

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MONOPRIL 20 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο MONOPRIL περιέχει 20 mg νατριούχου φοσινοπρίλης.

Έκδοχο: περιέχει επίσης 126 mg λακτόζης ανά δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

Το MONOPRIL ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης. Μπορεί να χορηγηθεί μόνο του, ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες (π.χ. θειαζιδικά διουρητικά) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Το MONOPRIL ενδείκνυται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε συνδυασμό με ένα διουρητικό (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Στους ασθενείς αυτούς το MONOPRIL βελτιώνει τα συμπτώματα και την ανοχή στην κόπωση, ελαττώνει την σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας και ελαττώνει την συχνότητα νοσηλείας για την καρδιακή ανεπάρκεια. Για τα αποτελέσματα αυτά δεν απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση διγοξίνης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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. Το MONOPRIL θα πρέπει να χορηγείται ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Υπέρταση

Κατά την έναρξη της αγωγής θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η προηγηθείσα πρόσφατη φαρμακευτική αντιυπερτασική αγωγή, ο βαθμός της αύξησης της αρτηριακής πίεσης, ο περιορισμός της προσλαμβανόμενης ποσότητας ηλεκτρολυτών/υγρών και άλλες κλινικές συνθήκες. Εάν είναι δυνατόν, η προηγούμενη αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί για μερικές ημέρες πριν την έναρξη του MONOPRIL.

Για τους υπερτασικούς ασθενείς που δεν λαμβάνουν διουρητικά: Η δόση κυμαίνεται από 10-40 mg, χορηγούμενη εφάπαξ και ανεξάρτητα από τα γεύματα. Ως αρχική δόση συνιστώνται τα 10 mg.

Ανάλογα με την ανταπόκριση των ασθενών πιθανόν να απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης μετά από 4 εβδομάδες.

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 20 mg μία φορά την ημέρα.

Εάν, παρόλα αυτά, η πίεση δεν έχει ρυθμιστεί ικανοποιητικά μπορεί να χορηγηθούν ταυτόχρονα και διουρητικά (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).
Δόσεις μεγαλύτερες των 40 mg/ημέρα δεν επιτυγχάνουν μεγαλύτερη πτώση της πίεσεως.

Για τους υπερτασικούς ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με διουρητικά καλό είναι να διακοπεί η χορήγηση του διουρητικού 2 ή 3 ημέρες πριν την έναρξη θεραπείας με MONOPRIL, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερβολικής υποτασικής ανταπόκρισης. Εάν όμως, δεν είναι δυνατόν να διακοπεί η διουρητική θεραπεία, να χορηγηθεί σαν αρχική δόση 10 mg MONOPRIL, κάτω από στενή ιατρική επίβλεψη και μέχρις ότου η πίεση σταθεροποιηθεί.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η συνιστώμενη αρχική δόση του MONOPRIL είναι 10 mg εφάπαξ ημερησίως. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική επίβλεψη. Εάν η αρχική δόση του MONOPRIL γίνεται καλά ανεκτή, η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια χρονικού διαστήματος μερικών εβδομάδων μέχρι την ανώτερη δόση των 40 mg εφάπαξ ημερησίως. Η εμφάνιση υπότασης μετά την αρχική χορήγηση δεν πρέπει να αποκλείει την προσεκτική αύξηση της δοσολογίας του MONOPRIL μετά από αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπότασης. Το MONOPRIL θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα διουρητικό (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η συνολική σωματική κάθαρση της φοσινοπριλάτης (ενεργός μεταβολίτης της φοσινοπρίλης) είναι περίπου 50% βραδύτερη από την κάθαρση σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επειδή η μειωμένη νεφρική αποβολή αντισταθμίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, από τη χοληπατική κάθαρση, η συνολική σωματική κάθαρση της φοσινοπριλάτης δεν διαφέρει σημαντικά σε ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min/1,73m²), συμπεριλαμβανομένων εκείνων με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min/1,73m²).

Αυτή η σταθερότητα της σωματικής κάθαρσης της ενεργού φοσινοπριλάτης που οφείλεται στις δύο οδούς αποβολής, επιτρέπει τη χορήγηση της συνήθους δοσολογίας (10-40 mg) σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οποιουδήποτε βαθμού. Όμως ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στις αιμοδυναμικές διαταραχές που προκαλούνται από τους αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. υπόταση). Γενικά συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας: Λόγω της διπλής οδού απέκκρισης της φοσινοπριλάτης από το ήπαρ και τα νεφρά (βλέπε παράγραφο 5.2), μία μείωση της δόσης κανονικά δεν είναι αναγκαία.

