

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lisinopril ratiopharm 10 mg tabletti

Lisinopril ratiopharm 20 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg tai 20 mg lisinopriilia (dihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

10 mg: Pyöreä, kaksoiskupera, vaaleanpunainen päällystämätön tabletti, jossa on jakoura ja joka on ilman merkintöjä.

20 mg: Pyöreä, kaksoiskupera, pinkinvärinen päällystämätön tabletti, jossa on jakoura ja joka on ilman merkintöjä

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Hypertensio

Hypertension hoito.

Sydämen vajaatoiminta

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito.

Akuutti sydäninfarkti

Lyhytaikainen (6 viikkoa) hemodynaamisesti vakaiden potilaiden hoito 24 tunnin sisällä akuutista sydäninfarktista.

Diabetes mellituksen aiheuttamat munuaiskomplikaatiot

Hypertensiivisten tyyppin II diabetes mellitusta ja alkavaa nefropatiaa sairastavien potilaiden munuaissairauden hoito (ks. kohta 5.1).

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio

Lisinopriiliä voidaan käyttää monoterapiana tai yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Aloitusannos

Hypertensiota sairastaville potilaille aloitusannokseksi suositellaan 10 mg kerran vuorokaudessa. Ensimmäinen annos voi laskea liikaa sellaisten potilaiden verenpainetta, joilla on voimakkaasti aktivoitunut reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmä (erityisesti potilaat, joilla on renovaskulaarinen hypertensio, suola ja/tai nestevajaus, sydämen dekompensoitilanne tai vaikea hypertensio). Näille potilaille aloitusannokseksi suositellaan 2,5-5 mg kerran vuorokaudessa ja hoito tulee aloittaa lääkärin

valvonnassa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta (ks. Taulukko 1).

Ylläpitoannos

Tavallinen tehokas ylläpitoannos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Yleensä, jos haluttua terapeuttista vaikutusta ei saavuteta 2-4 viikon kuluessa tietyllä annoksella, annosta voidaan edelleen lisätä. Pitkäaikaisissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa käytetty enimmäisannos on ollut 80 mg vuorokaudessa.

Diureettihoitoa saavat potilaat

Lisinopriilihoidon alussa voi esiintyä oireista hypotensiota varsinkin potilailla, jotka saavat samanaikaisesti diureetteja. Tällöin on noudatettava varovaisuutta, sillä näillä potilailla voi olla neste- ja/tai suolavajetta. Jos mahdollista, diureettihoito pitää lopettaa 2-3 päivää ennen lisinopriilihoidon aloittamista. Ellei verenpainepotilaan diureettihoitoa voida keskeyttää, lisinopriilihoito aloitetaan 5 mg:n annoksella. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava. Jatkossa lisinopriiliannos on sovitettava verenpainevasteen mukaan. Tarvittaessa diureettihoito voidaan aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5).

Annoksen säätäminen munuaisten vajaatoiminnassa

Potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, on annostuksen perustuttava kreatiniinipuhdistumaan taulukon 1. mukaisesti.

Taulukko 1 Annoksen säätäminen munuaisten vajaatoiminnassa.

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Aloitusannos (mg/vrk)
Alle 10 ml/min (dialyysipotilaat mukaan lukien)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

* Annos ja/tai annostelutiheys on sovitettava verenpainevasteen mukaan.

Annosta voidaan lisätä asteittain, kunnes verenpaine pysyy hallinnassa tai aina enimmäisannokseen 40 mg vuorokaudessa.

Hypertensiiviset lapsipotilaat (6-16 vuotiaat)

Suosittelu aloitusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa potilaille, jotka painavat 20-50 kg, ja 5 mg kerran vuorokaudessa potilaille, jotka painavat enemmän kuin 50 kg. Annos säädetään yksilöllisesti: suurin päiväannos 20-50 kg painoisille potilaille on 20 mg ja yli 50-kiloisille vastaavasti 40 mg. Lapsipotilailla ei ole tutkittu 0,61 mg/kg ylittäviä annoksia (tai suurempia kuin 40 mg; ks. kohta 5.1). Pienempää aloitusannosta tai pidempää annosteluväliä tulee harkita lapsille, joiden munuaisten toiminta on alentunut.

Sydämen vajaatoiminta

Oireista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lisinopriiliä pitäisi käyttää täydentävänä hoitona diureettien ja tarvittaessa digitalis- tai beetasalpaajahoidon lisäksi. Hoito aloitetaan annoksella 2,5 mg kerran vuorokaudessa. Lisinopriili annetaan tällöin valvonnan alaisena, jotta saadaan selville lääkkeen vaikutus verenpaineeseen. Lisinopriiliannosta voidaan suurentaa:

- enintään 10 mg kerrallaan
- vähintään 2 viikon välein
- suurimpaan siedettyyn annokseen, ei kuitenkaan yli 35 mg:aan vuorokaudessa.

Annoksen suurentamisen on perustuttava potilaiden yksilöllisen kliinisen vasteen seurantaan.

Oirehtivaan hypotensioon taipuvaisilta potilailta, kuten potilailta, joilla on suolavajetta, johon liittyy tai ei liity hyponatremiaa, hypovolemiaa tai vahvaa diureettihoitoa saavilta potilailta nämä tilat on mahdollisuuksien mukaan korjattava ennen lisinopriilihoidon aloittamista. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on myös tarkkailtava (ks. kohta 4.4).

