



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 26-6-2009
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 44044

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σαν μόνο δραστικό συστατικό Αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ)

Έχοντας υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 8673/2/29-1-2009 (Ορθή Επανάληψη) Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-123^Α/1-4-2009.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σαν μόνο δραστικό συστατικό Αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) ορίζεται ως εξής:

ΠΧΠ για Αναστολείς ΜΕΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το λήμμα των ενδείξεων είναι **ξεχωριστό για κάθε προϊόν με βάση τη δραστική ουσία**. Κάθε ένδειξη πρέπει να τεκμηριώνεται ξεχωριστά για κάθε αναστολέα ΜΕΑ, μέσω επαρκών κλινικών δεδομένων κατά τα προβλεπόμενα στη νομοθεσία και τις σχετικές Κατευθυντήριες Γραμμές.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το λήμμα της δοσολογίας πρέπει να διαμορφώνεται **ξεχωριστά για κάθε προϊόν με βάση τις ενδείξεις και το σχετικό δοσολογικό σχήμα της δραστικής ουσίας**. Για κάθε ένδειξη, η δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή και με την κλινική απόκριση. Σε υπερτασικούς ασθενείς εάν το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να

επιτευχθεί σε διάστημα 3-4 εβδομάδων με χορήγηση μιας συγκεκριμένης δοσολογίας, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

Θα πρέπει να υποδεικνύεται εάν ο αναστολέας ΜΕΑ θα πρέπει να χορηγείται πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από τα γεύματα.

Μετά από την έναρξη της αγωγής με αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα διουρητικά. Συνεπώς συνιστάται προσοχή, αφού αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν μείωση όγκου αίματος και/ή άλατος. Αν είναι δυνατόν, το διουρητικό πρέπει να διακόπτεται 2 έως 3 ημέρες πριν την έναρξη της αγωγής με αναστολείς ΜΕΑ.

Στη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και σε άλλους ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου (ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και με τάση να έχουν διαταραχές ηλεκτρολυτών, ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με διουρητικά και/ή αγωγή με αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες), η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει κάτω από προσεκτική επίβλεψη (βλέπε 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση συμπτωματικής υπότασης, όπως για παράδειγμα ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη άλατος με ή χωρίς υπονατριαιμία, ασθενείς με υποογκαιμία ή ασθενείς που έχουν λάβει ισχυρή διουρητική αγωγή θα πρέπει να διορθώσουν αυτές τις καταστάσεις, αν είναι δυνατόν, πριν την έναρξη της αγωγής με αναστολείς ΜΕΑ. Η πίεση του αίματος, η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με αναστολείς ΜΕΑ (βλέπε ενότητα 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Παρόμοιες προφυλάξεις ισχύουν επίσης για ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική πτώση της πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια

Δεδομένου ότι οι αναστολείς ΜΕΑ ή οι δραστικοί μεταβολίτες τους απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών, σε ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική λειτουργία, η δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει και θα πρέπει να ελαττώνεται προκειμένου να αποφευχθεί η συσσώρευση και ο κίνδυνος τοξικότητας που σχετίζεται με τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Οι υποδείξεις για τη δοσολογία πρέπει να βασίζονται στην κάθαρση της κρεατινίνης (να γίνονται ανάλογα με το βαθμό της νεφρικής βλάβης).

Δοσολογία σε ηλικιωμένους και στην ηπατική ανεπάρκεια

Η δόση πρέπει να καθορίζεται ανάλογα.

Παιδιατρική χρήση

Δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για χρήση σε παιδιά. Συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Οι κοινές αντενδείξεις για όλους τους αναστολείς ΜΕΑ έχουν ως κάτωθι:

- Υπερευαίσθησία στον αναστολέα ΜΕΑ, σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα του ΜΕΑ.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος που έχει σχέση με προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε 4.4 και 4.6)

Επιπρόσθετες αντενδείξεις μπορεί να αφορούν κάθε δραστική ξεχωριστά.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπόταση

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η συμπτωματική υπόταση είναι σπάνια σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς και είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς που έχουν μειωμένο όγκο αίματος, για παράδειγμα λόγω διουρητικής αγωγής, διαιτητικού περιορισμού του αλάτος, αιμοκάθαρσης, διάρροιας ή εμέτου, ή σε ασθενείς που έχουν σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη (βλέπε ενότητες 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης» και 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς συσχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με σοβαρότερο βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας, πράγμα που αντικατοπτρίζεται από τη χορήγηση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, υπονατρίαση ή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής υπότασης, η έναρξη της αγωγής και η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» και 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Παρόμοιες προφυλάξεις ισχύουν επίσης για ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική πτώση της πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εκδηλωθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και, αν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να λάβει φυσιολογικό ορό με ενδοφλέβια χορήγηση. Η παροδική υποτασική απάντηση δεν αποτελεί αντένδειξη για περαιτέρω δόσεις, οι οποίες μπορούν συνήθως να χορηγηθούν χωρίς δυσκολία από τη στιγμή που έχει αυξηθεί η πίεση του αίματος μετά από αύξηση του όγκου.