Ηλικιωμένοι: Μερικοί ηλικιωμένοι ασθενείς σε σύγκριση με νεότερους μπορεί να ανταποκρίνονται καλύτερα σε ένα αναστολέα ΜΕΑ. Για αυτούς τους ασθενείς συνιστάται η χορήγηση αρχικών χαμηλών δόσεων και έλεγχος/παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας.

Παιδιά και έφηβοι

Δε συνιστάται η χρήση.

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία για τη χρήση φοσινοπρίλης σε υπερτασικά παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω (βλέπε παραγράφους 5.1, 5.2 και 4.8). Δεν έχει προσδιορισθεί βέλτιστη δόση σε παιδιά οποιασδήποτε ηλικίας. Δεν διατίθεται δοσολογική περιεκτικότητα για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 50 κιλά.

4.3 Αντενδείξεις

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

- Η ταυτόχρονη χρήση του MONOPRIL με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρένη αντενδείκνυται **σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).**
- Ταυτόχρονη χρήση με θεραπεία sacubitril/valsartan. Η νατριούχος φοσινοπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση sacubitril / valsartan (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπόταση: Η νατριούχος φοσινοπρίλη έχει σπανίως συσχετισθεί με εμφάνιση υπότασης σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς. Όπως και με άλλους αναστολείς ΜΕΑ η συμπτωματική υπόταση είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς που έχουν μειωμένο όγκο αίματος/αλάτων, για παράδειγμα λόγω ισχυρής διουρητικής αγωγής και/ή διαιτητικού περιορισμού του άλατος ή νεφρικής αιμοκάθαρσης. Η μείωση του όγκου αίματος και/ή αλάτων θα πρέπει να διορθωθεί πριν την έναρξη της θεραπείας με φοσινοπρίλη. Μία παροδική υποτασική αντίδραση δεν αποτελεί αντένδειξη για περαιτέρω δόσεις που μπορεί να δοθούν χωρίς δυσκολία μετά την αναπλήρωση του άλατος και/ή του όγκου.

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς σχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια, οι αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσουν επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να συσχετίζεται με oligουρία ή αζωθαιμία και σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο. Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία με φοσινοπρίλη θα πρέπει να ξεκινήσει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τις πρώτες δύο εβδομάδες της θεραπείας και κάθε φορά που η δόση της φοσινοπρίλης ή του διουρητικού αυξάνεται. Θα πρέπει να εξετασθεί η μείωση της δόσης του διουρητικού σε ασθενείς με φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση οι οποίοι έχουν πάρει ισχυρή θεραπεία με διουρητικά ή είναι υπονατρίαμικοί. Η υπόταση δεν αποτελεί από μόνη της αιτία για να διακοπεί η φοσινοπρίλη. Το μέγεθος της μείωσης είναι μεγαλύτερο στο αρχικό στάδιο της θεραπείας. Αυτό το αποτέλεσμα σταθεροποιείται μέσα σε μία ή δύο εβδομάδες, και γενικά επανέρχεται στα επίπεδα πριν τη θεραπεία χωρίς μείωση στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα.

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 υπερτασικούς 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 του αζώτου της ουρίας στο αίμα και της κρεατινίνης στον ορό, οι οποίες είναι συνήθως αναστρέψιμες με τη διακοπή της αγωγής. Σε αυτούς τους ασθενείς η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

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, ιδιαίτερα όταν ο αναστολέας ΜΕΑ χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ένα διουρητικό. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να χρειαστεί ελάττωση της δοσολογίας.

Σε ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια των οποίων η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ μπορεί να συσχετισθεί με oligουρία και/ή προοδευτική αζωταμία και σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο.

Αγγειοίδημα Προσώπου και Λαιμού: Αγγειοίδημα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης και της φοσινοπρίλης.

Αγγειοίδημα 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 μπορεί να είναι θανατηφόρο και απαιτείται άμεσα η χορήγηση της κατάλληλης επείγουσας θεραπείας. Στις περιπτώσεις εκείνες που το οίδημα περιοριζόταν στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος με διακοπή της φοσινοπρίλης ενώ δε κάποιες περιπτώσεις χρειάστηκε αγωγή.