Akuutti sydäninfarkti

Mikäli mahdollista, potilaan on saatava sydäninfarktin nykyiset rutiinihoidot, kuten liuotus-, asetyylisalisyylihappo- ja beetasalpaajahoidot. Lisinopriiliä voidaan antaa yhdessä laskimonsisäisen tai transdermaalisesti annettavan glyseryyliinitraatin kanssa.

Aloitusannos (ensimmäiset 3 päivää infarktin jälkeen)

Lisinopriilihoito aloitetaan 24 tunnin kuluessa infarktista. Hoitoa ei saa aloittaa, jos systolinen verenpaine on matalampi kuin 100 mmHg. Lisinopriiliin aloitusannos on 5 mg, joka uusitaan 24 tunnin kuluttua. 10 mg:n annos annetaan 48 tunnin kuluttua ja sen jälkeen annos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Potilaille, joilla on matala systolinen verenpaine (≤ 120 mmHg) hoidon alkaessa tai kolmena infarktin jälkeisenä päivänä, annetaan pienempi 2,5 mg:n annos (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintapotilaille (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) lisinopriilin aloitusannos on sovitettava kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. Taulukko 1).

Ylläpitoannos

Ylläpitoannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaalla esiintyy hypotensiota (systolinen verenpaine ≤ 100 mmHg) ylläpitoannos on 5 mg, jota voidaan tilapäisesti alentaa 2,5 mg:aan tarvittaessa. Jos hypotensio pitkittyy (systolinen verenpaine < 90 mmHg yli yhden tunnin ajan), lisinopriilihoito on keskeytettävä.

Hoitoa jatketaan 6 viikkoa, jonka jälkeen potilaan tila arvioidaan uudelleen. Sydämen vajaatoimintaoireita saaneille potilaille lisinopriilihoitoa on jatkettava (ks. 4.2).

Diabeteksen aiheuttamat munuaiskomplikaatiot

Hypertensiivisille tyyppi II diabetes mellitusta ja alkavaa nefropatiaa sairastaville potilaille annos on 10 mg kerran vuorokaudessa ja annosta voidaan tarvittaessa nostaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa hyvän diastolisen verenpaineen (< 90 mmHg) saavuttamiseksi.

Munuaisten vajaatoimintapotilaille (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) lisinopriilin aloitusannos on sovitettava potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. Taulukko 1).

Pediatriset potilaat

Yli 6-vuotiaiden hypertensiivisten lasten hoidon tehosta ja turvallisuudesta on rajallisesti tietoa, mutta muista käyttöaiheista ei ole kokemusta (ks. kohta 5.1). Lisinopriiliä ei suositella käytettäväksi lapsille muissa käyttöaiheissa kuin hypertensiossa.

Lisinopriiliä ei suositella lapsille, jotka ovat alle 6-vuotiaita tai joilla on vaikea munuaisen vajaatoiminta ($GFR < 30$ ml/min/1,73m²) (ks. kohta 5.2).

Käyttö iäkkäille potilaille

Kliinisissä tutkimuksissa ei tullut esiin ikään liittyvää muutosta lääkkeen tehossa tai turvallisuudessa. Jos korkeaan ikään liittyy munuaistoiminnan heikkenemistä, lisinopriiliin aloitusannos määritellään taulukossa 1 annettujen ohjeiden mukaan. Sen jälkeen annos on sovitettava verenpainevasteen mukaan.

Munuaisensiirtopotilaat

Lisinopriilin käytöstä potilailla, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta. Siksi lisinopriilia ei suositella näille potilaille.

Antotapa

Lisinopriili annostellaan suun kautta kerran vuorokaudessa. Kuten muutkin kerran vuorokaudessa annosteltavat lääkkeet, lisinopriili pitäisi ottaa suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Ruoka ei vaikuta lisinopriilin imeytymiseen. Annos on sovitettava yksilöllisesti potilaan tilan ja verenpainevasteen mukaan (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE:n) estäjille.
- Aiempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioneuroottinen edeema.
- Perinnöllinen/idiopaattinen angioedeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

- Lisinopril ratiopharm -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Lisinopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen 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) kaksoisesta

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 kaksoisesta 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.

Oireinen hypotensio

Oireinen hypotensio on harvinaista potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Sitä esiintyy todennäköisemmin potilailla, joilla on diureettihoidon, suolan käyttörajoituksen, dialyysihoidon, ripulin tai oksentelun aiheuttama elektrolyytti- tai nestevajaus (ks. kohta 4.5 ja kohta 4.8). Oireista hypotensiota on havaittu sydämen vajaatoimintapotilailla, joiden sairauteen joko liittyy tai ei liity munuaisten vajaatoimintaa. Oireinen hypotensio on todennäköisempää vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saavat suuria annoksia loop-diureetteja ja joilla on hyponatremia tai munuaisten vajaatoiminta. Tällaisten potilaiden hoidon aloituksen ja lääkeannoksen suurentamisen on tapahduttava lääkärin tarkassa valvonnassa. Sama koskee potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus. Tällaisille potilaille voimakas verenpaineen lasku saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai vaikean aivoverenkiertohäiriön.