Σε ορισμένους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να συμβεί επιπρόσθετη μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης

με τους αναστολείς ΜΕΑ. Αυτή η επίδραση είναι αναμενόμενη και συνήθως δεν αποτελεί λόγο

για τη διακοπή της αγωγής. Αν η υπόταση γίνει συμπτωματική, ίσως χρειαστεί μείωση

της δόσης ή διακοπή της αγωγής με τον αναστολέα ΜΕΑ.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας / υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Οι αναστολείς ΜΕΑ, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας και απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας, όπως αορτική στένωση ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, η αρχική δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενή και στη συνέχεια ως συνάρτηση της απόκρισης του ασθενή στη θεραπεία. Η τακτική παρακολούθηση του καλίου και της κρεατινίνης αποτελούν μέρος της συνηθισμένης ιατρικής πρακτικής για τους ασθενείς αυτούς.

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπόταση μετά από την έναρξη της αγωγής με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Σε μερικούς ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση αρτηρίας μονήρους νεφρού οι οποίοι έχουν λάβει αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στην ουρία του αίματος και την κρεατινίνη του ορού, οι οποίες είναι συνήθως αναστρέψιμες με τη διακοπή της αγωγής. Αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Αν συνυπάρχει και νεφραγγειακή υπέρταση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας. Σε αυτούς τους ασθενείς η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση δόσεων.

Δεδομένου ότι η αγωγή με διουρητικά μπορεί να είναι παράγοντας συνεισφοράς στα προαναφερθέντα, πρέπει να διακόπτονται τα διουρητικά και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της αγωγής.

Ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς, χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική αγγειακή νόσο, εμφάνισαν αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρίας στο αίμα και της κρεατινίνης στον ορό, συνήθως μικρής κλίμακας και παροδικές, ιδίως όταν ο αναστολέας MEA χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ένα διουρητικό. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να χρειαστεί ελάττωση της δοσολογίας και/ή διακοπή του διουρητικού και/ή του αναστολέα MEA.

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση

Έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα αναστολέα του MEA. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να χρησιμοποιείται διαφορετικός τύπος μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικού παράγοντα.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χορήγηση αναστολέων MEA σε ασθενείς που υπέστησαν πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερευαισθησία / Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του MEA, (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Αυτό μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο αναστολέας MEA πρέπει οπωσδήποτε να διακόπτεται και θα πρέπει να αρχίζει και να συνεχίζεται η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι να επέλθει πλήρης αποκατάσταση των συμπτωμάτων. Στις περιπτώσεις εκείνες που το οίδημα περιοριζόταν στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, παρόλο που τα αντιισταμινικά έχουν φανεί χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα που συνδέεται με οίδημα στο λάρυγγα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Όταν υπάρχει

συμμετοχή της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, με πιθανότητα απόφραξης των αεροφόρων οδών, απαιτείται η χορήγηση της κατάλληλης επείγουσας θεραπείας. Η αντιμετώπιση μπορεί να περιλάβει τη χορήγηση αδρεναλίνης και/ή τη διατήρηση ανοικτών αεροφόρων οδών. Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση μέχρις ότου να επιτευχθεί πλήρης και σταθερή υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης προκαλούν αγγειοοίδημα σε υψηλότερα ποσοστά σε μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που δεν σχετίζεται με αγωγή με αναστολέα του MEA μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος όταν λαμβάνουν αναστολέα του MEA (βλέπε 4.3 Ανεπιθυμητές).

