

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion 20 mg/12,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää lisinopriilidihydraattia vastaten 20 mg lisinopriilia sekä 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on noin 8,0 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito on tarkoituksenmukainen potilaille, joiden hypertension hoitoon ei riitä ainoastaan lisinopriili (tai hydroklooritiatsidi).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Essentiaalinen hypertensio

Tavallinen annostus on yksi tabletti kerran vuorokaudessa. Kuten muutkin kerran päivässä annosteltavat lääkkeet, tabletti pitää ottaa suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Jos terapeuttista vastetta ei saavuteta tällä annoksella 2-4 viikon aikana, annostus voidaan nostaa kahteen tablettiin kerran vuorokaudessa.

Lisinopriiliä ja hydroklooritiatsidia sisältävän yhdistelmävalmisteen käyttö on yleensä suositeltavaa vasta, kun valmisteen sisältämien yksittäisten lääkeaineiden annokset on erikseen säädetty.

Siirtymistä monoterapiasta suoraan yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita tilanteissa, joissa se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Suurin päivittäinen annos on 40 mg lisinopriiliä ja 25 mg hydroklooritiatsidia, eikä sitä tule ylittää.

Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsidit eivät ole tarkoituksenmukaisia diureetteja munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Ne ovat tehottomia potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min).

Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta ei pidä käyttää aloitushoitona munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Valmistetta voidaan käyttää potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 30 ml/min mutta alle 80 ml/min, kun valmisteeseen sisältämien lääkeaineiden annoksia erikseen säätämällä on todettu yhdistelmävalmisteen sisältämien annosten tarve. Käytettäessä ainoastaan lisinopriilia suositeltu aloitusannos lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on 5–10 mg päivässä.

Aikaisempi diureettihoito

Symptomaattista hypotensiota voi esiintyä ensimmäisen Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -annoksen jälkeen. Tätä on esiintynyt todennäköisemmin potilailla, joilla on diureettihoitosta johtuva hypovolemia tai hyponatremia. Diureettihoito tulisi keskeyttää 2–3 päivää ennen Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -hoidon aloittamista. Jos tämä ei ole mahdollista, hoito pitää aloittaa 5 mg:lla pelkkää lisinopriilia.

Käyttö iäkkäille potilaille

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Kliinisissä tutkimuksissa lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteen teho ja siedettävyys olivat iäkkäillä hypertensiopotilailla samat kuin nuoremmillakin potilailla.

Lisinopriili on annoksina 20–80 mg vuorokaudessa osoittautunut yhtä tehokkaaksi iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) kuin nuoremmillekin hypertensiopotilaille. Pelkkä lisinopriili on yhtä tehokas diastolisen verenpaineen alentaja kuin pelkkä hydroklooritiatsidi tai atenololi. Kliinisissä tutkimuksissa ikä ei vaikuttanut lisinopriilin siedettävyteen.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -tabletit otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille sulfonamidijohdoksille, jollekin toiselle ACE:n estäjälle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Aiempi angioedeema ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Anuria
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista. Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Symptomaattinen hypotensio

Symptomaattinen hypotensio on harvinainen potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Symptomaattinen hypotensio on todennäköisempi potilailla, joilla on nestevajaus esimerkiksi diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, dialyysihoidon, ripulin tai oksentelun takia tai joilla on vaikea reniinistä riippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Näiden potilaiden seerumin elektrolyytit tulisi määrittää säännöllisesti sopivin väliajoin. Hoidon aloitus ja lääkeannoksen muuttaminen pitää tehdä lääkärin valvonnassa potilaille, joilla on suurentunut symptomaattisen hypotension riski. Erityistä harkintaa on käytettävä annettaessa hoitoa potilaille, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus, sillä voimakas verenpaineen lasku saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverisuonitapahtuman.

Jos potilaalle kehittyy hypotensio, hänet on asetettava makuulle ja tarvittaessa annettava fysiologista natriumkloridiliuosta infuusiona laskimoon. Ohimenevä hypotensio ei ole hoidon jatkamisen este. Hoidon jatkaminen käyttäen pienempää annostusta voi olla mahdollista, kun veritilavuus ja verenpaine ovat riittävästi palautuneet. Vaihtoehtoisesti joko lisinopriiliä tai hydroklooritiatsidia voidaan käyttää yksinään.