Jos potilaalle kehittyy hypotensio, potilas on asetettava selinmakuulle ja tarvittaessa hänelle on annettava suoneen fysiologista natriumkloridiliuosta. Ohimenevä hypotensiivinen reaktio ei ole lääkityksen jatkamisen kontraindikaatio ja lääkkeen antoa voidaan yleensä jatkaa vaikeuksista verenpaineen kohottua volyymin lisääntymisen jälkeen.

Lisinopriili voi edelleen alentaa sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden normaalia tai matalaa verenpainetta. Tämä vaikutus on ennakoitavissa eikä yleensä vaadi hoidon keskeyttämistä. Jos hypotensio aiheuttaa oireita, voi annoksen pienentäminen tai lisinopriilihoidon keskeyttäminen olla tarpeen.

Akuuttiin sydäninfarktiin liittyvä hypotensio

Lisinopriilihoitoa ei pidä aloittaa infarktipotilaille, joiden hemodynamiikka on vaarassa häiriintyä vakavasti vasodilaattorihoidon jälkeen. Tällaisia ovat potilaat, joiden systolinen verenpaine on $\leq 100 \text{ mmHg}$ tai joilla on kardiogeeninen sokki. Kolmena infarktin jälkeisenä päivänä annosta tulee pienentää, jos systolinen paine on $\leq 120 \text{ mmHg}$. Ylläpitoannos tulee pienentää 5 mg:aan tai tilapäisesti 2,5 mg:aan, jos systolinen paine on $\leq 100 \text{ mmHg}$. Jos hypotensio jatkuu (systolinen paine $<90 \text{ mmHg}$ yli tunnin ajan), lisinopriilihoito pitää lopettaa.

Aortan ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen sydänlihassairaus

Varovaisuutta on noudatettava lisinopriiliin, kuten muidenkin ACE:n estäjien käytössä potilaille, joilla on mitraaliläpän ahtauma ja joiden veren ulosvirtausreitti vasemmasta sydänkammioista on ahtautunut esim. aortan ahtaumassa tai hypertrofisessa sydänlihassairauksessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaille (kreatiniinipuhdistuma <80 ml/min) lisinopriilin aloitusannos on sovitettava kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. Taulukko 1) ja sen jälkeen potilaan hoitovasteen mukaan. Rutiinomainen kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien seuranta on osa näiden potilaiden hoitokäytäntöä.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ACE:n estäjähoidon aloittamiseen liittyvä hypotensio voi johtaa munuaistoiminnan lisääntyneeseen heikkenemiseen. Tällaisessa tilanteessa on ilmoitettu esiintyneen myös akuuttia munuaisinsuffiensiä, joka on tavallisesti ollut palautuvaa.

Joillakin ACE:n estäjillä hoidetuilla potilailla, joilla on kummankin munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma, on havaittu kohonneita veren ureapitoisuuksia ja seerumin kreatiniinipitoisuuksia. Tätä on esiintynyt etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja muutokset ovat yleensä palautuneet ennalleen hoidon lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla on myös renovaskulaarinen hypertensio, riski vaikeaan hypotension ja munuaisten vajaatoimintaan lisääntyy. Tällaisilla potilailla hoito on aloitettava lääkärin huolellisessa valvonnassa pienillä annoksilla annosta tarkasti titraten. Koska diureettihoito saattaa myötävaikuttaa edellä kuvatun tilanteen kehittymiseen, diureettihoito on keskeytettävä ja munuaisten toimintaa seurattava ensimmäisten lisinopriilihoitoviikkojen ajan.

Joiltakin verenpainepotilailta, joilla ei ennestään ole ollut ilmeistä munuaissairautta, ovat veren urea- ja kreatiniinipitoisuudet saattaneet suurentua. Tämä on ollut lievää ja ohimenevää ja pitoisuuksien suurentumista on esiintynyt varsinkin, jos lisinopriiliä on annettu yhdessä diureetin kanssa. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Lisinopriiliin ja/tai diureetin annoksen pienentäminen ja/tai hoidon lopettaminen voi tällöin olla tarpeen.

Akuutissa sydäninfarktissa lisinopriilihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on viitteitä munuaisten vajaatoiminnasta, joka ilmenee seerumin kreatiniinipitoisuuden nousuna yli 177 mikromol/l ja/tai proteinuriana ylittäen 500 mg/24h. Jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee lisinopriilihoidon aikana (seerumin kreatiniinipitoisuus ylittää arvon 265 mikromol/l tai kaksinkertaistuu ennen hoitoa mitatusta tasosta), hoitavan lääkärin on harkittava lisinopriilihoidon lopettamista.

Yliherkkyys/angioedeema

Angiotensiinikonvertaasin estäjiä saaneilla potilailla on raportoitu harvoin kasvojen, raajojen, huulien, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa. Sitä voi ilmetä koska tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa lisinopriilihoito on lopetettava heti, potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa ja potilasta on seurattava huolellisesti, jotta voidaan varmistaa oireiden täydellinen häviäminen ennen potilaan kotiuttamista. Vaikka turvotus rajoittuu vain huulten alueelle, potilaan tila saattaa vaatia pidempää tarkkailua, sillä hoito antihistamiineilla ja kortikosteroideilla ei aina pelkästään riitä.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään ja kielen turvotusta, voi hyvin harvoin olla fataali. Jos turvotusta esiintyy kielessä, äänihuulissa tai kurkunpäässä, voi hengitysteiden tukkeutuminen olla todennäköistä ja hoito on aloitettava välittömästi. Tähän voi kuulua adrenaliinin anto ja/tai potilaan hengitysteiden aukipitäminen. Potilasta on seurattava sairaalassa, kunnes oireet ovat kokonaan ja pysyvästi hävinneet.

