril σε ασθενείς με στοιχεία νεφρικής δυσλειτουργίας, η οποία προσδιορίζεται από συγκεντρώσεις κρεατινίνης ορού πάνω

από 177μmol/l και/ή πρωτεΐνουρία πάνω από 500mg/24h. Εάν εμφανιστεί νεφρική δυσλειτουργία κατά την διάρκεια θεραπείας με Zestril (συγκέντρωση κρεατινίνης ορού πάνω από 265μmol/l ή διπλάσια από τις τιμές προ της θεραπείας), ο γιατρός πρέπει να εξετάσει την διακοπή της θεραπείας με Zestril.

Ασθενείς σε Αιμοδιύλιση

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

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 Zestril. Μπορεί να εμφανιστεί οποτεδήποτε στην διάρκεια της θεραπείας.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις, το Zestril πρέπει να διακόπτεται αμέσως, να αντικαθίσταται από παράγοντα που ανήκει σε κάποια άλλη κατηγορία φαρμάκων και να αρχίσει κατάλληλη παρακολούθηση για να επιβεβαιωθεί ότι υποχώρησαν τελείως τα συμπτώματα πριν την απομάκρυνση του ασθενή.

Σ' εκείνες τις περιπτώσεις που το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και στα χείλη, χωρίς παρεμπόδιση της αναπνευστικής λειτουργίας οι ασθενείς ίσως χρειαστούν παρατεταμένη παρακολούθηση διότι μπορεί τα αντισταμινικά και τα κορτικοστεροειδή να μην έχουν ικανοποιητική αποτελεσματικότητα.

Πολύ σπάνιας αγγειοοίδημα που συσχετίζεται με οίδημα της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Οίδημα της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται επείγουσα θεραπευτική αγωγή, η οποία θα περιλαμβάνει χορήγηση αδρεναλίνης και/ή διατήρηση αναπνευστικής λειτουργίας. Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται σε ιατρική παρακολούθηση μέχρι να υποχωρήσουν τελείως τα συμπτώματα.

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

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 την διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (βλέπε επίσης 4.3 "Αντενδείξεις").

Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια αφαίρεσης LDL (Λιποδιαφαίρεση)

Σπάνια παρουσιάστηκαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά την διάρκεια αφαίρεσης LDL με θειϊκή δεξτράνη. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν από την προσωρινή διακοπή της θεραπείας με A-MEA, πριν την κάθε αφαίρεση.

Απευαισθητοποίηση

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

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Σπάνια, οι A-MEA έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο το οποίο ξεκινά 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 A-MEA και αναπτύσσουν ίκτερο ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να σταματούν τον A-MEA και να λαμβάνουν την απαραίτητη θεραπευτική αγωγή.

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυττάρωση

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυττάρωση, θρομβοκυτοπενία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν A-MEA. Εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη υπέρταση, αλλά μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς με κάποιο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, όπως π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σκληροδερμία και σε

θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Είναι αναστρέψιμη μετά την διακοπή του αναστολέα του MEA.

Το Zestril πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, με ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θεραπεία με allopurinol ή procainamide ή συνδυασμό όλων αυτών των σύνθετων 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 Zestril 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' ό,τι στους ασθενείς που δεν είναι μαύροι. Όπως και με άλλους A-MEA το Zestril μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό στην μείωση της ΑΠ σε μαύρους ασθενείς απ' ό,τι στον υπόλοιπο πληθυσμό. Αυτό συμβαίνει πιθανότητα λόγω του μεγαλύτερου ποσοστού ασθενών με χαμηλό επίπεδο ρενίνης ανάμεσα στο πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

Βήχας

Βήχας έχει αναφερθεί κατά την χρήση αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης. Χαρακτηριστικά, ο βήχας 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

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

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

Υπερκαλιαιμία

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

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 των πρώτων 6 μηνών θεραπείας με A-MEA.