Lisinopriili voi alentaa systeemistä verenpainetta entisestään joillakin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on normaali tai alhainen verenpaine. Reaktio voidaan ennakoida, eikä se yleensä aiheuta hoidon keskeyttämistä. Jos hypotensio aiheuttaa oireita, annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeellista.

Aorttaläpän ja hiippaläpän ahtauma tai hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreita käytettäessä, lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää on annettava varoen potilaille, joilla on hiippaläpän ahtauma ja/tai vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma, kuten aorttaläpän ahtauma tai hypertrofinen kardiomyopatia.

Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsidit eivät ole tarkoituksenmukaisia diureetteja munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Ne ovat tehottomia potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min).

Lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää ei pidä antaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ≤ 80 ml/min), ennen kuin valmisteen sisältämien lääkeaineiden annoksia erikseen säätämällä on todettu yhdistelmävalmisteen sisältämän annosten tarve.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ACE:n estäjähoidon aloituksen aiheuttama hypotensio voi johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen entisestään. Tällaisissa tilanteissa on ilmoitettu munuaisten akuutista vajaatoiminnasta, joka yleensä on palautuva.

Muutamilla potilailla, joilla on ainoan munuaisen munuaisvaltimostenosi tai molemminpuolinen munuaisvaltimostenosi, on havaittu veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua. Arvot ovat yleensä korjautuneet, kun hoito on lopetettu. Erityisen todennäköistä tämä on munuaisten vajaatoimintapotilailla. Munuaisvaltimoperäisen verenpainetaudin yhteydessä vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski lisääntyy. Näiden potilaiden hoito pitää aloittaa tarkasti valvottuna, pienellä annoksella ja huolellisella annoksen sovittamisella. Koska diureettihoito saattaa edelleen lisätä edellä mainittujen kliinisten tapahtumien riskiä, munuaisten toimintaa on seurattava ensimmäisten viikkojen aikana lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoidon alettua.

Joillakin hypertensiopotilailla, joilla ei ole aiempaa selvää munuaissairautta, on havaittu yleensä pientä ja ohimenevää veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua, kun lisinopriilia on annettu yhdessä diureetin kanssa. Jos tällaista havaitaan lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoidon aikana, yhdistelmän käyttö on keskeytettävä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella tai käyttämällä ainoastaan jompaakumpaa lääkeainetta erikseen.

Aiempi diureettihoito

Diureettihoito pitää lopettaa 2–3 vuorokautta ennen lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoidon aloittamista. Jos se ei ole mahdollista, hoito aloitetaan ainoastaan lisinopriililla, jonka annostus on 5 mg päivässä.

Munuaissiirtopotilaat

Valmistetta ei pidä käyttää, koska käytöstä pian munuaissiirron jälkeen ei ole kokemusta.

Anafylaktoidit reaktiot hemodialyysipotilailla

Lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa ei ole tarkoitettu potilaille, jotka tarvitsevat dialyysihoitoa munuaisten vajaatoiminnan vuoksi. Anafylaktoideja reaktioita on ilmoitettu potilailla, joille on tehty erityisiä hemodialyysitoimenpiteitä (esim. AN69-high-flux -kalvoilla toteutettu hemodialyysi) ACE:n estäjähoitoon aikana. Näillä potilailla pitää harkita muunlaisten dialyysikalvojen tai johonkin toiseen ryhmään kuuluvan verenpainelääkkeen käyttöä.

Anafylaktoidit reaktiot LDL-afereesin yhteydessä

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt harvinaisina tapauksina henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita dekstraanisulfaatilla toteutetun LDL-afereesin yhteydessä. Nämä oireet voidaan välttää tauottamalla ACE:n estäjähoito ennen kutakin afereesikertaa.

Maksasairaudet

Tiatsideja on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus, sillä pienetkin muutokset neste- ja elektrolyyttitasapainossa saattavat aiheuttaa maksakooman (ks. kohta 4.3). ACE:n estäjien yhteydessä on esiintynyt harvinaisina tapauksina oireyhtymää, joka alkaa kolestaattisella keltataudilla tai hepatiitilla ja etenee fulminantiksi nekroosiksi ja johtaa (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. Lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteen käyttö pitää keskeyttää, jos potilaalla ilmenee keltaisuutta tai huomattavasti kohonneita maksaentsyymipitoisuuksia. Lisäksi lääkärin pitää seurata heitä tarkoin.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän (tyvisolusyövän ja okasolusyövän) riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypin ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypin ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Leikkaus ja anestesia

Lisinopriili saattaa estää angiotensiini II:n muodostumisen kompensatorisen reniinin vapautumisen seurauksena suurten leikkausten tai anestesian yhteydessä käytettävien hypotensiota aiheuttavien aineiden kanssa. Tämä verenpaineen lasku voidaan korjata nestetilavuutta lisäämällä.