Υπερευαισθησία/αγγειοίδημα:

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με sacubitril/valsartan αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου αγγειοοίδηματος. Η θεραπεία με sacubitril/valsartan δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση της φοσινοπρίλης. Η θεραπεία με φοσινοπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του sacubitril/valsartan (βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ με racecadotril ,αναστολείς του mTOR (π.χ. sirolimus, everolimus, temsirolimus) και vildagliptin μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αγγειοοίδηματος (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία) (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με racecadotril , αναστολέα mTOR (π.χ. sirolimus, everolimus, temsirolimus) και vildagliptin σε ασθενή ο οποίος ήδη λαμβάνει έναν αναστολέα του ΜΕΑ.

Εντερικό αγγειοίδημα: Εντερικό αγγειοίδημα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ. Οι ασθενείς αυτοί προσήλθαν με κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε ορισμένες περιπτώσεις δεν υπήρχε προηγούμενο αγγειοίδημα του προσώπου και τα επίπεδα της εστεράσης C-1 ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοίδημα 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 ΜΕΑ. Το εντερικό αγγειοίδημα θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών υπό αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ οι οποίοι προσέρχονται με κοιλιακό άλγος.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL):

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

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

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση: Ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αγωγής απευαισθητοποίησης (π.χ. τοξίνη υμενοπτερών) εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν όταν οι αναστολείς ΜΕΑ διακόπηκαν προσωρινά, αλλά επανεμφανίστηκαν όταν οι αναστολείς ΜΕΑ χορηγήθηκαν ξανά εκ παραδρομής. Για το λόγο αυτό χρειάζεται προσοχή στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αναστολέα ΜΕΑ και υποβάλλονται σε τέτοιες διαδικασίες απευαισθητοποίησης.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σπανίως, οι αναστολείς 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 ΜΕΑ και εμφανίζουν ίκτερο ή σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόπτουν την αγωγή με τον αναστολέα ΜΕΑ και να έχουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας: Οι ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας μπορούν να εμφανίσουν υψηλά επίπεδα φοσινοπρίλης στο πλάσμα. Σε μία μελέτη σε ασθενείς με αλκοολική ή χολική κίρρωση, η συνολική κάθαρση του μεταβολίτη της φοσινοπρίλης στο σώμα μειώθηκε και η τιμή AUC στο πλάσμα περίπου διπλασιάστηκε.

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυτταραιμία/Θρομβοπενία/Αναιμία: Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς ΜΕΑ. Η ουδετεροπενία εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δεν έχουν άλλες επιπλοκές. Οι αναστολείς ΜΕΑ έχουν αναφερθεί σπάνια να προκαλούν ακοκκιοκυτταραιμία και καταστολή του μυελού των οστών. Αυτό συμβαίνει πιο συχνά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα αν έχουν επίσης κάποια αγγειακή νόσο του κολλαγόνου όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος ή το σκληρόδερμα. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθείται ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων.

Φυλή: Οι αναστολείς ΜΕΑ προκαλούν αγγειοίδημα σε μαύρους ασθενείς σε υψηλότερο ποσοστό από ότι σε ασθενείς που δεν είναι μαύροι. Οι αναστολείς ΜΕΑ, μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί 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 ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και εξαφανίζεται με τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από τους αναστολείς ΜΕΑ θα πρέπει να θεωρείται μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

Χειρουργική/Αναισθησία: Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση ή κατά τη διάρκεια χορήγησης αναισθητικών που προκαλούν υπόταση, η φοσινοπρίλη μπορεί να αυξήσει την υποτασική ανταπόκριση.

Κάλιο ορού: Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία καθώς αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης. Η επίδραση αυτή δεν είναι συνήθως σημαντική σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Εντούτοις, σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων άλατος), καλιοσυντηρητικά διουρητικά, τριμεθοπρίμη ή κο-τριμοξαζόλη επίσης γνωστή ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη και ιδιαίτερα ανταγωνιστές αλδοστερόνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ, και το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.5).

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 ΜΕΑ (βλέπε παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης, Αντιδιαβητικά).