Angioedeeman ilmaantuvuutta on raportoitu angiotensiinikonvertaasin estäjähoidon aikana enemmän mustaihoisilla potilailla kuin muun ihonvärin omaavilla.

Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt angioneuroottista edeemaa, joka ei ole liittynyt hoitoon ACE:n estäjällä, ACE:n estäjän käyttö voi suurentaa angioedeemariskiä. (ks. kohta 4.3).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteele ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen lisinopriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Lisinopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia 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.

Anafylaktoidiset reaktiot hemodialyysipotilailla

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu dialyysipotilailla, jotka käyttävät suuren verenvirtauksen mahdollistamaa kalvoa (esim. AN 69) ja joita on samanaikaisesti hoidettu ACE:n estäjällä. Tällaisille potilaille on harkittava muunlaisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeaineryhmään kuuluvan verenpainelääkkeen käyttöä.

Anafylaktiset reaktiot LDL (low density lipoproteins) afereesin aikana

Jos potilas saa ACE:n estäjää dekstraanisulfaattilla tehtävän LDL (low density lipoprotein) -lipidien afereesin aikana, hänelle voi harvinaisissa tapauksissa kehittyä hengenvaarallisia anafylaktisia reaktioita. Nämä reaktiot vältettiin pidättäytymällä väliaikaisesti ACE:n estäjähoidosta ennen jokaista afereesia.

Siedätyshoito

Potilailla, jotka ovat saaneet ACE:n estäjää samanaikaisesti siedätyshoidon kanssa (esim. ampieisten tai mehiläisten pistoja vastaan), on todettu viivästyneitä anafylaktisia reaktioita. Nämä reaktiot vältettiin, kun ACE:n estäjähoito lopetettiin väliaikaisesti. Reaktiot palasivat, jos lääkettä epähuomiossa käytettiin lyhyen ajan sisällä uudelleen.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjät yhdistetään erittäin harvoin oireyhtymään, joka alkaa kolestaattisella keltataudilla ja johtaa fulminanttiin maksanekroosiin ja (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismi on tuntematon. Jos lisinopriiliä saanut potilas käy ikteeriseksi tai maksaentsyymien määrä kohoaa, lisinopriilihoito pitää lopettaa ja potilas on ohjattava tarkoituksenmukaiseen jatkohoitoon.

Neutropenia/Agranulosytoosi

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu ACE:n estäjähoitoa saavilla verenpainetautipotilailla. Potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita riskitekijöitä, neutropeniaa esiintyy harvoin. Neutropenia ja agranulosytoosi korjaantuvat, kun ACE:n estäjähoito lopetetaan. Lisinopriiliä on käytettävä hyvin varovasti vaskulaarisia kollagenooseja sairastaville potilaille, immunosuppressiivista hoitoa saaville potilaille, allopurinolilla tai prokaiinamidilla hoidettaville potilaille sekä potilaille, joilla on kaikki nämä riskitekijät yhdessä. Erityistä varovaisuutta on noudatettava jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Muutamalle näistä potilaista on kehittynyt vakava infektio, johon intensiivinenkin antibioottihoito ei kaikissa tapauksissa ole tehonnut. Jos lisinopriiliä käytetään näihin riskiryhmiin kuuluville potilaille, suositellaan säännöllisin väliajoin tapahtuvaa veren valkosolujen määrän seurantaa ja potilaan pitää ilmoittaa heti mahdollisista infektiioireista.

Rotu

Angiotensiinikonvertaasin estäjät aiheuttavat angioedeemaa useammin mustaihoisille potilaille kuin ei-mustaihoisille. Kuten muutkin ACE:n estäjät, lisinopriili ei alenna mustaihoisten verenpainetta niin tehokkaasti kuin ei-mustaihoisten. Tämä saattaa johtua siitä, että mustaihoisten joukossa esiintyy paljon matalan reniiniaktiivisuuden omaavia verenpainepotilaita.

Yskä

Yskää on ilmoitettu esiintyneen käytettäessä ACE:n estäjää. Luonteeltaan yskä on kuivaa ja itsepintaista, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjän aiheuttama yskä on otettava huomioon yskän erotusdiagnoosin osana.

Leikkaus/anestesia

Suurten leikkausten ja hypotensiota aiheuttavien anestesia-aineiden käytön yhteydessä lisinopriili saattaa estää angiotensiini II:n muodostumista, joka liittyy kompensatoriseen reniinin vapautumiseen. Jos hypotensiota esiintyy ja sen katsotaan johtuvan tästä mekanismista, se voidaan korjata verivolyyymiä lisäämällä.

Seerumin kaliumpitoisuus

Hyperkalemiaa voi esiintyä ACE:n estäjähoidon aikana erityisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus tai hypoadosteronismi.

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, 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 kaliumlisiä (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).

Jos edellä mainittujen aineiden samanaikaista käyttöä pidetään tarkoituksenmukaisena, niiden käytön aikana on seurattava tiheään seerumin kaliumpitoisuutta (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaat

Suun kautta otettavaa diabeteslääkettä tai insuliinia käyttäville diabetespotilaille veren sokerin tiivis seuranta on hyvin tarpeellista kuukauden ajan lisinopriilihoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.5).