Εντερικό αγγειοοίδημα έχει σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του MEA. Οι ασθενείς αυτοί πρηνήσαν με κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε κάποιες περιπτώσεις δεν υπήρχε προηγούμενο αγγειοοίδημα του προσώπου και τα επίπεδα C-1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες που περιλάμβαναν αξονική τομογραφία κοιλιακής χώρας ή υπερηχογράφημα ή κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και τα συμπτώματα εξαφανίστηκαν μετά τη διακοπή του αναστολέα του MEA. Το εντερικό αγγειοοίδημα θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών υπό αγωγή με αναστολείς του MEA, οι οποίοι προσέρχονται με κοιλιακό άλγος.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL)

Σπανίως, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του MEA κατά τη διάρκεια αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θεϊκή δεξτράνη εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν με προσωρινή διακοπή της αγωγής με τον αναστολέα του MEA πριν από κάθε αφαίρεση.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση

Ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αγωγής απευαισθητοποίησης (π.χ. τοξίνη υμενοπτέρων) εμφάνισαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν όταν οι αναστολείς ΜΕΑ διακόπηκαν προσωρινά, αλλά επανεμφανίστηκαν όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ χορηγήθηκαν ξανά εκ παραδρομής.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σπανίως, οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο που αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (μερικές φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ και εμφανίζουν ίκτερο ή σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόπτουν την αγωγή με τον αναστολέα του ΜΕΑ και να έχουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση (4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Ουδετεροπενία / Ακοκκιοκυτταραιμία / Θρομβοπενία / Αναιμία

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που

λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ. Η ουδετεροπενία εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δεν έχουν άλλες επιπλοκές. Η περινδοπρίλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, που ακολουθούν ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη ή που έχουν συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκής, ιδίως αν προϋπάρχει βλάβη στη νεφρική λειτουργία. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές μολύνσεις, οι οποίες σε λίγες περιπτώσεις δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Αν χρησιμοποιηθεί περινδοπρίλη σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων και θα πρέπει να δοθεί οδηγία στους ασθενείς ώστε να αναφέρουν οποιαδήποτε ένδειξη μόλυνσης.

Φυλή

Οι αναστολείς του ΜΕΑ προκαλούν αγγειοοίδημα σε μαύρους ασθενείς σε υψηλότερο ποσοστό από ότι σε ασθενείς που δεν είναι μαύροι.

Οι αναστολείς του ΜΕΑ, μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είναι μαύροι, πιθανώς λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

Βήχας

Έχει αναφερθεί βήχας με τη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και εξαφανίζεται με τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από τους αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να θεωρείται μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

Χειρουργική / Αναισθησία

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή εγχείρηση ή κατά τη διάρκεια χορήγησης αναισθητικών που προκαλούν υπόταση, οι αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να παρεμποδίσουν το σχηματισμό της αγγειοτασίνης II δευτερογενώς ως προς την αντισταθμιστική απελευθέρωση ρενίνης. Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται μία ημέρα πριν την εγχείρηση. Αν εμφανιστεί υπόταση που θεωρείται ότι οφείλεται σε αυτό το μηχανισμό, μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος.

Υπερκαλιαιμία

Αυξήσεις στο κάλιο του ορού έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ. Στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν υπερκαλιαιμία περιλαμβάνονται εκείνοι που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη ή εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή οι ασθενείς εκείνοι που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που σχετίζονται με αύξηση του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη). Εφόσον η

χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται τακτική παρακολούθηση του καλίου στον ορό.

Διαβητικοί ασθενείς

Στους διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικούς παράγοντες από του στόματος ή ινσουλίνη θα πρέπει να παρακολουθείται στενά ο γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της αγωγής με έναν αναστολέα του MEA. (Βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης, Αντιδιαβητικά.)

Λίθιο

Ο συνδυασμός του λιθίου με αναστολέα MEA γενικώς δεν συνιστάται (βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο

Ο συνδυασμός αναστολέα MEA με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο γενικώς δεν συνιστάται (βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Κύηση

Δεν θα πρέπει να ξεκινάει θεραπεία με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA) κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με α-MEA θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για την χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με α-MEA θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Επιπρόσθετες προειδοποιήσεις μπορεί να αφορούν κάθε δραστηκή ξεχωριστά, με βάση τις συγκεκριμένες ενδείξεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά φάρμακα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά φάρμακα και ιδιαίτερα σε όσους έχουν υποογκαιμία και/ή χαμηλές τιμές άλατος, είναι πιθανό να σημειωθεί υπερβολική πτώση στην αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας με αναστολέα του MEA. Η πιθανότητα εμφάνισης υποτασικών φαινομένων μπορεί να μειωθεί με τη διακοπή του διουρητικού, με την αύξηση του όγκου του αίματος ή της λήψης άλατος πριν την έναρξη της θεραπείας με χαμηλές και προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις του αναστολέα MEA