Vaikutukset metaboliaan ja umpieritykseen

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietokykyä. Diabeteslääkkeiden, kuten insuliinin, annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi tulla esiin tiatsidihoidon aikana. Suun kautta annosteltavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia käyttävien diabeetikoiden verensokeria pitää seurata tarkoin ensimmäisen kuukauden ajan, kun ACE:n estäjähoito on aloitettu (ks. kohta 4.5). Tiatsididiureettihoidon saattaa liittyä kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousua.

Tiatsidihoito saattaa aiheuttaa hyperurikemiaa tai kihtiä joillekin potilaille. Lisinopriili saattaa kuitenkin lisätä virtsahapon eritystä virtsaan ja täten vähentää hydroklooritiatsidin hyperurikeemista vaikutusta.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Ajoittainen seerumin elektrolyyttien määrittäminen on tarpeen sopivin väliajoin kaikilla potilailla, jotka saavat diureettihoidoa.

Tiatsidit, kuten hydroklooritiatsidi, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokaleemiaa, hyponatremiaa ja hypokloremiaa). Neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriön oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikotus, letargia, uneliaisuus, lihaskivut tai -krampit, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruuansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu. Potilailla, joilla on turvotusta, voi esiintyä kuumalla säällä laimentumisesta johtuvaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievää eikä vaadi hoitoa. Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa hypomagnesemiaan.

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa seerumin kalsiumpitoisuuden ajoittaista ja lievää suurenemista. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata myös piilevään lisäkilpirauhasten liikatoimintaan. Tiatsidihoito pitää lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Seerumin kaliumpitoisuus

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkaleemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla

varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Hyperkalemia

Hyperkalemiaa voi esiintyä ACE:n estäjähoidon aikana. Hyperkalemian kehittymisen riski on potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, diabetes mellitus, hypoaldosteronismi tai jotka käyttävät yhtäaikaaisesti kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisä, kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita tai jotka ottavat muita aktiivisia aineita, jotka lisäävät seerumin kaliumin määrää (esim. hepariini, kotrimoksaoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksaoli). Jos yllä mainittujen aineiden yhteiskäyttöä pidetään sopivana, seerumin kaliumin tasaisin aikavälein tapahtuvaa seuranta suositellaan (katso kohta 4.5).

Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänielimen tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa on ilmoitettu melko harvoin potilailla, jotka saavat ACE:n estäjähoitoa, kuten lisinopriilia. Tätä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. Tällöin lisinopriilihoito pitää lopettaa välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito ja seuranta, jotta oireiden täydellinen häviäminen voidaan varmistaa ennen potilaan kotiuttamista. Potilaiden pitkäaikainen seuranta voi olla tarpeen niissäkin tilanteissa, joissa turvotusta esiintyy ainoastaan kielessä eikä hengitysvaikeuksia ole, sillä antihistamiini- ja kortikosteroidihoito ei välttämättä riitä.

Kurkunpään tai kielen turvotusta aiheuttaneesta angioedeemasta johtuneita kuolemantapauksia on ilmoitettu hyvin harvoin. Hengitysteiden ahtautuminen on todennäköistä, jos potilaalla on turvotusta kielessä, äänielimestä tai kurkunpäässä, etenkin, jos hänelle on aiemmin tehty jokin hengitystieleikkaus. Tällainen tilanne vaatii kiireellistä, päivystysluonteista hoitoa, esimerkiksi adrenaliinin antoa tai ilmatestien varmistamista. Potilasta pitää seurata huolellisesti, kunnes oireet ovat hävinneet täysin ja pysyvästi.

ACE:n estäjien käyttöön liittyvää angioedeemaa esiintyy yleisemmin mustaihoisilla potilailla kuin ei-mustaihoisilla potilailla.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa ilman yhteyttä ACE:n estäjähoitoon, saattaa olla suurempi riski saada angioedeema ACE:n estäjähoidon aikana (ks. kohta 4.3).

Tiatsidihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä yliherkkyysreaktioita riippumatta siitä, onko potilaalla ollut aiemmin allergiaa tai bronkiaaliastmaa. Tiatsidien käytön yhteydessä on ilmoitettu systeemisen lupus erythematosuksen pahenemista ja aktivoitumista.

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriliia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteealla ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Siedätyshoito

Potilailla, jotka ovat käyttäneet ACE:n estäjiä siedätysshoidon (esim. pistiäisten myrkyille) aikana, on

esiintynyt anafylaktoideja reaktioita. Nämä reaktiot vältettiin samoilla potilailla keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti. Reaktiot ilmenivät kuitenkin uudelleen, jos potilas vahingossa altistui uudelleen.

Neutropenia ja agranulosytoosi

ACE:n estäjiä saavilla potilailla on ilmoitettu neutropeniaa tai agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali eikä muita komplisoivia tekijöitä ole, neutropeniaa esiintyy harvoin. Neutropenia ja agranulosytoosi korjautuvat, kun ACE:n estäjähoito lopetetaan. Lisinopriilin käytössä pitää noudattaa äärimmäistä varovaisuutta potilailla, joilla on verisuoniin vaikuttava kollageenisairaus, immunosuppressio-, allopurinoli- tai prokaiiniamidi-lääkitys tai useampia tällaisia komplisoivia tekijöitä, etenkin, jos potilaalla on entuudestaan munuaisten toimintahäiriö. Joillekin näistä potilaista kehittyi vakavia infektiota, jotka eivät muutamassa tapauksessa reagoineet intensiiviseen antibioottihoitoon. Jos lisinopriilia käytetään tällaisilla potilailla, suositellaan valkosoluarvojen säännöllistä seurantaa. Lisäksi potilaita pitää neuvoa ilmoittamaan kaikista infektion merkeistä.

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita, jotka tyypillisesti ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkehoidon aloittamisesta, ovat äkillisesti heikentynyt näöntarkkuus tai silmäkipu. Hoitamaton ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijaisena hoitona on keskeyttää hydroklooritiatsidihoito mahdollisimman nopeasti. Pikaista lääkettä tai leikkaustoimenpiteitä voidaan harkita, jos silmänsisäinen paine pysyy hallitsemattomana. Ahdaskulmaglaukooman riskitekijöitä voivat olla aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

Rotu

ACE:n estäjien käyttöön liittyvää angioedeemaa esiintyy yleisemmin mustaihosisilla potilailla kuin ei-mustaihosisilla potilailla.

Lisinopriilin, kuten muidenkin ACE:n estäjien, verenpainetta alentava vaikutus voi olla mustaihosisilla potilailla heikompi kuin muissa potilasryhmissä. Tämä saattaa johtua siitä, että matala reniiniaktiivisuus on mustilla hypertensiotilailta yleisempää.

Yskä

Yskää on raportoitu ACE:n estäjähoidon yhteydessä. Yskä on yleensä kuivaa, jatkuvaa ja häviää hoidon loputtua. ACE:n estäjähoidon aiheuttama yskä pitää ottaa huomioon yskän erotusdiagnostiikassa.

Litium

ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella (ks. kohta 4.5).

Doping-testi

Lääkkeen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa positiivisen tuloksen doping-testeissä.

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava

heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksinkertainen esto

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu ohimeneviä kohonneita seerumin litiumpitoisuuksia ja toksisuutta. Diureetit ja ACE:n estäjät vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, minkä johdosta litiumin toksisuuden riski kasvaa suuresti. Sen vuoksi lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän ja litiumin ja samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on kuitenkin välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava (ks. kohta 4.4).

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamtereenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkeaineita, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä samanaikaisesti ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

Kääntyvien kärkien takykardialle altistavat lääkkeet

Hypokalemian riskin vuoksi hydroklooritiatsidin ja kääntyvien kärkien takykardialle altistavien lääkkeiden (esim. jotkut rytmihäiriö- ja psykoosilääkkeet sekä muut tunnetusti kääntyvien kärkien takykardialle altistavat lääkkeet) yhteiskäytössä pitää noudattaa varovaisuutta.

Trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet ja anestesia-aineet

Eräiden anestesia-aineiden, trisyklisten masennuslääkkeiden ja psykoosilääkkeiden käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa saattaa alentaa verenpainetta entisestään (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet)

NSAID-lääkkeiden (mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo > 3 g/vrk ja epäselektiiviset NSAID-lääkkeet) jatkuva käyttö voi heikentää ACE:n estäjien ja tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa ja diureettista vaikutusta. NSAID-lääkkeillä ja ACE:n estäjillä on additiivinen seerumin kaliumpitoisuutta lisäävä vaikutus, mikä voi johtaa munuaisten toiminnan heikentymiseen. Nämä vaikutukset ovat yleensä korjautuvia. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on ilmaantunut harvoin, mutta erityisesti potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, kuten iäkkäille tai nestevajeesta kärsiville.

Kulta

ACE:n estäjiä käyttävillä potilailla on ilmoitettu pistoskullan (esimerkiksi natriumaurotiomalaatin) käytön jälkeen tavallista yleisemmin nitritoideja reaktioita (mahdollisesti hyvin vaikeita oireita, kuten vasodilataatiosta johtuvaa punoitusta, pahoinvointia, huimausta ja hypotensiota).

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien antihypertensiivistä vaikutusta.

Muut verenpainelääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteen verenpainetta alentavaa vaikutusta. Glyseryyliitrinitraatin, muiden nitraattien tai muiden vasodilataattorien samanaikainen käyttö saattaa alentaa verenpainetta entisestään.

Diabeteslääkkeet

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinit, suun kautta annosteltavat diabeteslääkkeet) samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa näiden aineiden verensokeria alentavaa vaikutusta ja suurentaa hypoglykemian riskiä. Tätä ilmenee todennäköisemmin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Amfoterisiini B (parenteraalinen), karbenoksoloni, kortikosteroidit, kortikotropiini (ACTH) ja kontaktilaksatiivit

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa elektrolyyttitasapainon häiriöitä, etenkin hypokalemiaa.

Kalsiumsuolat

Kalsiumin erittymisen heikkenemisestä johtuvaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista voi esiintyä, jos potilas käyttää samanaikaisesti tiatsididiureetteja.

Sydänglykosidit

Tiatsidien aiheuttamaan hypokalemiaan liittyy suurentunut digitalistoksisuuden riski.

Kolestyramiini ja kolestipoli

Nämä aineet saattavat hidastaa tai vähentää hydroklooritiatsidin imeytymistä. Sulfonamididiureetit pitääkin ottaa vähintään 1 tunti ennen näitä lääkkeitä tai 4–6 tuntia niiden jälkeen.

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariinikloridi)

Hydroklooritiatsidi saattaa vahvistaa näiden lääkkeiden vaikutusta.

Sotaloli

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia saattaa suurentaa sotalolihoitoon liittyvien rytmihäiriöiden riskiä.

Allopurinoli

Samanaikainen ACE:n estäjien ja allopurinolin käyttö lisää munuaisten vajaatoimintariskiä ja saattaa suurentaa leukopeniariskiä.

Siklosporiini

Samanaikainen ACE:n estäjien ja siklosporiinin käyttö lisää munuaisvaurioiden riskiä. ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Lovastatiini

ACE:n estäjien ja lovastatiinin samanaikainen käyttö suurentaa hyperkalemian riskiä.

Solunsalpaajat, immunosuppressantit, prokaiiniamidi

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa leukopenian riskiä (ks. kohta 4.4).

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen hoito kudoksen plasminogeeniaktivaattoreilla voi lisätä angioedeeman riskiä.

Alkoholi, barbituraatit ja anesteetit

Posturaalinen hypotensio voi pahentua käytettäessä samanaikaisesti alkoholia, barbituraatteja tai anesteetteja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjät

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tuloksia ei ole voitu osoittaa täysin varmasti, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja

hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3.) Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, pitää seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen, aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta mekanismista johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriötä ja trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, hypertension tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman, että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen hypertension hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

ACE:n estäjät

Koska ei ole olemassa tietoa Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttö imetyksena ei ole suositeltavaa. Jos Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -valmistettä käytetään imetyksena, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kuten muillakin verenpainelääkkeillä, Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn varsinkin hoidon alussa, annostusta muutettaessa tai jos lääkettä käytetään alkoholin kanssa. Vaikutukset riippuvat kuitenkin henkilön yksilöllisestä herkkyydestä lääkkeen vaikutuksille.

Autoa ajaessa tai koneita käytettäessä pitää huomioida, että huimausta tai väsymystä saattaa joskus ilmetä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja ilmoitettu lisinopriilin tai hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä. Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat yskä, heitehuimaus, hypotensio ja päänsärky. Niitä voi

esiintyä 1-10 prosentilla potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä. Useimmissa tapauksissa ne eivät ole johtaneet hoidon lopettamiseen.