Litium

Litiumin ja lisinopriiliin samanaikaista käyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Raskaus ja imetys

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin 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).

Lisinopriilin käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit

Kun lisinopriilihoitoon lisätään diureetti, verenpainetta alentava vaikutus yleensä tehostuu. Tämä yhteisvaikutus voi esiintyä erityisesti jos diureettihoito on aloitettu äskettäin sekä yhdistelmähoitoon ensimmäisten viikkojen aikana. Lisinopriiliin aiheuttaman oireisen hypotension riski voidaan minimoida keskeyttämällä diureettihoito ennen lisinopriilihoidon aloittamista (ks. kohdat 4.4 ja 4.2).

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

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

Siklosporiini

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.

Litium

Palautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuutta on raportoitu litiumin ja ACE:n estäjien yhteiskäytön aikana. Tiatsididiureettien käyttö voi ennestään suurentaa litiumin toksisuuden vaaraa, jos sitä käytetään yhtä aikaa litiumin ja ACE:n estäjän kanssa. Lisinopriiliin käyttöä yhdessä litiumin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmä osoittautuu välttämättömäksi, potilaan seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID) mukaan lukien asetyylisalisyylihappo ≥ 3 g/päivässä

Pitkäaikainen tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö saattaa heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tulehduskipulääkkeet ja ACE:n estäjä yhdessä suurentavat myös seerumin kaliumpitoisuutta ja heikentävät munuaisten toimintaa. Muutokset ovat yleensä palautuvia. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin varsinkin potilailla, joiden munuaisten toimintakyky on alentunut, kuten vanhuksilla ja nestehukkapotilailla.

Kulta

Samankaltaisia reaktioita, joita nitrovalmisteet aiheuttavat (oireina vasodilataatio mukaan lukien punoitus, pahoinvointi, huimaus ja hypotensio, jotka voivat olla hyvin voimakkaita), on raportoitu ilmenneen injektioimuotoisen kultavalmisteen (esim. natriumurotiomalaatin) annon jälkeen tavallista useammin ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla.

Muut verenpainetta alentava lääkkeet

Additiivista vaikutusta saattaa esiintyä, kun lisinopriiliä käytetään samanaikaisesti muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa. Lisinopriiliin käyttö yhdessä glyseryylinitraatin, muiden nitraattien tai muiden vasodilataattorien kanssa saattaa alentaa verenpainetta entisestään.

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).

Trisykliset masennuslääkkeet/antipsykootit/anestetit

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö yhdessä tiettyjen anesteettien, trisyklisten masennuslääkkeiden ja antipsykoottien kanssa saattaa alentaa verenpainetta entisestään (ks. kohta 4.4).

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavia vaikutuksia.

Diabeteslääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö diabeteslääkkeiden (insuliinit, oraaliset diabeteslääkkeet) kanssa voi voimistaa näiden vaikutusta ja lisätä hypoglykemian riskiä. Tämä yhteisvaikutus voi esiintyä erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit, beeta-salpaajat, nitraatit

Lisinopriiliä voidaan käyttää samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon (kardiologiset annokset), trombolyyttien, beeta-salpaajien ja/tai nitraattien kanssa.

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

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

Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksasoli)

Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti kotrimoksatsolia (trimetopriimiä/sulfametoksatsolia), voi olla tavallista suurempi hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4).

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (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. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, 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 tulee lopettaa 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 luutuminen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3).

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

Imetys

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Autolla ajamisessa ja koneiden käytössä on otettava huomioon, että hoito voi aiheuttaa ajoittain huimausta ja väsymystä.

4.8. Haittavaikutukset

Lisinopriilin ja muiden ACE:n estäjien käytön yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$ ja $<1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $<1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $<1/1000$), Hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

harvinainen:	hemoglobiiniarvon lasku, hematokriitin lasku
hyvin harvinainen:	luuydinloma, anemia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi (ks. kohta 4.4), hemolyyttinen anemia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaus

Umpieritys

harvinainen:	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).
--------------	--

Aineenvaihdunta- ja ravitsemus

hyvin harvinainen: hypoglykemia

Hermosto ja psyykkiset häiriöt

yleinen: heitehuimaus, päänsärky
melko harvinainen: mielialan muutokset, parestesiat, huimaus, makuaistin häiriöt, unihäiriöt
harvinainen: sekavuustila
tunteeton: masennusoireita, pyörtyminen

Sydän ja verisuonisto

yleinen: ortostaattiset vaikutukset (hypotensio mukaan lukien)
melko harvinainen: sydäninfarkti tai vakava aivoverenkiertohäiriö mahdollisesti voimakkaan hypotension takia hyvin riskialttiilla potilailla (ks. kohta 4.4), palpitaatio, takykardia, Raynaud'n valkosormisusoireyhtymä

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

yleinen: yskä
melko harvinainen: rinitti
hyvin harvinainen: bronkospasmi, sinuiitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia

Ruuansulatuskanava

yleinen: ripuli, oksentelu
melko harvinainen: pahoinvointi, vatsakipu ja ruuansulatushäiriöt
harvinainen: suun kuivuminen
hyvin harvinainen: pankreatiitti, intestinaalinen angioedeema, hepatosellulaarinen tai kolestaattinen hepatiitti, ikterus, maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