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

Εμβρυϊκή/Νεογνική Θνητότητα και Θνησιμότητα: Όταν χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια της κύησης, οι αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσουν τραυματισμό, ακόμη και θάνατο στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Όταν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με MONOPRIL θα πρέπει να διακόπτεται το συντομότερο δυνατό.

Παιδιατρική χρήση: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί στα παιδιά.

Ηλικιωμένοι: Μερικοί ηλικιωμένοι ασθενείς (65 ετών και άνω) μπορεί να ανταποκρίνονται εντονότερα σε κάποιο αναστολέα ΜΕΑ συγκρινόμενοι με τους νεότερους ασθενείς, όμως αυτή η μεγαλύτερη ευαισθησία των ηλικιωμένων δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικά διαφορές στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια ανάμεσα στους ηλικιωμένους και στους νεότερους ασθενείς. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλών αρχικών δόσεων και αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγιοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS):

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

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

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

Το MONOPRIL περιέχει νάτριο. Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το MONOPRIL περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να παρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά: Σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδιαίτερα σε εκείνους που πρόσφατα ξεκίνησαν διουρητική θεραπεία, σε όσους έχουν υποογκαιμία και/ή χαμηλές τιμές άλατος ή υπόκεινται σε αυστηρό διαιτητικό περιορισμό άλατος ή σε αιμοκάθαρση, είναι πιθανό να σημειωθεί υπερβολική πτώση στην αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ, συνήθως μέσα στην πρώτη ώρα μετά την λήψη της αρχικής του δόσης.

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 ΜΕΑ.

Λίθιο: Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς ΜΕΑ 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 ΜΕΑ. Η συγχορήγηση φοσινοπρίλης με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά εάν ο συνδυασμός αποδειχθεί απαραίτητος, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά τα επίπεδα του λιθίου στον ορό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης σε δόση $\geq 3g$ /μέρα (Αναστολείς της ενδογενούς σύνθεσης της προσταγλαδίνης): Η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων ΜΕΑ. Έχει αναφερθεί ότι η ινδομεθακίνη μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση των άλλων αναστολέων ΜΕΑ, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υπέρτασης χαμηλής ρενίνης. Άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (π.χ. ασπιρίνη) μπορεί να έχουν παρόμοιο αποτέλεσμα.

Επιπλέον, τα μη ΜΣΑΦ και οι αναστολείς 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 ΜΕΑ και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνες, υπογλυκαιμικοί παράγοντες από του στόματος) 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 φάρμακα: Η ταυτόχρονη χορήγηση ορισμένων αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών με αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη: Η ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία.

Παρεμβολή με ορολογικές δοκιμασίες: Η φοσινοπρίλη μπορεί να προκαλέσει ψευδώς χαμηλά επίπεδα διγοξίνης στον ορό με δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται στην μέθοδο με άνθρακα προσρόφησης. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος αντισώματος με σωληνάρια λεπτού υμενίου. Η θεραπεία με φοσινοπρίλη πρέπει να διακοπεί για μερικές μέρες πριν από τη διεξαγωγή εξετάσεων λειτουργίας του παραθυρεοειδούς αδένου.

Αντιόξινα: Τα αντιόξινα (π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου, υδροξείδιο του μαγνησίου και σιμεθικόνη) προκαλούν μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα των αναστολέων ΜΕΑ. Επομένως αν ενδείκνυται ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των παραγόντων, οι δόσεις θα πρέπει να χωρίζονται από 2 ώρες.

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

Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με sacubtril/valsartan αντενδείκνυται, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με racecadotril, αναστολείς mTOR (π.χ. sirolimus, everolimus, temsirolimus) και vildagliptin μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο

Αν και τα επίπεδα καλίου του ορού συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί σε μερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φοσινοπρίλη. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμερένη, ή αμιλοριδίη),

συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Προσοχή πρέπει επίσης να δίδεται όταν η φουσινοπρίλη συγγορηγείται με άλλους παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως τριμεθοπρίμη και κο-τριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι ενεργεί ως καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλορίδη. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός της φουσινοπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται. Εάν η συγγορήγηση ενδείκνυται θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Κυκλοσπορίνη

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

Ηπαρίνη

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Η χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ) δεν συνιστάται κατά τη 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 μικρή αύξηση του κινδύνου. Ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας όσον αφορά στη 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 πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, 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 μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να γίνεται έλεγχος με υπερηχογράφημα των νεφρών και του κρανίου.