Lisinopriili

<i>Veri ja imukudos</i>	
Harvinainen	Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku
Hyvin harvinainen	Luuydindepressio, anemia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi (ks. kohta 4.4), hemolyyttinen anemia, imusolmukesairaus, autoimmuunisairaus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Tuntematon	Anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot
<i>Umpieritys</i>	
Harvinainen	Antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukainen erityis
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Hyvin harvinainen	Hypoglykemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Melko harvinainen	Mielialan muutokset, masennusoireet
Harvinainen	Sekavuus
Tuntematon	Hallusinaatiot
<i>Hermosto</i>	
Yleinen	Heitehuimaus, päänsärky, pyörtyminen
Melko harvinainen	Parestesia, huimaus, makuhäiriöt, unihäiriöt
Harvinainen	Hajuaistin häiriöt
<i>Sydän</i>	
Melko harvinainen	Sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahtuma, liittyen mahdollisesti liian alhaiseen verenpaineeseen riskipotilailla (ks. kohta 4.4), palpitaatiot, takykardia
<i>Verisuonisto</i>	
Yleinen	Ortostaattiset vaikutukset (kuten ortostaattinen hypotensio)
Melko harvinainen	Raynaud'n oireyhtymä
Tuntematon	Punastuminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yleinen	Yskä (ks. kohta 4.4)
Melko harvinainen	Riniitti
Hyvin harvinainen	Bronkospasmi, sinuiitti, allerginen alveoliitti tai eosinofiilinen pneumonia
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	Ripuli, oksentelu
Melko harvinainen	Pahoinvointi, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt
Harvinainen	Suun kuivuminen
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus, suolen angioedeema
<i>Maksa ja sappi</i>	
Melko harvinainen	Maksaentsyymi- ja bilirubiinipitoisuuksien suureneminen
Hyvin harvinainen	Maksatulehdus (hepatosellulaarinen tai kolestaattinen), keltaisuus, maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) *
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Melko harvinainen	Ihottuma, kutina
Harvinainen	Yliherkkyys- tai angioneuroottinen turvotus: kasvojen, raajojen, huulien, kielen, ääninelimen tai kurkunpään angioneuroottinen turvotus (ks. kohta 4.4), urtikaria, alopesia, psoriaasi
Hyvin harvinainen	Hikoilu, pemfigus, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, ihon pseudolymfooma **
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Yleinen	Munuaisten toimintahäiriö
Harvinainen	Uremia, akuutti munuaisten vajaatoiminta

Hyvin harvinainen	Oliguria tai anuria
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
Melko harvinainen	Impotenssi
Harvinainen	Gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Melko harvinainen	Astenia, uupumus
<i>Tutkimukset</i>	
Melko harvinainen	Veren ureapitoisuuden nousu, seerumin kreatiinipitoisuuden nousu, hyperkalemia
Harvinainen	Hyponatremia

* Hyvin harvoissa tapauksissa maksatulehdus on edennyt maksan vajaatoiminnaksi. Jos lisinopriiliä ja hydroklooritiatsidia sisältävää yhdistelmävalmistetta käyttävällä potilaalla ilmenee keltaisuutta tai maksaentsyymi-arvot nousevat huomattavasti, hoito pitää keskeyttää ja potilaan tilaa seurata.

** Oireistoa, johon voi kuulua seuraavia haittavaikutuksia, on ilmoitettu: kuume, vaskuliitti, lihas- ja nivelsärky tai artriitti, positiiviset tumavasta-aineet (ANA), kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita iho-oireita voi myös esiintyä.

Hydroklooritiatsidi (esiintyvyys tuntematon)

Infektiot	Sylkirauhastulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyppit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos	Leukopenia, neutropenia tai agranulosytoosi, trombositopenia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, luumyelindepressio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia, hyperglykemia, glukosuria, hyperurikemia, elektrolyyttihäiriöt (kuten hyponatremia, hypokalemia, hypokloreminen alkaloosi ja hypomagnesemia), kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksien nousu, kihti
Psykkiset häiriöt	Levottomuus, masennus, unihäiriöt
Hermosto	Ruokahaluttomuus, parestesiat, heikotus
Silmät	Ksantopsia, ohimenevä näön hämärtyminen, akuutti myopia ja äkillinen ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus
Sydän	Posturaalinen hypotensio
Verisuonisto	Nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengitysvaikeus (kuten pneumoniitti ja keuhkoedeema)
Ruoansulatuselimistö	Mahalaukun ärsytys, ripuli, ummetus, haimatulehdus
Maksa ja sappi	Keltaisuus (intrahepaattinen kolestaasi)
Iho ja ihonalainen kudos	Valoyliherkkyysoireet, ihottuma, ihon lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot, ihon lupus erythematosuksen reaktivaatio, urtikaria, anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset, lihasheikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten toimintahäiriö, interstitiaalinen nefriitti
Yleisoireet	Kuume, heikkous