Iho ja ihonalainen kudus

melko harvinainen: ihottuma, kutina
harvinainen: urtikaria, hiustenlähtö, psoriaasi, yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: edeema kasvojen alueella, raajoissa, huulissa, kielessä, äänihuulissa ja/tai kurkunpäässä (ks. kohta 4.4)
hyvin harvinainen: hikoilu, pemfigus, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens Johnsonin oireyhtymä, Erythema multiforme, kutaaninen pseudolymfooma

Lisäksi on raportoitu oireistosta, johon voivat kuulua jokin tai jotkin seuraavista oireista: kuume, vaskuliitti, lihassärky, nivelsärky/artriitti, positiiviset tumavasta-aineet, kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita ihoreaktioita voi myös esiintyä.

Munuaiset ja virtsatiet

yleinen: munuaisten toimintahäiriö
harvinainen: uremia, akuutti munuaisten vajaatoiminta
hyvin harvinainen: oliguria, anuria

Sukupuolielimet ja rinnat

melko harvinainen: impotenssi
harvinainen: gynekomastia

Yleisoireet

melko harvinainen: väsymys, uupumus

Tutkimukset

melko harvinainen: veren ureapitoisuuden nousu, seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, maksaentsyymien määrän nousu, hyperkalemia
harvinainen: seerumin bilirubiinipitoisuuden nousu, hyponatremia

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa saatujen turvallisuustietojen mukaan hypertensiiviset lapsipotilaat sietävät hyvin lisinopriiliä ja turvallisuusprofiili tässä ikäryhmässä on verrattavissa aikuisilla havaittuun.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Yliannostuksen vaikutuksista ihmisiin on vain vähän tietoa. Tähän mennessä ACE:n estäjillä raportoiduista oireista merkittävimpiä ovat hypotensio, sokki, elektrolyyttihäiriöt ja munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, palpitaatio, bradykardia, heitehuimaus, ahdistus ja yskä. Yliannostuksen hoidoksi suositellaan normaalia keittosuolaliuosta infuusiona laskimoon. Jos vakavaa hypotensiota ilmenee, potilas on asetettava sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusiosta ja/tai laskimoon annetusta katekoliamiinista voi olla hyötyä, jos sellaisia on saatavilla. Mikäli lääkkeen ottamisesta on lyhyt aika, ryhdytään toimiin lisinopriiliin poistamiseksi elimistöstä (oksennuttaminen, vatsahuuhtelu, absorbentin (lääkehiilen) tai natriumsulfaatin antaminen). Lisinopriilia voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysin avulla (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistimen käyttöä saatetaan tarvita muihin hoitoihin vastaamattoman bradykardian hoidossa. Tärkeitä elintoimintoja sekä seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tiiviisti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, ATC-koodi: C09A A03

Lisinopriili on peptidyyldipeptidaasin estäjä. Se inhiboi angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), joka katalysoi angiotensiini I:n konversiota vasokonstriktoripeptidiksi, angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II stimuloi myös lisämunuaisen kuoren aldosteronin eritystä. ACE:n inhibiatio saa aikaan angiotensiini II:n pitoisuuden laskun, mikä johtaa vasopressoriaktiivisuuden pienentymiseen ja aldosteronin erityksen vähenemiseen. Jälkimmäisen väheneminen saattaa aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista.

Koska lisinopriilin verenpainetta alentavan mekanismin uskotaan olevan pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän supressio, lisinopriili alentaa verenpainetta myös potilailla, joilla on kohonnut verenpaine ja matala reniinipitoisuus. ACE on identtinen bradykiniiniä hajottavan entsyymin, kinaasi II:n kanssa. On vielä selvittämättä, onko tehokkaan vasodilatoivan peptidin, bradykiniinin, kohonneella pitoisuudella merkitystä lisinopriilin terapeuttisiin vaikutuksiin. Lisinopriiliin vaikutusta kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen on tutkittu vertaamalla suurta (32,5 mg tai 35 mg kerran päivässä) ja pientä (2,5 mg tai 5 mg kerran päivässä) annosta keskenään. Tutkimukseen osallistui 3164 potilasta ja elossa olevien potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 46 kuukautta. Suuri lisinopriiliannos pienensi kuoleman (kaikki syyt) ja sairaalaan joutumisen (kaikki syyt) riskiä yhdistettynä 12 % (p=0,002) ja kuoleman (kaikki syyt) ja kardiovaskulaarisista syistä johtuneen sairaalaan joutumisen riskiä yhdistettynä 8 % (p=0,036) enemmän kuin pieni annos. Pienenemistä todettiin kaikista syistä johtuvan kuoleman (päämuuttuja) riskissä (8 %, p=0,128) ja kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman riskissä (10 %, p=0,073). Post-hoc-analyysissä todettiin, että sydämen vajaatoiminnan vuoksi tarvittujen sairaalahoitojen määrä oli 24 % pienempi (p=0,002) potilailla, jotka käyttivät suurta lisinopriiliannosta verrattuna pientä annosta käyttäneisiin. Oireiden lievityksessä suuri ja

pieni annos olivat yhtä tehokkaita. Tutkimuksen tulokset osoittivat, että haittatapahtumien tyyppi ja määrä olivat yleisesti ottaen samat suurta ja pientä annosta käyttävillä. ACE:n estoon odotetusti liittyvät tapahtumat, kuten hypotensio ja munuaistoiminnan muutokset, olivat hallittavissa ja johtivat harvoin hoidon keskeyttämiseen. Yskää esiintyi suurta lisinopriilannosta käyttävillä potilailla harvemmin kuin pientä annosta käyttävillä.