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

Χρήση κατά την διάρκεια της γαλουχίας

Η φουσινοπρίλη είναι ανιχνεύσιμη στο μητρικό γάλα. Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φουσινοπρίλης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το MONOPRIL δεν συνιστάται σε μητέρες που θηλάζουν. Συνιστώνται εναλλακτικές θεραπείες με τεκμηριωμένη ασφάλεια κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα στην περίπτωση νεογέννητου ή πρόωρου νεογνού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να εμφανιστεί ζαλάδα ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του MONOPRIL έχει αξιολογηθεί από δοκιμές σε περισσότερα από 2100 άτομα με υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβάνοντας 400 ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή για ένα χρόνο ή περισσότερο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν MONOPRIL ήταν γενικά ήπιες και παροδικές.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος, προτιμώμενο όρο MEDRA και συχνότητα, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10000$), και δεν είναι γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Όρος MEDRA)
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	Συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, ιογενής λοίμωξη
	Δεν είναι γνωστή	Πνευμονία, λαρυγγίτιδα, ιγμορίτιδα, τραχειοβρογχίτιδα
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	Δεν είναι γνωστή	Λεμφαδενοπάθεια, λευκοπενία, ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	Δεν είναι γνωστή	Ουρική αρθρίτιδα, διαταραχές της όρεξης, διακυμάνσεις σωματικού βάρους, μειωμένη όρεξη, υπερκαλιαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	Συχνές	Μεταβολή της διάθεσης, διαταραχές του ύπνου
	Δεν είναι γνωστή	Κατάθλιψη, μη φυσιολογική συμπεριφορά, συγχετική κατάσταση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Συχνές	Ζαλάδα, κεφαλαλγία, παραισθησία
	Όχι συχνές	Συγκοπή
	Δεν είναι γνωστή	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (έμφρακτο), παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, τρόμος, διαταραχή της ισορροπίας, επηρεασμένη μνήμη, υπνηλία, εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	Συχνές	Οφθαλμικές διαταραχές, οπτική διαταραχή
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου</i>	Δεν είναι γνωστή	Εμβοές, ίλιγγος, ωταλγία
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	Συχνές	Αρρυθμία, αίσθημα παλμών, στηθάγχη
	Δεν είναι γνωστή	Καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ταχυκαρδία, καρδιοαναπνευστική ανακοπή, διαταραχή αγωγιμότητας
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	Συχνές	Υπόταση, ορθοστατική υπόταση
	Όχι συχνές	Καταπληξία
	Δεν είναι γνωστή	Υπερτασική κρίση, περιφερική αγγειακή νόσος, αιμορραγία, υπέρταση, έξαψη
<i>Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος, θώρακα και</i>	Συχνές	Βήχας, διαταραχή παραρρινίων κόλπων

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Όρος MEDRA)
<i>μεσοθωράκιου</i>	Δεν είναι γνωστή	Δύσπνοια, βρογχόσπασμος, πνευμονική συμφόρηση, δυσφωνία, επίσταξη, κοιλίτιδα, πλευριτικός πόνος
<i>Διαταραχές γαστρεντερικού</i>	Συχνές	Ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσγευσία
	Δεν είναι γνωστή	Παγκρεατίτιδα, οιδηματώδης γλώσσα, δυσφαγία, στοματική διαταραχή, διάταση κοιλίας, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, ξηροστομία
<i>Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων</i>	Δεν είναι γνωστή	Ηπατίτιδα
<i>Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού</i>	Συχνές	Εξάνθημα
	Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα
	Δεν είναι γνωστή	Υπεριδρωσία, εκχύμωση, κνησμός, δερματίτιδα, κνίδωση
<i>Διαταραχές μυοσκελετικού συστήματος και συνδετικού ιστού</i>	Συχνές	Μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
	Δεν είναι γνωστή	Μυϊκή αδυναμία, αρθρίτιδα
<i>Διαταραχές νεφρών και ουροφόρων οδών</i>	Συχνές	Διαταραχή ούρησης
	Δεν είναι γνωστή	Νεφρική ανεπάρκεια
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	Συχνές	Σεξουαλική δυσλειτουργία
	Δεν είναι γνωστή	Διαταραχή προστάτη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Συχνές	Κόπωση, θωρακικό άλγος, οίδημα, εξασθένηση
	Δεν είναι γνωστή	Περιφερικό οίδημα, πόνος, πυρεξία
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	Δεν είναι γνωστή	Αυξημένο βάρος, μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με νατριούχο φοσινοπρίλη, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) ήταν παρόμοια με αυτή των νεότερων ασθενών.

Η υπόταση ή συγκοπή ήταν μία αιτία για τη διακοπή της θεραπείας στο 0,3% των ασθενών.

Σε δύο ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φοσινοπρίλη έχει παρατηρηθεί σύνθετο σύμπτωμα του βήχα, βρογχόσπασμος και ηωσινοφιλία.

Τα δεδομένα ασφάλειας από τον παιδιατρικό πληθυσμό που λαμβάνει φοσινοπρίλη είναι ακόμη περιορισμένα και αφορούν μόνο βραχυχρόνια έκθεση. Σε τυχαioποιημένη κλινική μελέτη 253 παιδιών και εφήβων ηλικίας 6 έως 16 ετών, τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάματα εμφανίστηκαν στη διπλά-τυπλή φάση διάρκειας 4 εβδομάδων: κεφαλαλγία (13,9%), υπόταση (4,8%), βήχας (3,6%) και υπερκαλιαιμία (3,6%), αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού (9,2%), αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης ορού (2,9%). Σε αντίθεση με τους ενήλικες στα παιδιά τα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης (CK) που αναφέρονται στη μελέτη αυτή (παρότι παροδικά και χωρίς κλινικά συμπτώματα) είναι αυξημένα. Οι μακροχρόνιες επιδράσεις της φοσινοπρίλης στην ανάπτυξη ή την εφηβεία δεν έχουν μελετηθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 213 2040380/337
Φαξ: + 30 210 6549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες σχετικά με την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με φοσινοπρίλη και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η θεραπεία με φοσινοπρίλη πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμετού και/ή πλύση στομάχου, και τη διόρθωση της υπότασης με τις καθιερωμένες διαδικασίες. Η φοσινοπρίλη απομακρύνεται ελάχιστα από τη γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή διύλιση.

Τα συμπτώματα που συνδέονται με την υπερδοσολογία με αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, κυκλοφορικό σοκ, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραρισμό, 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 εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας έγχυσης αγγειοτασίνης II και/ή κατεχολαμινών, εφόσον αυτά είναι διαθέσιμα. 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

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, Απλοί, κωδικός ATC: C09AA09

Μηχανισμός δράσης

Η φοσινοπρίλη, ένα προφάρμακο εστερικού τύπου, υδρολύεται από τις εστεράσες στη φαρμακολογικά δραστική μορφή, την φοσινοπριλάτη. Η φοσινοπριλάτη εμποδίζει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στην αγγειοσυσπαστική ουσία αγγειοτασίνη II. Η μείωση της αγγειοτασίνης II οδηγεί σε μειωμένη αγγειοσυσπαστική δράση και σε μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης. Η τελευταία αυτή δράση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μικρή αύξηση στο κάλιο του ορού (μέση τιμή= 0,1mEq/l) σε συνδυασμό με απώλεια νατρίου και υγρών.

Η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) επηρεάζει επίσης τη διάσπαση της βραδυκινίνης, ενός ισχυρού αγγειοσυσπαστικού πεπτιδίου, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην αντιυπερτασική δράση. Η φοσινοπρίλη έχει θεραπευτική επίδραση σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τα ευεργετικά αποτελέσματα του MONOPRIL θεωρείται ότι οφείλονται στην καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης προκαλεί ελάττωση τόσο του προφορτίου όσο και μεταφορτίου.

Η φοσινοπρίλη απομακρύνεται σε ελάχιστο βαθμό από τον οργανισμό μέσω αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής διύλισης.

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης με χαμηλές (0,1 mg/Kg), ενδιάμεσες (0,3 mg/Kg) και υψηλές (0,6 mg/Kg) δόσεις φοσινοπρίλης μια φορά ημερησίως αξιολογήθηκε σε τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή κλινική μελέτη 252 παιδιών και εφήβων ηλικίας 6-16 ετών, με υπέρταση ή φυσιολογική-υψηλή αρτηριακή πίεση. Στο τέλος των 4 εβδομάδων θεραπείας, η μέση μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης από τα αρχικά επίπεδα ήταν παρόμοια για τα παιδιά που έλαβαν χαμηλή, ενδιάμεση και υψηλή δόση φοσινοπρίλης. **Δεν καταδείχθηκε συσχετισμός δόσης-απόκρισης μεταξύ των τριών δόσεων. Δεν έχει προσδιορισθεί η βέλτιστη δοσολογία για παιδιά οποιασδήποτε ηλικίας . Δεν διατίθεται δοσολογική περιεκτικότητα για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 50 κιλά.**

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Υπέρταση: Το MONOPRIL μειώνει την πίεση του αίματος μέσα σε μία ώρα. Οι μέγιστες μειώσεις της πίεσης του αίματος επιτυγχάνονται 2-6 ώρες μετά από τη χορήγηση της δόσης και η αντιυπερτασική επίδραση διατηρείται για 24 ώρες.

Η πίεση του αίματος μειώνεται στην ίδια περίπου έκταση τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση. Η ορθοστατική επίδραση και η ταχυκαρδία είναι σπάνιες, αλλά μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς με μειωμένους ηλεκτρολύτες και/ή όγκο υγρών.

Η μείωση της πίεσης μπορεί να είναι προοδευτική και έτσι μπορεί να χρειασθούν αρκετές εβδομάδες αγωγής για να επιτευχθεί η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση. Οι επιδράσεις της φοσινοπρίλης και των θειαζικού τύπου διουρητικών στη μείωση της πίεσης του αίματος είναι προσθετικές.

Καρδιακή ανεπάρκεια: Σε μία διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που υποβάλλονταν σε θεραπεία με διουρητικά και με ή χωρίς διγοξίνη, η αρχική δόση του MONOPRIL οδήγησε σε οξεία ελάττωση της πίεσης (ενσφήνωσης) των τριχοειδών του πνεύμονα (προφορτίου) της μέσης αρτηριακής πίεσης του αίματος και των περιφερικών αντιστάσεων της συστηματικής κυκλοφορίας (μεταφορτίου). Καθημερινή εφάπαξ χορήγηση του MONOPRIL διατήρησε τα θετικά αιμοδυναμικά αποτελέσματα σε όλο το χρονικό διάστημα των 24 ωρών που μεσολαβούσε μεταξύ των δόσεων σε ασθενείς που συμπλήρωναν 10 εβδομάδες θεραπείας. Επί πλέον, η καρδιακή συχνότητα ελαττώθηκε σε σχέση με την αρχική και ο δείκτης όγκου παλμού αυξήθηκε παρά την ελάττωση της πίεσης πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας. Δεν παρατηρήθηκε ταχυφυλαξία.

Το MONOPRIL βελτίωσε την ανοχή στην κόπωση 24ωρου σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (271 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MONOPRIL μία φορά την ημέρα) διάρκειας μέχρι 6 μηνών, περιλαμβανομένης μιας μελέτης στην οποία οι ασθενείς δεν υποβάλλονταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με διγοξίνη. Οι κλινικές εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας επίσης βελτιώθηκαν, όπως προέκυψε από τον αριθμό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία (ελάττωση κινδύνου 66%, $p < 0,001$) ή των εισαγωγών σε νοσοκομεία για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (ελάττωση κινδύνου 66%, $p = 0,001$). Το MONOPRIL ελάττωσε την ανάγκη επιπρόσθετης χορήγησης διουρητικών για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας. Η βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως μετρήθηκε με τις ευνοϊκές μεταβολές στην ταξινόμηση της Καρδιολογικής Εταιρείας της Ν.Υόρκης και για τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως η δύσπνοια και η κόπωση, βελτιώθηκε.

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

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

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

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

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

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση του MONOPRIL η φοσινοπρίλη απορροφάται σε ποσοστό 30-40%.

Η φοσινοπρίλη υδρολύεται από τις εστεράσες, κυρίως στο ήπαρ, στη φαρμακολογικά δραστική μορφή, φοσινοπριλάτη. Ο ρυθμός μετατροπής της φοσινοπρίλης σε φοσινοπριλάτη μπορεί να είναι μειωμένος σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η έκταση αυτής της μετατροπής είναι αμετάβλητη. Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων φοσινοπριλάτης στο πλάσμα είναι περίπου 3 ώρες, ανεξάρτητα από τη χορηγούμενη δόση της φοσινοπρίλης. Μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις από το στόμα, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι (δηλαδή C_{max} , AUC) είναι σε άμεση αναλογία με τη χορηγούμενη δόση φοσινοπρίλης.

Η φοσινοπριλάτη συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες ($\geq 95\%$), αλλά σε ελάχιστο βαθμό με τα κυτταρικά συστατικά του αίματος.

Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η φοσινοπρίλη και η φοσινοπριλάτη δεν περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η φοσινοπριλάτη όμως περνά τον πλακούντα στα έγκυα πειραματόζωα.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση η φοσινοπριλάτη απεκκρίνεται περίπου ισοδύναμα από το ήπαρ και από τους νεφρούς. Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία που έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις φοσινοπρίλης, ο χρόνος $t_{1/2}$ για τη συσσώρευση της φοσινοπριλάτης ήταν 11,5 ώρες κατά μέσον όρο. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο χρόνος $t_{1/2}$ ήταν 14 ώρες.

Η φοσινοπρίλη δεν απομακρύνεται καλά με τη διύλυση. Η κάθαρση της φοσινοπριλάτης με αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση κυμαίνεται μεταξύ 2% και 7% της κάθαρσης της ουρίας, αντιστοίχως.

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης $< 80\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) η συνολική σωματική κάθαρση της φοσινοπριλάτης είναι περίπου η μισή αυτής που παρατηρείται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ενώ η απορρόφηση, η βιοδιαθεσιμότητα και η σύνδεση με τις πρωτεΐνες δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η κάθαρση της φοσινοπριλάτης δεν διαφέρει σημαντικά με το βαθμό της νεφρικής έκπτωσης. Η μειωμένη νεφρική απέκκριση αντισταθμίζεται από την αυξημένη ηπατοχολική απέκκριση. Μία μέτρια αύξηση στα επίπεδα της AUC πλάσματος (λιγότερο από το διπλάσιο σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας περιλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης $< 10\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$).

Σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (αλκοολική ή χολική κίρρωση) η έκπτωση της υδρόλυσης της φοσινοπρίλης δεν μειώνεται σημαντικά, παρότι ο ρυθμός της υδρόλυσης μπορεί να

επιβραδυνθεί. Η φαινομενική ολική σωματική κάθαρση της φοσινοπριλάτης είναι περίπου η μισή σε σύγκριση με αυτή ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα για παιδιά και εφήβους είναι περιορισμένα και εξήχθησαν από μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης διαλύματος φοσινοπρίλης 0,3 mg/kg, σε 19 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 16 ετών.

Πρέπει να αποδειχθεί σε περαιτέρω μελέτες κατά πόσον οι τιμές AUC και C_{max} της φοσινοπριλάτης (δραστικής μορφής της φοσινοπρίλης) σε παιδιά 6 έως 16 ετών είναι συγκρίσιμες με εκείνες ενηλίκων που έλαβαν 20 mg φοσινοπρίλης υπό μορφή διαλύματος.

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης για τη φοσινοπριλάτη ήταν 11-13 ώρες και παρόμοιος σε όλες τις φάσεις των μελετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες διάρκειας 2 ετών που περιελάμβαναν ποντίκια και αρουραίους σε δόσεις μέχρι 400 mg/kg ημερησίως (500 φορές τη μέγιστη δόση στον άνθρωπο) δεν υπήρξε ένδειξη καρκινογόνου δράσεως. Ούτε η φοσινοπρίλη ούτε η ενεργός φοσινοπριλάτη ήταν μεταλλαξιογόνες στις διάφορες δοκιμασίες. Η φοσινοπρίλη δεν ήταν γονοτοξική σε δύο δοκιμασίες όπου μελετήθηκε.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, πολυβιδόνη, στεατυλοφουμαρικό νάτριο.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή έως σήμερα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει κάρτα με 14 δισκία σε κυψέλες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Δεν απαιτούνται ειδικές οδηγίες χρήσης/χειρισμού.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Ιρλανδία

Τοπικός Αντιπρόσωπος
Bausch Health Hellas
Λ. Πεντέλης 53,
15235 Βριλήσσια
Τηλ.: 210 8108460

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

29397/30.04.2013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Πρώτη άδεια: 15 Φεβρουαρίου 2001
Ανανέωση: 6 Φεβρουαρίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