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisellä on rajallisesti tietoa. ACE:n estäjien yliannostuksen mahdollisia oireita ovat mm. hypotensio, verenkiertosokki, elektrolyyttihäiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologisen natriumkloridiliuoksen antoa infuusiona laskimoon. Jos hypotensiota esiintyy, potilas asetetaan selinmakuulle. Angiotensiini II -infuusiota tai katekoliamiinien antoa laskimoon voidaan harkita, mikäli niitä on saatavilla. Jos valmistetta on nieltävä, pyritään lisinopriilin poistamiseen elimistöstä (esim. oksennuttamalla, mahahuuhtelulla, absorboivien aineiden ja natriumsulfaatin avulla). Lisinopriili voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysin avulla (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistimen käyttö on aiheellista, jos potilaalla on hoitoresistentti bradykardia. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttiarvoja ja kreatiinipitoisuuksia pitää seurata säännöllisesti.

Hydroklooritiatsidin yliannostuksen muita oireita ovat diureesin tehostuminen, tajunnan tason aleneminen (myös syvä tajuttomuus), kouristukset, pareesi, sydämen rytmihäiriöt ja munuaisten vajaatoiminta.

Bradykardiaa ja voimakkaita vagusreaktioita hoidetaan atropiinilla.

Jos potilaalle on annettu myös digitaalista, hypokalemia saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät ja diureetit
ATC-koodi: C09BA03

Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion on kiinteä yhdistelmävalmiste, jossa on lisinopriilia, angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE) estäjää, ja hydroklooritiatsidia, tiatsididiureettia. Komponenttien vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, jolloin saavutetaan additiivinen verenpainetta alentava vaikutus.

Lisinopriili

Lisinopriili on peptidyylidipeptidaasin estäjä. Se estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), joka katalysoi angiotensiini I:n muuttumista vasokonstriktori-peptidi angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II stimuloi myös aldosteronin eritystä lisämunuaiskuoresta. ACE:n esto johtaa angiotensiini II:n pitoisuuden laskuun, mikä taas johtaa vasopressorivaikutuksen vähenemiseen ja vähentyneeseen aldosteronin erittymiseen. Jälkimmäinen voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuksien nousun. Vaikka lisinopriilin verenpainetta alentavan mekanismin on oletettu olevan pääasiassa reniini-angiotensiini-

aldosteroni -järjestelmän suppressio, on osoitettu, että lisinopriililla on verenpainetta alentava vaikutus myös potilailla, joilla on matala reniinipitoisuus. ACE on identtinen kininaasi II:n kanssa, joka on bradykiniiniä hajottava entsyymi. Bradykiniini on peptidi, jolla on vasodilatoiva vaikutus. Sen pitoisuuksien suurenemisen merkitystä lisinopriilin terapeuttiselle vaikutukselle ei ole vielä selvitetty täysin.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on diureetti ja verenpainetta alentava lääkeaine. Se vaikuttaa distaalisten munuaistiehyiden kykyyn uudelleenabsorboida elektrolyyttejä ja lisää natriumin ja kloridin eritystä suunnilleen yhtä paljon. Natriumin erittyminen virtsaan saattaa johtaa jossain määrin myös kaliumin ja bikarbonaatin erittymiseen. Tiatsidien verenpainetta alentavan vaikutuksen mekanismeja ei tunneta. Tiatsidit eivät yleensä vaikuta normaaliin verenpaineeseen.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~ 25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~ 100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin samanaikaisella käytöllä on vähän tai ei ollenkaan vaikutusta näiden yksittäisten lääkeaineiden biologiseen hyväksikäytettävyyteen. Yhdistelmävalmiste on

bioekvivalentti erillisten aineosien samanaikaisen antamisen kanssa.

Lisinopriili

Imeytyminen

Suun kautta annostellun lisinopriilin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin 7 tunnissa. Sydäninfarktipotilailla lisinopriilin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan hieman hitaammin. Virtsaista tehtyjen pitoisuusmääritysten perusteella lisinopriilin imeytyminen on keskimäärin noin 25 % (potilaiden välinen vaihtelu 6–60 %) kaikilla testatuilla annoksilla (5–80 mg). Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 16 % pienempi.

Ruoka ei vaikuta lisinopriilin imeytymiseen.

Jakautuminen

Lisinopriili ei ilmeisesti sitoudu muihin seerumin proteiineihin kuin ACE:hen.

Rotilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että lisinopriili läpäisee veri-aivoesteen huonosti.

Eliminaatio

Lisinopriili ei metaboloitu ja imeytynyt lääkeaine erittyy muuttumattomana virtsaan.

Säännöllisessä käytössä lisinopriilin tehokas puoliintumisaika on 12,6 tuntia. Terveillä henkilöillä lisinopriilin puhdistuma on noin 50 ml/min. Suhteellisen pitkän terminaalivaiheen lisinopriilipitoisuudet seerumissa olivat matalia, eivätkä lisänneet lääkeaineen kumuloitumisvaaraa. Tämä terminaalivaihe ilmeisesti edustaa saturoituvaa sitoutumista ACE:hen ja oli riippumaton annoksesta.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, lisinopriilin imeytyminen on pienempää (imeytyminen noin 30 % pienempää virtsaista tehdyssä pitoisuusmäärittäyksessä). Kuitenkin altistuminen lääkeaineelle on suurempaa (noin 50 %) kuin terveillä, sillä lääkeaineen puhdistuma on pienempi.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla munuaisten kautta erittyvän lisinopriilin eliminaatio vähenee, mutta sen merkitys tulee kliinisesti merkittäväksi vasta kun glomerulussuodatuksen nopeus on pienempi kuin 30 ml/min.

Lisinopriilin farmakokineettiset parametrit munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla useamman 5 mg lääkeannoksen jälkeen					
Munuaistoiminta Mitattu kreatiniinin puhdistumasta	n	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC (0–24 h) (ng/h/ml)	T _{1/2} (h)
>80 ml/min	6	40,3	6	492 ± 172	6,0 ± 1,1
30–80 ml/min	6	36,6	8	555 ± 364	11,8 ± 1,9
5–30 ml/min	6	106,7	8	2228 ± 938	19,5 ± 5,2

Kreatiniinin puhdistuman ollessa 30–80 ml/min keskimääräinen AUC kasvoi vain 13 %, kun taas kreatiniinin puhdistuman ollessa 5–30 ml/min keskimääräinen AUC kasvoi 4–5 kertaiseksi.

Lisinopriili voidaan poistaa elimistöstä dialyysillä. Plasman lisinopriilipitoisuus väheni keskimäärin 60 % neljän tunnin hemodialyysin aikana, kun dialyysin puhdistuma oli 40–55 ml/min.

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat altistuvat enemmän lisinopriilille verrattuna terveisiin (AUC keskimäärin 125 % suurempi). Kuitenkin virtsasta tehdyn pitoisuusmäärityksen perusteella sydämen vajaatoimintaa sairastavilla lisinopriilin imeytyminen on noin 16 % vähäisempää kuin terveillä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla lisinopriilin pitoisuus plasmassa on suurempi (AUC noin 60 % suurempi) kuin nuoremmilla.

Hydroklooritiatsidi

Kun pitoisuuksia plasmassa on seurattu vähintään 24 tuntia, puoliintumisaajan plasmassa on todettu olevan 5,6–14,8 tuntia.

Vähintään 61 % annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin aikana. Suun kautta annostellun hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus alkaa 2 tunnin kuluessa, on huipussaan 4 tunnin kuluttua ja kestä 6–12 tuntia.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veri-aivoestettä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisinopriili ja hydroklooritiatsidi ovat lääkeaineita, joista on runsaasti kliinistä kokemusta sekä erillisinä valmisteina että yhdistelmävalmisteena. Lääkkeen määräämisen kannalta asiaankuuluvaa informaatiota on esitetty muualla valmisteyhteenvedossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Mannitoli (E421)
Maissitärkkelys
Tärkkelys, esigelatinoitu
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

PVDC/PVC/alumiini-läpipainopakkaus, joka sisältää 10 tablettia.

Pakkaus koot: 30 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32275

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.01.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.06.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.06.2020