GISSI-3 tutkimuksessa, jossa käytettiin 2x2 kerroin-mallia, selvitettiin lisinopriilin ja glyseryylinitraatin annon vaikutuksia verrattuna kontrolliryhmään. Lisinopriiliä annettiin yksinään tai yhdessä glyseryylinitraatin kanssa 6 viikon ajan. Tutkimukseen osallistui 19 394 potilasta, joita hoidettiin 24 tunnin kuluessa akuutista sydäninfarktista. Lisinopriilin käyttö vähensi kuolleisuutta 11 %:lla kontrolliryhmään verrattuna ($2p=0.03$), mikä on tilastollisesti merkitsevää. Glyseryylinitraatti ei yksin vähentänyt riskiä merkitsevästi, mutta lisinopriilin ja glyseryylinitraatin yhdistelmä vähensi kuolleisuutta 17 %:lla kontrolliryhmään verrattuna ($2p=0.02$). Kahdessa tutkimukseen osallistuvassa alaryhmässä, yli 70-vuotiailla ja naisilla, joilla oli korkea kuolleisuusriski, huomattavaa hyötyä havaittiin kuolleisuuden ja sydämen toiminnan suhteen. Seurattaessa kaikkia potilaita kuusi kuukautta, mukaan lukien korkeisiin riskiryhmiin kuuluvat potilaat, väheni kuolleisuuden ja sydämen toimintahäiriöiden riski merkitsevästi niillä potilailla, jotka olivat saaneet lisinopriiliä tai lisinopriiliä ja glyseryylinitraattia kuuden viikon ajan. Tämä osoittaa, että lisinopriilillä on myös ennaltaehkäiseviä vaikutuksia. Jo ennalta oli odotettavissa, kuten minkä tahansa vasodilaattorihoidon kohdalla, että lisinopriilihoidon aikana hypotension ja munuaisten toiminnan häiriöiden esiintyvyys lisääntyy. Tämän ei kuitenkaan katsottu aiheuttavan suhteellista kuolleisuuden lisääntymistä.

Satunnaistetussa kaksoissokko monikeskustutkimuksessa vertailtiin lisinopriilin vaikutuksia kalsiumkanavan salpaajaan 335 hypertensiivisellä tyypin II diabetes mellitusta sairastavalla potilaalla, joilla oli mikroalbuminuriaksi luokiteltu alkava nefropatia. Kun lisinopriiliä annettiin 10-20 mg kerran vuorokaudessa 12 kuukauden ajan, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 13/10 mmHg ja virtsaan erittyvän albumiinin määrä väheni 40 %. Kalsiumkanavan salpaajat alensivat verenpainetta yhtä paljon kuin lisinopriili, mutta lisinopriili vähensi virtsaan erittyvän albumiinin määrää huomattavasti enemmän verrattuna kalsiumkanavan salpaajaan. Tämä osoittaa, että lisinopriiliin ACE:n esto vähentää mikroalbuminuriaa suoralla munuaiskudokseen vaikuttavalla mekanismilla verenpainetta alentavan vaikutuksen lisäksi. Lisinopriilihoito ei vaikuta diabeteksen tasapainoon, koska se ei vaikuta glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA1c) määriin.

Kliinisessä tutkimuksessa (115 hypertensiivistä, 6-16 vuotiasta lapsipotilasta) annettiin alle 50-kiloisille potilaille 0,625 mg, 2,5 mg tai 20 mg lisinopriiliä kerran vuorokaudessa ja vähintään 50-kiloisille potilaille vastaavasti 1,25 mg, 5 mg tai 40 mg lisinopriiliä kerran vuorokaudessa. Kerran vuorokaudessa annosteltu lisinopriili alensi kahdessa viikossa verenpainetta annosriippuvaisesti. Selkeä antihypertensiivinen teho osoitettiin yli 1,25 mg annoksilla.

Tämä vaikutus vahvistettiin lääkkeen käytön lopettamisvaiheessa. Tässä vaiheessa diastolinen verenpaine nousi noin 9 mmHg enemmän niillä potilailla, jotka oli randomisoitu jatkamaan hoitoa lumelääkkeellä, verrattuna potilaisiin, jotka oli randomisoitu jatkamaan keskisuurten tai suurten lisinopriilannosten käyttöä. Lisinopriilin annosriippuvainen antihypertensiivinen vaikutus oli yhtäläinen seuraavien alaryhmien välillä: ikä, Tanner-aste, sukupuoli ja rotu.

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 tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 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 tyyppi 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.

5.2. Farmakokineetiikka

Lisinopriili on suun kautta annettava sulfhydryyliryhmää sisältämätön ACE:n estäjä.

Imeytyminen

Kliinisissä tutkimuksissa lisinopriilin oraalisen annon jälkeen huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan noin 7 tunnissa, vaikka akuutin sydäninfarktin saaneilla potilailla on havaittu pieni viive ennen kuin seerumin huippupitoisuus saavutetaan. Virtsaista mitatun määrän perusteella lisinopriilista imeytyy keskimäärin noin 25 % ja potilaiden välinen vaihtelu on 6-60 % kaikilla testatuilla annoksilla (5-80 mg). Hyötyosuus vähenee sydämen vajaatoimintapotilailla noin 16 %. Ruoka ei vaikuta lisinopriilin imeytymiseen.