Λίθιο

Δεν συνιστάται ο συνδυασμός λιθίου με Zestril.

Κύηση και Γαλουχία

Η λισινοπρίλη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Το Zestril αντενδείκνυται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλέπε 4.3).

Η λισινοπρίλη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη. Η χρήση της λισινοπρίλης δεν ενδείκνυται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με Άλλα Φάρμακα και Άλλες Μορφές Άλληλεπίδρασης

Μη συνιστώμενος συνδυασμός

Διουρητικά

Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και όσοι μπήκαν πρόσφατα στην θεραπεία με διουρητικά μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά την έναρξη της θεραπείας με Zestril.

Η πιθανότητα της υποτασικής δράσης μπορεί να ελαττωθεί με την διακοπή του διουρητικού πριν την λήψη του φαρμάκου (βλέπε 4.2 και 4.4).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου

Αν και στις κλινικές μελέτες το κάλιο του ορού συνήθως παραμένει σε φυσιολογικά όρια η υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί σε ορισμένους ασθενείς. Οι αναστολές του ΜΕΑ μετριάζουν την, προκαλούμενη από τα διουρητικά, απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμετέρνη ή αμιλορίδη, τα συμπληρώματα καλίου ή τα υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο, μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Λίθιο

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ με λίθιο, μπορεί να ελαττώσει την απέκκριση του λιθίου. Ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών ίσως αυξάνουν την τοξικότητα του λιθίου, με τους Α-ΜΕΑ. Ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου και Zestril δεν συνιστάται, αλλά αν η συγχορήγηση αποδειχθεί απαραίτητη, τα επίπεδα του λιθίου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους παράγοντα, μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση ενός αναστολέα του ΜΕΑ. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) και οι αναστολές του ΜΕΑ ασκούν κάποια αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου του ορού, ενώ η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί. Αυτές οι επιδράσεις είναι κατά κανόνα αναστρέψιμες και παρουσιάζονται κυρίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες

Αύξηση της υποτασικής δράσης των αναστολέων του ΜΕΑ.

Ναρκωτικά/Αντιψυχωτικά

Μπορεί να εμφανιστεί ορθοστατική υπόταση (βλέπε 4.4).

Συμπαθητικομιμητικά

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

Αντιδιαβητικά φάρμακα

Ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών (ινσουλίνες, αντιδιαβητικά από το στόμα), μπορεί να προκαλέσει αύξηση της υπογλυκαιμικής δράσης με, κατά συνέπεια, κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί τις πρώτες εβδομάδες της συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική λειτουργία.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, θρομβολυτικά, β-αναστολείς, νιτρώδη

Το Zestril μπορεί να χορηγείται, ταυτόχρονα με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, θρομβολυτικά, β-αναστολείς νιτρώδη.

4.6 Κύηση και Γαλουχία

Χρήση κατά την Κύηση

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

Η χορήγηση των αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης, έχει συσχετισθεί με εμβρυϊκές και νεογνικές βλάβες, που περιλαμβάνουν υπόταση, νεφρική ανεπάρκεια, υπερκαλιαιμία και/ή δυσμορφίες του προσώπου, υποπλασία του κρανίου και θάνατο. Έχει αναφερθεί oligoϋδράμνιο της μητέρας, που πιθανώς αντιπροσωπεύει την μειωμένη νεφρική λειτουργία στο έμβρυο και μπορεί να οδηγήσει σε σύγκαμψη άκρων, κρανιοπροσωπικές παραμορφώσεις, υποπλασία πνεύμονος και καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης.

Έχουν επίσης αναφερθεί πρόωρος τοκετός, ανοικτός αρτηριακός πόρος και θάνατος εμβρύων, αλλά δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί αν σχετίζονται με την αναστολή του MEA ή την υποκείμενη νόσο της μητέρας. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο δεν είναι γνωστό αν προκαλούνται όταν η

έκθεση στον αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης περιορίζεται μόνο στο πρώτο τρίμηνο.