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο

Παρόλο που τα επίπεδα του καλίου στον ορό συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία σε μερικούς από τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολέα MEA

Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμερένη ή αμιλορίδη), τα συμπληρώματα καλίου ή τα υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Συνεπώς ο συνδυασμός ενός αναστολέα MEA με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται (βλέπε ενότητα 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Λίθιο

Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του MEA έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων του λιθίου στον ορό και τοξικότητα. Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της τοξικότητας του λιθίου και

να επιτείνει τον ήδη αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας του λιθίου που υφίσταται με τους αναστολείς του ΜΕΑ. Η συγχορήγηση αναστολέα ΜΕΑ με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά εάν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά τα επίπεδα του λιθίου στον ορό (βλέπε ενότητα 4.4).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης σε δόση $\geq 3g/ημέρα$:

Η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ. Επιπλέον, τα μη ΜΣΑΦ και οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν αθροιστική επίδραση στην αύξηση του καλίου του ορού και μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες. Σπανίως μπορεί να εμφανιστεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ιδίως σε ασθενείς με προβληματική νεφρική λειτουργία, όπως είναι τα ηλικιωμένα ή τα αφυδατωμένα άτομα.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες και αγγειοδιασταλτικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των παραγόντων μπορεί να αυξήσει την υποτασική επίδραση των αναστολέων ΜΕΑ. Η ταυτόχρονη χορήγηση με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρώδη, ή άλλα αγγειοδιασταλτικά, μπορεί να μειώσει περαιτέρω την αρτηριακή πίεση.

Αντιδιαβητικοί παράγοντες

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

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά / Αντιψυχωσικά / Αναισθητικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση ορισμένων αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε ενότητα 4.4).

Συμπαθομιμητικά φάρμακα

Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές επιδράσεις των αναστολέων του ΜΕΑ.

Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη

Η ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία.

Αντιόξινα

Προκαλούν μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα των αναστολέων του ΜΕΑ.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση (διατύπωση για ΟΛΟΥΣ τους α-ΜΕΑ):

Η χρήση των αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ) δεν συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των α-ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχουν οριστικά επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από χρήση αναστολέων ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση εμφάνισης κινδύνου. Ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για την χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με α-ΜΕΑ θεωρείται απολύτως αναγκαία. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με α-ΜΕΑ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με α-ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επιφέρει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία), βλέπε επίσης 5.3 "Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας".

Εάν η έκθεση σε α-ΜΕΑ έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να γίνεται ένας έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έπαιρναν α-ΜΕΑ θα πρέπει να παρακολουθηθούν προσεκτικά για υπόταση (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Γαλουχία

Benazepril, Captopril, Enalapril, Quinapril: Από περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα καταδεικνύεται ότι εμφανίζονται πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα (δείτε την παράγραφο 5.2). Αν και αυτές οι συγκεντρώσεις φαίνονται να είναι κλινικά μη σημαντικές, η χρήση του <προϊόν> κατά το θηλασμό δε συστήνεται για τα πρόωρα νεογνά και για τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό, λόγω του δυνητικού κινδύνου καρδιαγγειακών και νεφρικών επιδράσεων και επειδή δεν υπάρχει αρκετή κλινική εμπειρία.

Στην περίπτωση ενός μεγαλύτερου βρέφους, η χρήση του <προϊόν> κατά το θηλασμό μπορεί να ληφθεί υπόψη με βάση την αναγκαιότητα της θεραπείας για τη μητέρα και τον κίνδυνο για το βρέφος.

Γενική διατύπωση για τους υπόλοιπους α-ΜΕΑ: Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του <προϊόν> κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το <προϊόν> δε συνιστάται σε μητέρες που θηλάζουν. Συνιστώνται εναλλακτικές θεραπείες με τεκμηριωμένη ασφάλεια για τη χορήγηση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα στην περίπτωση νεογνών ή πρόωρου νεογνού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη για την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών ότι μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζαλάδα ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με διάφορες συχνότητες εμφάνισης κατά τη διάρκεια αγωγής με αναστολείς ΜΕΑ:

Ψυχιατρικές διαταραχές: **διαταραχές της διάθεσης ή του ύπνου**

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: **κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος, παραισθησία, σύγχυση.**

Οφθαλμικές διαταραχές: **διαταραχές της όρασης**

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου: **εμβοές**

Καρδιαγγειακές διαταραχές: **υπόταση και επιδράσεις που σχετίζονται με την υπόταση, αρρυθμία, στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο, πιθανότατα δευτερογενώς λόγω υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).**