Jakautuminen

Lisinopriili ei ilmeisesti sitoudu muihin seerumin proteiineihin kuin angiotensiinikonvertaasientsyymiin (ACE). Rotilla tehtyjen tutkimusten perusteella lisinopriili läpäisee veri-aivoesteen erittäin huonosti.

Eliminaatio

Lisinopriili ei metaboloitu ja imeytynyt lääkeaine erittyy muuttumattomana kokonaisuudessaan virtsaan. Toistuvassa annostelussa lisinopriilin tehokas puoliintumisaika on 12,6 tuntia. Lisinopriilin puhdistuma terveillä henkilöillä on noin 50 ml/min. Seerumin konsentraation lasku osoittaa pitkittynyttä terminaalivaihetta, joka ei vaikuta lääkkeen kumuloitumiseen. Tämä terminaalivaihe edustaa luultavasti saturoituvaa sitoutumista angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin ja se on riippumaton annoksesta.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla maksakirroosipotilailla lisinopriilin imeytyminen vähenee (virtsaista tehtyjen analyysien perusteella noin 30 %) mutta kokonaisaltistus (AUC) kasvaa (noin 50 %) verrattuna terveisiin henkilöihin pienentyneen puhdistuman takia.

Munuaisten vajaatoiminta

Heikentynyt munuaisten toiminta vähentää munuaisten kautta erittyvän lisinopriilin eliminaatiota, mutta tämä väheneminen tulee kliinisesti merkittäväksi vasta, kun glomerulusfiltraation nopeus on alle 30 ml/min. Lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiinipuhdistuma 30-80 ml/min) AUC suureni keskimäärin vain 13 %, kun vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiinipuhdistuma 5-30 ml/min) AUC suureni keskimäärin 4,5-kertaisesti. Lisinopriili voidaan poistaa dialyysillä. 4 tuntia kestävä hemodialyysin aikana plasman lisinopriilipitoisuus pienenee keskimäärin 60 % dialyysipuhdistuman ollessa 40-55 ml/min.

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintapotilailla lisinopriilin kokonaisaltistus on suurempi kuin terveillä henkilöillä (AUC suurenee noin 125 %), mutta virtsaista tehtyjen määritysten perusteella lisinopriilin imeytyminen on heikentynyt sydämen vajaatoimintapotilailla noin 16 % verrattuna terveisiin henkilöihin.

Ikäkkäät potilaat

lääkällä potilailla lääkeaineen pitoisuus veressä on suurempi ja AUC-arvot noin 60 % suuremmat verrattuna nuoriin henkilöihin.

Lapset

Lisinopriilin farmakokineettistä profiilia tutkittiin 29 hypertensiivisellä lapsipotilaalla (6-16-vuotiaita), joiden glomerulusfiltraation nopeus oli suurempi kuin 30 ml/min/1,73m². 0,1-0,2 mg/kg lisinopriiliannosten jälkeen saavutettiin vakaan tason huippupitoisuudet plasmassa kuudessa tunnissa ja virtsasta mitatun määrän perusteella lisinopriilista imeytyi noin 28 %. Nämä arvot ovat samanlaiset kuin aiemmin aikuisilla määritetyt arvot.

Tässä tutkimuksessa saadut AUC- ja C_{max}-arvot lapsilla olivat verrattavissa aikuisilla havaittuihin.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisten prekliinisten turvallisuustutkimusten, kuten farmakologiaa, toistuvan annostelun toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten perusteella valmiste ei aiheuta erityistä vaaraa ihmiselle. Eläintutkimuksissa ACE:n estäjien on todettu vaikuttavan haitallisesti sikiöiden myöhäisvaiheen kehitykseen aiheuttaen sikiökuolleisuutta ja synnynnäisiä epämuodostumia etenkin kalloon. Sikiötoksisuutta, kasvun hidastumista kohdussa ja valtimotiehyen avoimeksi jäämistä on myös raportoitu. Näiden epämuodostumien kehittymisen ajatellaan osittain johtuvan suorasta ACE:n estosta sikiön reniini-angiotensiini-järjestelmässä ja osittain iskemiasta, joka johtuu äidin hypotensiosta. Tällöin verenvirtaus istukassa vähenee ja hapen/ravintoaineiden kulku sikiöön heikkenee.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
esigelatinoitu maissitärkkelys
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti
punainen, keltainen ja musta rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC (250 µm)/alumiini (20 µm) -läpipainopakkaus.
PP-muovipurkki, jossa on LDPE-korkki ja piidioksidigeeliä kuivatusaineena.

Lisinopril ratiopharm 10 mg: 1, 14, 28, 30, 30x1, 50, 98, 100, 100x1, 400 (10 x 40) tablettia läpipainopakkauksissa sekä 100 ja 250 tablettia purkissa.

Lisinopril ratiopharm 20 mg: 1, 14, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 98, 100, 100x1, 400 (10 x 40) tablettia läpipainopakkauksissa sekä 100 ja 250 tablettia purkissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16247, 16248

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.5.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.2019