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

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

Χρήση κατά την Γαλουχία

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

4.7 Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης και Χειρισμού Μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί αναφορικά με την θεραπεία με αναστολές του MEA με την ακόλουθη συχνότητα:

Καρδιαγγειακό Σύστημα: Βαριά υπόταση έχει εμφανιστεί μετά την έναρξη ή την αύξηση της δόσεως κατά την θεραπεία. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ορισμένες ομάδες κινδύνου (βλέπε 4.4 "Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά την Χρήση"). Μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα, όπως ζαλάδα, αίσθημα κόπωσης, διαταραχή της όρασης, σπάνια με διαταραχές της συνείδησης (συγκοπτική κρίση).

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ταχυκαρδίας, αισθήματος παλμών, φαινόμενο Raynaud's αρρυθμίας, στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου, παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και εγκεφαλικών αιμορραγιών για τους αναστολές του MEA. Τα ανωτέρω έχουν σχέση με την υπόταση.

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

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

Γαστρεντερικό Σύστημα: Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστούν ναυτία, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα και ξηροστομία. Έχουν περιγραφεί, σε σχέση με την θεραπεία με αναστολές του ΜΕΑ, μεμονωμένες περιπτώσεις χολοστατικού ικτέρου, ηπατίτιδας, παγκρεατίτιδας και ειλεού. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί, ότι σε μερικούς ασθενείς, η σπάνια εμφάνιση ηπατίτιδος μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατική ανεπάρκεια. Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Zestril και αναπτύσσουν ίκτερο ή αύξηση ηπατικών ενζύμων πρέπει να σταματήσουν το Zestril και να λάβουν την απαραίτητη ιατρική παρακολούθηση.

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

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

Αναπαραγωγικό σύστημα: Ανικανότητα και πολύ σπάνια γυναικομαστία.

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

Έχουν αναφερθεί σε λίγους ασθενείς μειώσεις των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη και του αριθμού των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων και, σε μεμονωμένες περιπτώσεις, ακοκκιοκυττάρωση ή πανκυτταροπενία, καθώς και αύξηση των ενζύμων του ήπατος και της χολερυθρίνης του ορού.

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

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από την φύση και την βαρύτητα των συμπτωμάτων. Εάν η λήψη είναι πρόσφατη, πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα για την αποφυγή της απορρόφησης, όπως πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών και θεικού νατρίου, μέσα σε 30 λεπτά από την λήψη, και να επιταχύνεται η απέκκρισή της. Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας και να γίνεται αμέσως ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού

ορού, προς αποκατάσταση του άλατος και των υγρών. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αγωγής με αγγειοτασίνη II. Η βραδυκαρδία ή οι εκτεταμένες αγγειακές αντιδράσεις, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση ατροπίνης. Η χρήση βηματοδότη θα πρέπει να εξετάζεται. Οι αναστολείς του MEA μπορεί να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία με αιμοκάθαρση. Η χρήση μεμβρανών υψηλής ροής πολυακρυλονιτριλίου, πρέπει να αποφεύγεται.
Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: (01) 7793777.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: C09AA03

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Η lisinopril είναι αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (MEA).

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

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

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

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

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

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

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

Στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μελετήθηκε η επίδραση του Zestril στην θνησιμότητα και νοσηρότητα, συγκρίνοντας μια υψηλή δόση (32.5mg ή 35mg μια φορά την ημέρα) με μια χαμηλή δόση (2.5mg ή 5mg μια φορά την ημέρα). Σε μια μελέτη 3164 ασθενών, με διάμεση περίοδο παρακολούθησης για τους επιζώντες ασθενείς 46 μήνες, η υψηλή δόση του Zestril 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 Zestril σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν χαμηλή δόση. Τα πλεονεκτήματα όσον αφορά στα συμπτώματα ήταν παρόμοια στους ασθενείς με υψηλές και χαμηλές δόσεις Zestril.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η συνολική εικόνα των ανεπιθυμητών ενεργειών για τους ασθενείς που έλαβαν υψηλή ή χαμηλή δόση Zestril ήταν παρόμοια ως προς την φύση και τον αριθμό. Αναμενόμενα συμβάντα που προκύπτουν από την αναστολή του MEA, όπως υπόταση ή τροποποίηση της νεφρικής λειτουργίας, ήταν εύκολα στην αντιμετώπιση και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Ο βήχας ήταν λιγότερο συχνός στους ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση Zestril σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν χαμηλή δόση.