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου: **βήχας, δύσπνοια, βρογχόσπασμος, ηωσινοφιλική πνευμονία, ρινίτιδα**

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσγευσία, δυσπεψία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: ηπατίτιδα είτε κυτταρολυτική είτε χολοστατική (βλέπε ενότητα 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: εξάνθημα, κνησμός, αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο αντιδράσεις υπερευαισθησίας πυρετός, μυαλγία, αρθραλγία, ηωσινοφιλία και/ή αυξημένοι τίτλοι ANA (αντιπυρηνικά αντισώματα). Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα, κνίδωση (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών: μυϊκές κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού: ανικανότητα

Γενικές διαταραχές: εξασθένηση, εφίδρωση

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος: πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί μειώσεις στην αιμοσφαιρίνη και τον αιματοκρίτη, θρομβοπενία, λευκοπενία/ουδετεροπενία, και περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας ή πανκυτταροπενίας. Σε ασθενείς με συγγενή έλλειψη G-6PDH έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Μπορεί να εμφανιστεί αύξηση στην ουρία του αίματος και στην κρεατινίνη του πλάσματος, αναστρέψιμη υπερκαλιαιμία κατά τη διακοπή, ιδίως αν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και νεφραγγειακή υπέρταση. Αύξηση των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης του ορού έχει αναφερθεί σπάνια.

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αφορούν κάθε δραστική ξεχωριστά, με βάση τις συγκεκριμένες ενδείξεις και τα αντίστοιχα κλινικά δεδομένα. Η συχνότητα εμφάνισης όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να καθορίζεται με βάση τα κλινικά δεδομένα για κάθε δραστική ξεχωριστά.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα που συνδέονται με την υπερδοσολογία με αναστολείς του MEA μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, κυκλοφορικό σοκ, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα.

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από τον τρόπο και το χρόνο που ελήφθη το φάρμακο καθώς και από τη φύση και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας έγχυσης αγγειοτασίνης II και/ή κατεχολαμινών, εφόσον αυτά είναι διαθέσιμα. Οι αναστολείς MEA μπορεί να απομακρυνθούν από τη γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση. (Βλέπε 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση. Ασθενείς σε αιμοκάθαρση.) Για τη βραδυκαρδία που είναι ανθεκτική στη θεραπεία συνιστάται

χορήγηση ατροπίνης. Η χρήση βηματοδότη θα πρέπει να εξετάζεται. Θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς οι ζωτικές ενδείξεις, οι ηλεκτρολύτες του ορού και οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το λήμμα 5.1 πρέπει να διαμορφώνεται για κάθε δραστική ξεχωριστά, με βάση τα φαρμακοδυναμικά/κλινικά δεδομένα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το λήμμα 5.2 πρέπει να διαμορφώνεται για κάθε δραστική ξεχωριστά, με βάση τα φαρμακοκινητικά δεδομένα.

Ειδικά για τη γαλουχία, διαμορφώθηκε από το PhVigWP η κάτωθι διατύπωση για ορισμένους α-MEA:

Ramipril

Μια εφάπαξ 10mg από του στόματος δόση του ramipril είχε ως αποτέλεσμα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στο μητρικό γάλα. Εντούτοις η επίδραση πολλαπλών δόσεων δεν είναι γνωστή.

Benazepril

Σε εννέα γυναίκες, χορήγηση δεδομένης μιας από του στόματος δόσης 20 mg benazepril καθημερινά για 3 ημέρες (χρόνος μετά τον τοκετό δεν αναφέρεται), ανιχνεύθηκαν μέγιστα επίπεδα 0.9 µg/L του benazepril στο γάλα σε 1 ώρα μετά τη χορήγηση και 2 µg/L του ενεργού μεταβολίτη benazeprilat σε 1.5 ώρα μετά από τη χορήγηση. Υπολογίζεται ότι το θηλάζον βρέφος θα ελάμβανε μια καθημερινή δόση λιγότερο από 0.14% της μητρικής ρυθμισμένης κατά βάρος δόσης του benazepril.

Captopril

Σε αναφορά δώδεκα γυναικών που παίρνουν από του στόματος captopril 100 mg 3 φορές καθημερινά, το μέσο μέγιστο επίπεδο στο γάλα ήταν 4.7µg/L και εμφανίστηκε 3.8 ώρες μετά από τη δόση. Με βάση αυτά τα στοιχεία, η μέγιστη καθημερινή δόση που ένα θηλάζον βρέφος θα ελάμβανε είναι λιγότερο από 0.002% της μητρικής καθημερινής δόσης.