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

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

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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την χορήγηση lisinopril από το στόμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό επιτυγχάνονται μέσα σε περίπου 7 ώρες, παρ' όλο που υπήρξε μία τάση προς μικρή καθυστέρηση στον χρόνο που απαιτείται για να επιτευχθούν οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό, στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μετά από πολλαπλές δόσεις, η lisinopril έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12.6 ώρες.

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

Η ελαττωμένη νεφρική λειτουργία μειώνει την αποβολή της lisinopril, η οποία απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Η μείωση αυτή όμως, γίνεται κλινικά σημαντική μόνο όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι μικρότερος από 30ml/min. Σε ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-80ml/min). Η μέση AUC παρατηρήθηκε σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 5-30ml/min).

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

Η lisinopril μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση.

Με βάση την ανάκτηση από τα ούρα, ο μέσος βαθμός απορρόφησης της lisinopril είναι περίπου 25%, στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι 16% με διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών (6-60%), σε όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν (5-80mg).

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

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

5.3 Προκλινικά Στοιχεία για την Ασφάλεια

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η lisinopril περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε μικρό βαθμό. Χορήγηση πολλαπλών δόσεων lisinopril σε αρουραίους, δεν οδηγεί σε συσσώρευση στους ιστούς.

Σε θηλάζοντες αρουραίους, το γάλα εμφανίζει ραδιενέργεια μετά την χορήγηση lisinopril επισημασμένης με ^{14}C . Σε σπινθηρογράφημα ολοκλήρου του σώματος, ραδιενέργεια βρέθηκε στον πλακούντα μετά την χορήγηση ραδιοεπισημασμένου φαρμάκου σε εγκύους αρουραίους, αλλά δεν βρέθηκε καθόλου στα έμβρυα. Σε μελέτες που έγιναν σε εγκύους αρουραίους, ποντίκια και κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις με την lisinopril. Μετρούμενες σε mg/kg, οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μέχρι 625 φορές (στα ποντίκια), 188 φορές (στους αρουραίους) και 0,6 φορές (στα κουνέλια) η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος Εκδόχων

Mannitol
Calcium phosphate dibasic
Iron Oxide
Starch Maize
Starch Maize Pregelatinised
Magnesium stearate

6.2 Ασυμβατότητες

Καμμία γνωστή.

6.3 Χρόνος Ζωής

48 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Να φυλάσσεται κάτω των 30°C .

6.5 Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Zestril 5mg: Δύο AC/PVC blisters των 14 δισκίων (κουτί των 28 δισκίων).

Zestril 10mg, 20mg : Ένα AC/PVC blister των 14 δισκίων (κουτί των 14 δισκίων).

Zestril 30mg : Δύο AC/PVC blisters των 14 δισκίων (κουτί των 28 δισκίων), ένα AC/PVC blister των 14 δισκίων (κουτί των 14 δισκίων).

6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο 4.2.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

"CANA" A.E. Φαρμακευτικά Εργαστήρια

Λεωφ. Ηρακλείου 446
141 22 Ηράκλειο Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zestril 5mg: 14548/98
Zestril 10mg: 14549/98
Zestril 20mg: 14550/98
Zestril 30mg: -

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Για τις περιεκτικότητες 5mg, 10mg, 20mg : 5.5.1989.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