Enalapril

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 20 mg σε πέντε γυναίκες μετά τον τοκετό, το μέσο μέγιστο επίπεδο του enalapril στο γάλα ήταν 1.7µg/L (0.54 έως 5.9 µg/L) σε 4 έως 6 ώρες μετά από τη δόση.

Το μέσο μέγιστο επίπεδο enalaprilat ήταν 1.7µg/L (1.2 σε 2.3µg/L) οι μέγιστες τιμές εμφανίστηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της εικοσιτετράωρης περιόδου. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα αυτά, η κατ' εκτίμηση μέγιστη λήψη ενός αποκλειστικά θηλάζοντος βρέφους θα ήταν περίπου 0.16% της μητρικής ρυθμισμένης κατά βάρος δόσης. Μια γυναίκα που ελάμβανε enalapril 10 mg από του στόματος καθημερινά για 11 μήνες είχε μέγιστα επίπεδα enalapril στο γάλα 2 µg/L 4 ώρες μετά από μια δόση και μέγιστα επίπεδα enalaprilat 0.75 µg/L περίπου 9 ώρες μετά από τη δόση. Το συνολικό ποσό του enalapril και enalaprilat στο γάλα κατά τη διάρκεια των 24 ωρών ήταν 1.44µg/L και 0.63 µg/L αντίστοιχα. Τα επίπεδα Enalaprilat ήταν μη ανιχνεύσιμα (<0.2µg/L) 4 ώρες μετά από μια εφάπαξ δόση 5 mg enalapril σε μια μητέρα και 10mg enalapril σε δύο μητέρες. Τα επίπεδα του enalapril δεν καθορίστηκαν.

Quinapril

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 20 mg quinapril σε έξι θηλάζουσες γυναίκες, ο λόγος Μ/Ρ (milk/plasma ration) για το quinapril ήταν 0.12. Το Quinapril δεν ανιχνεύθηκε στο γάλα μετά από 4 ώρες μετά από τη δόση. Τα επίπεδα Quinaprilat στο γάλα ήταν μη ανιχνεύσιμα (<5 µg/L) σε όλα τα χρονικά σημεία. Υπολογίζεται ότι ένα θηλάζον βρέφος θα ελάμβανε περίπου 1.6% της μητρικής ρυθμισμένης κατά βάρος δόσης του quinapril.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το λήμμα 5.3 πρέπει να διαμορφώνεται για κάθε δραστική ξεχωριστά, με βάση τα μη-κλινικά/τοξικολογικά δεδομένα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σαν μόνο δραστικό συστατικό Αναστολέα του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) θα περιέχει τα εξής:

Κείμενο ΦΟΧ για τους α-ΜΕΑ

Κεφάλαιο 2 «Πριν πάρετε το <ΟΝΟΜΑ>

Μην πάρετε το <ΟΝΟΜΑ>

....εάν είστε έγκυος πάνω από 3 μηνών.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το <ΟΝΟΜΑ>

Το προϊόν δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης και κατά τη γαλουχία.

Κύηση και γαλουχία

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είστε, νομίζετε ότι είστε (ή θα είστε) έγκυος. Είναι προτιμότερο να μη χρησιμοποιήσετε το <ΟΝΟΜΑ> κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με <ΟΝΟΜΑ>, θα πρέπει να ενημερώσετε και να δείτε τον γιατρό σας χωρίς να καθυστερήσετε.

Το προϊόν δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Πριν ξεκινήσει μια εγκυμοσύνη θα πρέπει το <ΟΝΟΜΑ> να αντικατασταθεί από ένα κατάλληλο αντιυπερτασικό φάρμακο.

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή θα ξεκινήσετε να θηλάζετε.
Ο θηλασμός, ιδιαίτερα στην περίπτωση νεογέννητου ή πρόωρου νεογνού, δεν συνιστάται.

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ 44084/16-11-1995.

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/νση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/νση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστι
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλ
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορύζη 6, 117 43 Αθήνα
6. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
11. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστινος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
12. Κέντρο Δηλητηριάσεων

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

Η Μ

ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΨΑΦΟ

ΔΙΕ

Δ/ΚΟΥ

ΙΩΑΝΝΑ

ΑΚΗ

ΙΩΑΝΝΑ ΜΠΑΚΗ

Νοσοκομείο Παιδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα

13.

Α.Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας
152 33 Χαλάνδρι, Αθήνα

14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα

15. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. Ερυθραία Αττικής

16.

Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα

17. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5, 103 51 Αθήνα

18. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
2. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου