

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lisinopril Orion 5 mg tabletit
Lisinopril Orion 10 mg tabletit
Lisinopril Orion 20 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää lisinopriilidihydraattia vastaten 5 mg vedetöntä lisinopriilia.
Yksi tabletti sisältää lisinopriilidihydraattia vastaten 10 mg vedetöntä lisinopriilia.
Yksi tabletti sisältää lisinopriilidihydraattia vastaten 20 mg vedetöntä lisinopriilia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

5 mg tabletti: vaaleanpunainen, pyöreä, halkaisija 6 mm, päällystämätön, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”L” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”5” jakourteen toisella puolella. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

10 mg tabletti: vaaleankeltainen, pyöreä, halkaisija 6 mm, päällystämätön, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”L” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”10”.

20 mg tabletti: vaaleankeltainen, kapselinmuotoinen, koko 10 x 5 mm, päällystämätön, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”L” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”20”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio

Hypertension hoito.

Sydämen vajaatoiminta

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito.

Akuutti sydäninfarkti

Hemodynaamisesti vakaiden potilaiden lyhytaikainen (6 viikkoa) 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

Lisinopril Orion -tabletteja otetaan suun kautta yksi kerta-annos päivässä. Kuten muutkin kerran vuorokaudessa otettavat lääkkeet, Lisinopril Orion -tabletit tulee ottaa joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä. Ruoka ei vaikuta Lisinopril Orion -tablettien imeytymiseen.

Annos sovitaan yksilöllisesti potilaan ja hänen verenpainevasteensa mukaan (ks. kohta 4.4).

Hypertensio

Lisinopril Orion -valmistetta voidaan käyttää monoterapiana tai yhdistelmänä muihin verenpainelääkeluokkiin kuuluvien valmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Aloituseros

Hypertensiopotilaiden tavanomaiseksi aloituserosannokseksi suositellaan 10 mg. Ensimmäinen annos voi laskea verenpainetta liikaa, jos potilaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on voimakkaasti aktivoitunut (erityisesti potilailla, joilla on renovaskulaarinen hypertensio, suola- ja/tai nestevajaumus, sydämen dekompensointi tai vaikea-asteinen hypertensio). Näille potilaille aloituserosannokseksi suositellaan 2,5–5 mg, ja hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää aloituserosannosta (ks. taulukko 1).

Ylläpitoannos

Tavanomainen tehokas ylläpitoannos on 20 mg yhtenä kerta-annoksena vuorokaudessa. Jos haluttua terapeutista vaikutusta ei saavuteta 2–4 viikon kuluessa tietyllä annoksella, annosta voidaan yleensä suurentaa edelleen. Pitkäkestoisissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa käytetty enimmäisannos oli 80 mg/vrk.

Diureettihoitoa saavat potilaat

Lisinopril Orion -hoidon alussa voi esiintyä oireista hypotensiota varsinkin potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti diureetteja. Tällöin on suositellaan varovaisuutta, sillä tällä potilasryhmällä saattaa olla vähentynyt nestetilavuus ja/tai suolavajaumus. Diureettihoito pitää lopettaa 2–3 päivää ennen Lisinopril Orion -hoidon aloittamista, jos se on mahdollista. Jos verenpainepotilaan diureettihoitoa ei voi keskeyttää, Lisinopril Orion -hoito aloitetaan 5 mg:n annoksella. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava. Lisinopril Orion -annos on jatkossa sovittava verenpainevasteen mukaan. Diureettihoito voidaan aloittaa tarvittaessa uudelleen (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen säätäminen

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, annoksen on perustuttava kreatiniinipuhdistumaan taulukon 1 mukaisesti.

Taulukko 1. Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Alkuannos (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 antotiheys on sovittava verenpainevasteen mukaan.

Annosta voidaan titrata suuremmaksi, kunnes verenpaine pysyy hallinnassa tai enimmäisannokseen 40 mg vuorokaudessa.

Pediatriset (6–16-vuotiaat) hypertensiopotilaat

Suosittelu aloituserosannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa 20 – < 50 kg painaville potilaille ja 5 mg kerran vuorokaudessa ≥ 50 kg painaville potilaille. Annostus on sovittava yksilöllisesti, jolloin 20 – < 50 kg painavien potilaiden enimmäisannos on 20 mg vuorokaudessa ja ≥ 50 kg painavien potilaiden

enimmäisannos on 40 mg vuorokaudessa. Pediatristen potilaiden hoidossa ei ole tutkittu annoksen 0,61 mg/kg (tai 40 mg) ylittäviä annoksia (ks. kohta 5.1).

Jos lapsen munuaisten toiminta on heikentynyt, pienempää aloitusannosta tai pidempää antoväliä on harkittava.

Sydämen vajaatoiminta

Lisinopril Orion -valmisteella voidaan täydentää oireista sydämen vajaatoimintaa sairastavan potilaan jo saamaa diureettihoitoa, tai tarvittaessa digitalis- tai beetasalpaajahoitoa. Lisinopril Orion -hoito voidaan aloittaa annoksella 2,5 mg kerran vuorokaudessa, joka tulee antaa lääkärin seurannassa, jotta lääkkeen alkuvaiheen vaikutus verenpaineeseen voidaan määrittää. Lisinopril Orion -annosta voidaan suurentaa:

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

Annoksen sovittamisen tulisi perustua potilaan yksilölliseen kliiniseen vasteeseen.

Jos potilaalla suuri oireisen hypotension riski, kuten potilailla, joilla on suolavajaus, johon saattaa liittyä hyponatremiaa, hypovolemiaa tai jos potilas on saanut voimakasta diureettihoitoa, nämä tilat on mahdollisuuksien mukaan korjattava ennen Lisinopril Orion -hoidon aloittamista. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on tarkkailtava (ks. kohta 4.4).

Akuutti sydäninfarkti

Potilaalle on annettava tarkoituksenmukaisesti sydäninfarktin suositeltua perushoitoa, kuten trombolyyttejä, asetyylisalisyylihappoa ja beetasalpaajia. Laskimoon tai ihon läpi annettavaa glyseryyliitrintraattia voidaan antaa yhdessä Lisinopril Orion -hoidon kanssa.

Aloitusannos (ensimmäiset 3 päivää infarktin jälkeen)

Lisinopril Orion -hoito voidaan aloittaa 24 tunnin kuluessa oireiden ilmaantumisesta. Hoitoa ei saa aloittaa, jos systolinen verenpaine on alle 100 mmHg. Ensimmäinen Lisinopril Orion -annos on 5 mg suun kautta, minkä jälkeen annetaan 5 mg 24 tunnin kuluttua, 10 mg 48 tunnin kuluttua ja sen jälkeen 10 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaan systolinen verenpaine on matala (120 mmHg tai matalampi) hoitoa aloitettaessa tai kolmena ensimmäisenä infarktin jälkeisenä päivänä, annetaan pienempi 2,5 mg:n annos suun kautta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) Lisinopril Orion -aloitusannos tulee sovittaa potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. taulukko 1).

Ylläpitoannos

Ylläpitoannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaalla esiintyy hypotensiota (systolinen verenpaine \leq 100 mmHg), ylläpitoannos on 5 mg/vrk, joka voidaan tarvittaessa pienentää 2,5 mg:aan väliaikaisesti. Jos hypotensio pitkittyy (systolinen verenpaine < 90 mmHg yli yhden tunnin ajan), Lisinopril Orion -hoito on keskeytettävä.

Hoitoa jatketaan 6 viikkoa, jonka jälkeen potilaan tila arvioidaan uudelleen. Sydämen vajaatoiminnan oireita saaneiden potilaiden Lisinopril Orion -hoitoa tulee jatkaa (ks. kohta 4.2).

Diabeteksen aiheuttamat munuaiskomplikaatiot

Tyypin II diabetes mellitusta ja alkavaa nefropatiaa sairastavien verenpainetautipotilaiden Lisinopril Orion -annos on 10 mg kerran vuorokaudessa ja annos voidaan tarvittaessa suurentaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa, jotta istuen mitattu diastolinen verenpaine saadaan laskemaan alle 90 mmHg.

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) Lisinopril Orion -aloitusannos tulee sovittaa potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. taulukko 1).

Pediatriiset potilaat

Turvallisuudesta ja tehosta > 6-vuotiaille hypertensiivisille lapsipotilaille on vähän tietoa, mutta muista käyttöaiheista ei ole tietoja (ks. kohta 5.1). Lisinopril Orion -valmisteen käyttöä lapsille muihin käyttöaiheisiin kuin hypertensioon ei suositella.

Lisinopril Orion -valmistetta ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille eikä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) sairastaville lapsille (ks. kohta 5.2).

Käyttö iäkkäille potilalle

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu ikään liittyvää muutosta lääkkeen tehossa tai turvallisuusprofiilissa. Jos ikääntymiseen liittyy munuaistoiminnan heikkenemistä, Lisinopril Orion -aloitusannos määritellään taulukossa 1 annettujen ohjeiden mukaan. Annos on sen jälkeen sovittava verenpaineessa todetun vasteen mukaan.

Käyttö munuaissiirtopotilaille

Lisinopril Orion -valmisteen käytöstä munuaissiirännäisen äskettäin saaneille potilaille ei ole kokemusta. Lisinopril Orion -hoitoa ei siksi suositella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjille.
- Aiempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Lisinopril 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).
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Lisinopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteanoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oireinen hypotensio

Oireinen hypotensio on harvinainen potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Hypotensiota esiintyy todennäköisemmin Lisinopril Orion -hoitoa saavilla hypertensiopotilailla, joilla on esim. diureettihoidon, ravinnon suolarajoituksen, dialyysihoidon, ripulin tai oksentelun aiheuttama vähentynyt nestetilavuus tai vaikea-asteinen reniini-riippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista hypotensiota on havaittu sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla riippumatta siitä, onko siihen liittynyt munuaisten vajaatoimintaa. Oireinen hypotensio on todennäköisempi vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät suuria loop-diureettiannoksia ja joilla on hyponatremia tai toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on suurentunut oireisen hypotension riski, hoidon aloituksen ja lääkeannoksen suurentamisen tulee tapahtua tarkassa valvonnassa. Tämä koskee myös potilaita, joilla on iskeeminen sydän- tai aivoverisuonisairaus, jolloin voimakas verenpaineen lasku saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverisuonitapahtuman.

Jos potilaalle kehittyy hypotensio, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle on tarvittaessa annettava laskimoon infuusiona fysiologista keittosuolaliuosta. Ohimenevä hypotensiivinen reaktio ei ole lääkehoidon jatkamisen vasta-aihe, ja lääkkeen antoa voidaan yleensä jatkaa vaikeuksista verenpaineen kohottua nestetilavuuden lisääntymisen jälkeen.

Lisinopril Orion -hoito voi voimistaa joidenkin sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden normaalin tai matalan systeemisen verenpaineen alenemista. Tämä vaikutus on ennakoitavissa eikä yleensä vaadi hoidon keskeyttämistä. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, annoksen pienentäminen tai Lisinopril Orion -hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen.

Akuuttiin sydäninfarktiin liittyvä hypotensio

Lisinopril Orion -hoitoa ei saa aloittaa potilaalle, jolla on akuutti sydäninfarkti ja jonka hemodynaamiikka on vaarassa häiriintyä vakavasti vasodilaattorihoidon jälkeen. Tällaisia ovat potilaat, joiden systolinen verenpaine on ≤ 100 mmHg tai joilla on kardiogeeninen sokki. Annosta tulee pienentää kolmeksi ensimmäiseksi infarktin jälkeiseksi päiväksi, jos systolinen paine on ≤ 120 mmHg. Ylläpitoannos tulee pienentää 5 mg:aan tai tilapäisesti 2,5 mg:aan, jos systolinen verenpaine on ≤ 100 mmHg. Jos hypotensio pitkittyy (systolinen paine < 90 mmHg yli tunnin ajan), Lisinopril Orion -hoito pitää lopettaa.

Aorttaläpän ahtauma ja mitraalistennoosi / hypertrofinen kardiomyopatia

Lisinopril Orion -valmisteen, kuten muidenkin ACE:n estäjien, käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on mitraalistennoosi ja/tai veren ulosvirtausreitti vasemmasta sydänkammioista on ahtautunut, kuten aorttaläpän ahtauman tai hypertrofisen kardiomyopatian yhteydessä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) Lisinopril Orion -aloitusannos tulee sovittaa potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2) ja sen jälkeen potilaan hoitovasteen mukaan. Rutiinomainen kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien seuranta kuuluu näiden potilaiden hoitokäytäntöön.

ACE:n estäjähoidon aloittamiseen liittyvä hypotensio voi heikentää sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden munuaistoimintaa jonkin verran entisestään. Tällaisessa tilanteessa on ilmoitettu esiintyneen myös tavallisesti korjautuvaa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Joillakin ACE:n estäjähoidoa saaneilla potilailla, joilla on ollut molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan jäljellä olevan munuaisen valtimon ahtauma, on havaittu veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksien suurenemista, joka on tavallisesti korjautunut hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on erityisen todennäköistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jos potilaalla on myös munuaisvaltimoperäinen hypertensio, siihen liittyy suurentunut vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski. Näiden potilaiden hoito on aloitettava pienellä annoksella lääkärin tarkassa seurannassa ja heidän annostustaan on titrattava varoen. Koska diureettihoito saattaa edistää edellä mainittujen tilojen ilmaantumista, sen käyttö on lopetettava ja munuaisten toimintaa on seurattava Lisinopril Orion -hoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Joillakin verenpainepotilailla, joilla ei ennestään ole ollut ilmeistä munuaisvaltimosairautta, ovat veren urea- ja kreatiniinipitoisuudet suurentuneet. Tämä on ollut tavallisesti lievää ja ohimenevää ja pitoisuuksien suurentumista on esiintynyt varsinkin, jos Lisinopril Orion -valmistetta on annettu yhdessä diureetin kanssa. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Lisinopril Orion -valmisteen ja/tai diureetin annoksen pienentäminen ja/tai hoidon lopettaminen voi tällöin olla tarpeen.

Lisinopril Orion -hoitoa ei tule aloittaa potilaalle, jolla akuutti sydäninfarkti ja viitteitä munuaisten toimintahäiriöstä, joka ilmenee seerumin kreatiniinipitoisuuden nousuna (yli 177 mikromol/l) ja/tai proteinuriana (yli 500 mg/24 h). Jos Lisinopril Orion -hoidon aikana ilmenee munuaisten toimintahäiriö (seerumin kreatiniinipitoisuus suurenee yli pitoisuuden 265 mikromol/l tai kaksinkertaistuu ennen hoitoa mitattuun pitoisuuteen nähden), hoitavan lääkärin tulee harkita Lisinopril Orion -hoidon lopettamista.

Yliherkkyys/angioedeema

Angiotensiinikonvertaasin estäjiä, Lisinopril Orion mukaan lukien, saaneilla potilailla on raportoitu harvoin kasvojen, raajojen, huulien, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa. Sitä voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Lisinopril Orion -hoito on tällöin lopetettava heti, potilaalle on aloitettava asianmukainen hoito ja potilasta on seurattava huolellisesti, jotta voidaan varmistaa oireiden hävinneen täydellisesti ennen potilaan kotiuttamista. Potilaan tila saattaa vaatia pidempää tarkkailua myös silloin, jos turvotus rajoittuu vain kieleen eikä hengitysvaikeutta esiinny, sillä hoito antihistamiineilla ja kortikosteroideilla ei välttämättä riitä.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään ja kielen turvotusta, voi erittäin harvoin johtaa kuolemaan. Jos turvotusta esiintyy kielessä, äänielimissä tai kurkunpäässä, hengitysteiden tukkeutuminen on todennäköistä, etenkin jos potilaalle on aiemmin tehty hengitysteiden leikkaus. Ensiapu on tällöin aloitettava välittömästi. Tähän voi kuulua adrenaliinin anto ja/tai potilaan hengitysteiden pitäminen avoimena. Potilaan tulee olla lääkärin tarkassa seurannassa, kunnes oireet ovat hävinneet täysin ja pysyvästi.

Angioedeemaa on raportoitu ilmaantuneen angiotensiinikonvertaasiestäjähoitoon aikana mustaihoisille potilaille useammin kuin muille potilasryhmille.

Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa, joka ei ole liittynyt ACE:n estäjähoitoon, 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 yhdistelmävalmisteella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen lisinopriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Lisinopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen 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, joille käytetään suuren verenvirtauksen mahdollistamaa kalvoa (esim. AN 69) ja joita on samanaikaisesti hoidettu ACE:n estäjällä. Näille potilaille tulee harkita muunlaisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeaineryhmään kuuluvan verenpainelääkkeen käyttöä.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL (low-density lipoproteins) -afereesin aikana

Dekstraanisulfaattilla tehtävän LDL (low-density lipoprotein) -afereesin aikana ACE:n estäjää saaneille potilaille on harvoin kehittynyt hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita. Nämä reaktiot vältettiin keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti ennen jokaista afereesia.

Siedätyshoito

ACE:n estäjiä siedätyshoidon aikana (esim. hyönteisten pistoja vastaan) käyttäneillä potilailla on todettu pitkittyneitä anafylaktoidisia reaktioita. Nämä reaktiot vältettiin, kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin tilapäisesti. Reaktiot kuitenkin uusiutuivat, jos lääkettä käytettiin epähuomiossa uudelleen.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjien käyttöön on hyvin harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee voimakasoireiseksi maksanekroosiksi ja (toisinaan) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanisme ei tunneta. Jos Lisinopril Orion -valmistetta saaneelle potilaalle ilmaantuu ikterusta tai maksaentsyymipitoisuus suurenee huomattavasti, Lisinopril Orion -hoito on lopetettava ja potilas on ohjattava asianmukaiseen jatkohoitoon.

Neutropenia/agranulosytoosi

ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombositopeniaa ja anemiaa. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali eikä muita komplisoivia tekijöitä ole, neutropeniaa esiintyy harvoin. Neutropenia ja agranulosytoosi korjaantuvat, kun ACE:n estäjähoito lopetetaan. Lisinopril Orion -valmistetta tulee käyttää erittäin varoen verisuonten kollageenisairautta sairastaville potilaille, jos potilas saa samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa tai jos potilasta hoidetaan allopurinolilla tai prokaiinamidilla tai jos potilaalla on näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, etenkin jos munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Joillekin tällaisille potilaille kehittyi vakava infektio, johon intensiivinen antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos Lisinopril Orion -valmistetta käytetään tällaisten potilaiden hoitoon, veren valkosolumäärää suositellaan seuraamaan säännöllisesti ja potilasta on kehotettava ilmoittamaan infektion oireista.

Rotu

Angiotensiinikonvertaasin estäjät aiheuttavat angioedeemaa useammin mustaihoisille potilaille kuin ei-mustaihoisille potilaille.

Muiden ACE:n estäjien tavoin Lisinopril Orion ei alenna mustaihoisten potilaiden verenpainetta yhtä tehokkaasti kuin ei-mustaihoisten potilaiden verenpainetta. Tämä saattaa johtua siitä, että matalan reniiniaktiivisuuden vallitsevuus on mustaihoisilla verenpainepotilailla muita potilasjoukkoja suurempi.

Yskä

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen yskää. Yskä on luonteeltaan kuivaa ja itsepintaista, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjän aiheuttama yskä on otettava huomioon yskän erotusdiagnoosissa.

Leikkaus/anestesia

Lisinopril Orion saattaa estää suurten leikkausten ja hypotensiota aiheuttavien anestesia-aineiden käytön yhteydessä angiotensiini II:n muodostumista reniinin kompensatorisen vapautumisen seurauksena. Jos hypotensiota esiintyy ja sen katsotaan johtuvan tästä mekanismista, se voidaan korjata nestetilavuutta lisäämällä.

Hyperkalemia

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, diabetes mellitus, hypoaldosteronismi ja/tai potilas käyttää kaliumlisiä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta) tai hepariinia, 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).

Diabetespotilaat

Suun kautta otettavaa diabeteslääkettä tai insuliinia käyttävien diabetespotilaiden verensokeriarvoja on seurattava tarkoin muutaman kuukauden ajan ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Litium

Litiumin ja Lisinopril Orion -valmisteen yhdistelmäkäyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

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.

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 (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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).

Diureetit

Kun Lisinopril Orion -hoitoon lisätään diureetti, verenpainetta alentava vaikutus yleensä tehostuu.

Jos potilas käyttää diureetteja jo ennestään ja etenkin jos diureettihoito on aloitettu äskettäin, verenpaine voi toisinaan laskea liikaa, kun Lisinopril Orion lisätään potilaan hoitoon. Lisinopril Orion -hoitoon liittyvän oireisen hypotension riski voidaan minimoida keskeyttämällä diureettihoito ennen Lisinopril Orion -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.2).

Kaliumlisät, kaliumia säästävät diureetit tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin lisinopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus ja kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktonin, triamterenin tai amiloridin), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden samanaikainen käyttö. 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.

Jos Lisinopril Orion -valmistetta annetaan yhdessä kaliumhukkaa aiheuttavan diureetin kanssa, diureetin aiheuttama hypokalemia saattaa korjaantua.

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

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön aikana on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuutta. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa saattaa suurentaa litiumtoksisuuden riskiä ja pahentaa jo ennestään lisääntyneitä litiumtoksisuutta. Lisinopril Orion -valmisteen käyttöä yhdessä litiumin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmä osoittautuu välttämättömäksi, potilaan seerumin litiumpitoisuuksia on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), asetyylisalisyylihappo ≥ 3 g/vrk mukaan lukien

NSAID-lääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon tulehdusta estävinä annoksina, COX-2-estäjien ja epäselektiivisten NSAID-lääkkeiden) samanaikainen käyttö saattaa heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeiden ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, myös mahdollisen akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä, etenkin jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Nämä vaikutukset ovat yleensä korjaantuvia. Tätä yhdistelmää on käytettävä varoen, etenkin iäkkäille. Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja säännöllisesti myöhemminkin.

Kulta

Nitrovalmisteiden aiheuttaman kaltaisia reaktioita (vasodilataation oireita, kuten punastumista, pahoinvointia, heitehuimausta ja hypotensiota, jotka voivat olla hyvin vaikea-asteisia) on raportoitu injektioina annetun kullan (esim. natriumaurotiomalaatin) jälkeen yleisemmin ACE:n estäjiä saavilla potilailla.

Muut verenpainelääkkeet

Muiden verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä Lisinopril Orion -valmisteen verenpainetta alentavaa vaikutusta. Käyttö yhdessä glyseryyliitrinitraatin ja muiden nitraattien tai vasodilataattorien kanssa saattaa alentaa verenpainetta entisestään.

Trisykliset masennuslääkkeet / psykoosilääkkeet / anestesia-aineet

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

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Epidemiologiset tutkimukset ovat viitanneet siihen, että ACE:n estäjien samanaikainen käyttö diabeteslääkkeiden (insuliinien, oraalisten diabeteslääkkeiden) kanssa saattaa voimistaa verensokeripitoisuutta alentavaa vaikutusta ja siten johtaa hypoglykemian riskiin. Tämä yhteisvaikutus oli todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit, beetasalpaajat, nitraatit

Lisinopril Orion -valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon (kardiologiset annokset), trombolyyttien, beetasalpaajien ja/tai nitraattien kanssa.

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia 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).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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. 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 luutumisen 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, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Lisinopril Orion -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Lisinopril Orion -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 hoidosta voi aiheutua ajoittain huimausta ja väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu sekä Lisinopril Orion- että muun ACE:n estäjähoidon yhteydessä seuraavin esiintyvyyksin: 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).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			hemoglobiiniarvon lasku, hematokriitin lasku	luuydinlama, anemia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi (ks. kohta 4.4), hemolyyttinen anemia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaus	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				hypoglykemia	
Hermosto ja psyykkiset häiriöt	heitehuimaus, päänsärky	mielialan muutokset, parestesiat, kiertoahuimaus (vertigo), makuaistin häiriöt, unihäiriöt	henkinen sekavuustila, hajuaistin häiriöt		masennusoireet, pyörtyminen
Sydän ja verisuonisto	ortostaattiset vaikutukset (hypotensio mukaan lukien)	sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahuma, mahdollisesti voimakkaan hypotension seurauksena erittäin riskialttiilla potilailla (ks. kohta 4.4), sydämentykytys, takykardia, Raynaud'n oireyhtymä			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä	riniitti		bronkospasmi, sinuiitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia	
Ruoansulatuselimistö	ripuli, oksentelu	pahoinvointi, vatsakipu ja ruoansulatushäiriöt	suun kuivuminen	haimatulehdus, suoliston angioedeema, hepatosellulaarinen tai kolestaattinen hepatiitti, ikterus ja maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, kutina	urtikaria, alopesia, psoriaasi, yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulten, kielen,	hikoilu, pemfigus, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, ihon pseudolymfooma	

			äänielimen ja/tai kurkunpään angioneuroottinen edeema (ks. kohta 4.4)		
Munuaiset ja virtsatiet	munuaisten toimintahäiriö		uremia, akuutti munuaisten vajaatoiminta	oliguria/anuria	
Umpieritys			antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)		
Sukupuolimet ja rinnat		impotenssi	gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsytys, voimattomuus			
Tutkimukset		veren ureapitoisuuden suureneminen, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen, maksaentsyymipitoisuuden suureneminen, hyperkalemia	seerumin bilirubiinipitoisuuden suureneminen, hyponatremia		

Lisäksi on raportoitu oireisto, johon voi kuulua yksi tai useita seuraavista oireista: kuume, vaskuliitti, myalgia, nivelsärky/niveltulehdus, tumavasta-ainepositiivisuus, kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi, ihottuma, valoyliherkkyyttä tai muita ihoreaktioita.

Kliinisistä tutkimuksista saadut turvallisuustiedot viittaavat siihen, että pediatriset verenpainepotilaat sietävät lisinopriilia yleensä hyvin ja että turvallisuusprofiili on tässä ikäryhmässä verrannollinen aikuisten turvallisuusprofiiliin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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 vain vähän tietoa. ACE:n estäjien yliannostukseen saattaa liittyä oireina hypotensiota, verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja munuaisten toimintahäiriöitä, hyperventilaatiota, takykardiaa, sydämentykytystä, bradykardiaa, heitehuimausta, ahdistuneisuutta ja yskää.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan normaalia keittosuolaliuosta infuusiona laskimoon. Jos hypotensiota esiintyy, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusiota ja/tai katekoliamiinien antoa laskimoon voidaan myös harkita, jos näitä on saatavilla. Mikäli lääkkeen ottamisesta on lyhyt aika, voidaan harkita Lisinopril Orion-valmisteen poistamista elimistöstä (esim. oksennuttamalla, mahahuuhtelulla, absorbenttia tai natriumsulfaattia antamalla). Lisinopril Orion –valmistetta voidaan poistaa yleisestä verenkierrosta hemodialyysin avulla (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistimen käyttöön aiheellista hoitoon vastaamattoman bradykardian yhteydessä. Vitaalitoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiinipitoisuuksia tulee seurata tiheästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, ACE:n estäjät, ATC-koodi: C09AA03.

Lisinopriili on peptidyylidipeptidaasin estäjä. Se estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), joka katalysoi angiotensiini I:n konversiota vasokonstriktoripeptidiksi, angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II stimuloi myös lisämunuaiskuoren aldosteronieritystä. ACE:n esto saa aikaan angiotensiini II:n pitoisuuden laskun, mikä johtaa vasopressoriaktiivisuuden ja aldosteronierityksen vähenemiseen. Jälkimmäisen väheneminen saattaa aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamisen.

Koska lisinopriilin verenpainetta alentavan mekanismin uskotaan olevan pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän suppressio, lisinopriili alentaa verenpainetta myös potilailla, joilla on kohonnut verenpaine ja matala reniinipitoisuus. ACE on identtinen bradykiniiniä hajottavan entsyymin, kininaasi II:n, kanssa. On vielä selvittämättä, onko tehokkaan vasodilatoivan peptidin, bradykiniinin, kohonneella pitoisuudella merkitystä lisinopriilin terapeuttisten vaikutusten suhteen.

Lisinopriilin vaikutusta 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 sairaalahoidon (kaikki syyt) yhdistetyn päätetapahtuman riskiä 12 % ($p = 0,002$) ja kuoleman (kaikki syyt) ja kardiovaskulaarisista syistä aiheutuneen sairaalahoidon riskiä 8 % ($p = 0,036$) enemmän kuin pieni annos. Mistä tahansa syystä aiheutuneen kuoleman riskissä (8 %, $p = 0,128$) ja kardiovaskulaarisista syistä aiheutuneen kuoleman riskissä (10 %, $p = 0,073$) todettiin pienenemistä. Sydämen vajaatoiminnan vuoksi tarvittujen sairaalahoidojen määrä oli post-hoc-analysissä 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 hättätapahtumien tyyppi ja määrä olivat yleisesti ottaen samat suurta ja pientä lisinopriiliannosta käyttäneillä. ACE:n estoon odotetusti liittyvät tapahtumat, kuten hypotensio ja munuaistoiminnan muutokset, olivat hallittavissa ja johtivat harvoin hoidon keskeyttämiseen. Yskää esiintyi suurta lisinopriiliannosta käyttäneillä potilailla harvemmin kuin pientä annosta käyttäneillä.

GISSI-3-tutkimuksessa, jossa käytettiin 2x2-kerroinmallia, verrattiin lisinopriilin ja glyseryyliitrinitraatin antoa yksinään tai yhdistelmänä 6 viikon ajan verrokkiryhmään. Tutkimukseen osallistui 19 394 potilasta, joille annettiin hoitoa 24 tunnin kuluessa akuutista sydäninfarktista. Lisinopriilin käyttö vähensi kuolleisuusriskiä tilastollisesti merkitsevästi, 11 % verrattuna verrokkiryhmään (2p = 0,03). Glyseryyliitrinitraatti ei vähentänyt riskiä merkitsevästi, mutta lisinopriilin ja glyseryyliitrinitraatin yhdistelmä vähensi kuolleisuusriskiä merkitsevästi, 17 % verrattuna verrokkiryhmään (2p = 0,02). Tutkimuksen alaryhmät koostuivat yli 70-vuotiaista iäkkäistä potilaista ja naispuolisista potilaista, jotka oli ennestään määritelty korkean kuolleisuuden riskiryhmään kuuluviksi. Myös heidän havaittiin hyötynneen huomattavasti yhdistettyjen päätetapahtumien (kuolleisuuden ja sydämen toiminnan) osalta. Kaikkien potilaiden sekä korkeaan riskiryhmään kuuluvien potilaiden yhdistetty päätetapahtuma 6 kuukauden hoidon jälkeen osoitti lisinopriilia tai lisinopriilia ja glyseryyliitrinitraattia 6 viikon ajan saaneiden potilaiden hyötynneen hoidosta huomattavasti, mikä viittaa lisinopriilin estovaikutukseen. Lisinopriilihoitoon liittyi, kuten vasodilataattorihoidon suhteen voidaan odottaa, hypotension ja munuaisten toimintahäiriöiden ilmaantuvuuden lisääntymistä, mutta nämä eivät liittyneet kuolleisuuden suhteelliseen lisääntymiseen.

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin lisinopriilia kalsiuminsalpaajaan 335 hypertensiivisellä tyypin II diabetes mellitusta sairastavalla potilaalla, joilla oli mikroalbuminuriaksi luokiteltu alkava nefropatia. Kun lisinopriilia annettiin 10 mg:sta 20 mg:aan kerran vuorokaudessa 12 kuukauden ajan, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 13/10 mmHg ja virtsaan erittyvän albumiinin määrä väheni 40 %. Kalsiuminsalpaajat alensivat verenpainetta yhtä paljon kuin lisinopriili, mutta lisinopriili vähensi virtsaan erittyvän albumiinin määrää huomattavasti enemmän verrattuna kalsiuminsalpaajaan. Tämä osoittaa, että lisinopriilin ACE:tä estävä vaikutus vähentää mikroalbuminuriaa suoralla munuaiskudokseen vaikuttavalla mekanismilla verenpainetta alentavan vaikutuksen lisäksi.

Lisinopriilihoito ei vaikuta glykeemiseen tasapainoon, koska se ei vaikuta merkityksellisesti glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA_{1c}) pitoisuuksiin.

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 ja/tai kardiovaskulaarisiiin 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 tyypin 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.

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa 115 iältään 6–16-vuotiasta pediatriasta hypertensiopotilasta sai lisinopriiliannoksen 0,625 mg, 2,5 mg tai 20 mg kerran päivässä, jos he painoivat alle 50 kg, ja lisinopriiliannoksen 1,25 mg, 5 mg tai 40 mg kerran päivässä, jos he painoivat vähintään 50 kg. Kerran päivässä annettu lisinopriili alensi toisen hoitoviikon päättyessä alinta verenpainetta annosriippuvasti, ja yhdenmukainen verenpainetta alentava teho osoitettiin annosta 1,25 mg suuremmilla annoksilla.

Tämä vaikutus varmistettiin hoidon lopettamisjaksolla, jossa lumelääkehoitoon satunnaistettujen potilaiden diastolinen verenpaine nousi noin 9 mmHg verrattuna potilaisiin, jotka satunnaistettiin jatkamaan hoitoa keskiuurilla ja suurilla lisinopriiliannoksilla. Lisinopriilin annosriippuvainen verenpainetta alentava vaikutus oli yhdenmukainen useissa demografisissa alaryhmissä, joita olivat ikä, Tanner-vaihe, sukupuoli ja rotu.

5.2 Farmakokinetiikka

Lisinopriili on oraalisesti aktiivinen sulfhydryyliä sisältämätön ACE:n estäjä.

Imeytyminen

Huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan lisinopriilin oraalisen annon jälkeen noin 7 tunnissa, mutta akuutin sydäninfarktin saaneilla potilailla on havaittu pieni viive ennen kuin seerumin huippupitoisuus saavutetaan. Virtsasta mitatun määrän perusteella lisinopriilista imeytyy keskimäärin noin 25 %, ja potilaiden välinen vaihtelu on 6–60 % kaikilla tutkituilla annoksilla (5–80 mg). Sydämen vajaatoimintapotilaiden absoluuttinen hyötyosuus on pienentynyt noin 16 %:iin. Ruoka ei vaikuta lisinopriilin imeytymiseen.

Jakautuminen

Lisinopriili ei ilmeisesti sitoudu seerumin proteiineihin verenkierrossa olevaa angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE) lukuun ottamatta. Rotilla tehtyjen tutkimusten perusteella lisinopriili läpäisee veri-aivoesteen huonosti.

Eliminaatio

Lisinopriili ei metaboloitu ja erittyy yksinomaan muuttumattomana aineena virtsaan. Toistuvassa annossa lisinopriilin kumulaation tehokas puoliintumisaika on 12,6 tuntia. Lisinopriilin puhdistuma on terveillä henkilöillä noin 50 ml/min. Seerumin pitoisuuden pieneneminen osoittaa pitkittyneen terminaalivaiheen, joka ei vaikuta lääkkeen kumuloitumiseen. Tämä terminaalivaihe edustaa luultavasti saturoituvaa sitoutumista ACE:iin eikä ole suhteessa annokseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan toiminnan heikkeneminen johtaa kirroosipotilailla lisinopriilin vähentyneeseen imeytymiseen (virtsasta todetun määrän perusteella noin 30 %), mutta pienentyneen puhdistuman vuoksi altistus suurenee (noin 50 %) verrattuna terveisiin henkilöihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Heikentynyt munuaisten toiminta vähentää munuaisten kautta erittyvän lisinopriilin eliminaatiota, mutta tämä väheneminen tulee kliinisesti merkitykselliseksi vasta, kun glomerulusfiltraationopeus on alle 30 ml/min. Lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min) AUC suureni keskimäärin vain 13 %, kun vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 5–30 ml/min) keskimääräisen AUC:n havaittiin suurentuneen 4,5-kertaisesti.

Lisinopriili voidaan poistaa elimistöstä dialyysillä. 4 tuntia kestävästä hemodialyysin aikana plasman lisinopriilipitoisuus pienenee keskimäärin 60 %, jolloin dialyysipuhdistuma on 40–55 ml/min.

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintapotilaiden altistus lisinopriilille on suurempi verrattuna terveisiin henkilöihin (AUC suurenee keskimäärin 125 %), mutta virtsasta todettujen määrien perusteella lisinopriilin imeytyminen on sydämen vajaatoimintapotilailla heikentynyt (noin 16 %) verrattuna terveisiin henkilöihin.

Pediatriiset potilaat

Lisinopriilin farmakokineettistä profiilia tutkittiin 29:llä 6–16-vuotiaalla pediatriisella verenpainepotilaalla, joiden GFR oli yli 30 ml/min/1,73m². Annosten 0,1–0,2 mg/kg jälkeen vakaan tilan lisinopriilipitoisuudet plasmassa saavutettiin 6 tunnissa, ja annoksesta oli virtsasta todettujen määrien perusteella imeytynyt noin 28 %. Nämä arvot ovat samankaltaiset kuin aikuisista aiemmin saadut arvot.

Lasten AUC- ja C_{max}-arvot olivat tässä tutkimuksessa yhdenmukaiset aikuisilla todettuihin arvoihin nähden.

Vanhukset

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Angiotensiinikonvertaasin estäjien on todettu luokkavaikutuksena vaikuttavan haitallisesti sikiön myöhäisvaiheen kehitykseen aiheuttaen sikiökuolleisuutta ja synnyttäisiä vaikutuksia etenkin kalloon. Sikiötoksisuutta, kasvun hidastumista kohdussa ja valtimotiehyen jäämistä avoimeksi on myös raportoitu. Näiden epämuodostumien kehittymisen ajatellaan johtuvan osittain suorasta ACE:n estosta sikiön reniini-angiotensiinijärjestelmässä ja osittain iskemiasta, joka johtuu äidin hypotensiosta. Tällöin verenvirtaus istukassa vähenee ja hapen/ravintoaineiden kulkeutuminen sikiöön heikkenee.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön

Maissitärkkelys

Mannitoli (E421)

Tärkkelys, esigelatinoitu

Magnesiumstearaatti

Punainen rautaoksidi (vain 5 mg tabletit)

Keltainen rautaoksidi (vain 10 mg ja 20 mg tabletit)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVdC-Alumiinifolioläpipainopakkaukset, joissa 28, 30, 50, 56, 98 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 30878
10 mg: 30879
20 mg: 30880

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.5.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.12.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.5.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lisinopril Orion 5 mg tabletter
Lisinopril Orion 10 mg tabletter
Lisinopril Orion 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 5 mg vattenfri lisinopril.
En tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 10 mg vattenfri lisinopril.
En tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 20 mg vattenfri lisinopril.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

5 mg tablett: rosa, rund, diameter på 6 mm, odramerad, bikonvex tablett med ”L” på ena sidan och ”5” på den motsatta sidan på ena sidan av brytskåran. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg tablett: ljusgul, rund, diameter på 6 mm, odramerad, bikonvex tablett med ”L” på ena sidan och ”10” på den motsatta sidan.

20 mg tablett: ljusgul, kapselformad, storlek 10 x 5 mm, odramerad, bikonvex tablett med ”L” på ena sidan och ”20” på den motsatta sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Behandling av hypertoni.

Hjärtsvikt

Behandling av symptomatisk hjärtsvikt.

Akut hjärtinfarkt

Korttidsbehandling (6 veckor) för hemodynamiskt stabila patienter inom 24 timmar efter en akut hjärtinfarkt.

Njurkomplikationer av diabetes mellitus

Behandling av njursjukdom hos hypertoni-patienter med typ II diabetes mellitus och begynnande nefropati (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Lisinopril Orion administreras oralt en gång dagligen. I likhet med övriga läkemedel som tas en gång dagligen, ska Lisinopril Orion tas ungefär vid samma tidpunkt varje dag. Absorptionen av Lisinopril Orion påverkas inte av föda.

Dosen ska anpassas individuellt enligt patientprofilen och blodtryckssvar (se avsnitt 4.4).

Hypertoni

Lisinopril Orion kan användas som monoterapi eller i kombination med andra typer av blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Startdos

För patienter med hypertoni är vanlig rekommenderad startdos 10 mg. Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (framförallt vid renovaskulär hypertoni, salt- och/eller vätskebrist, hjärtinkompensation eller svår hypertoni) kan få ett kraftigt blodtrycksfall efter den första dosen. För dessa patienter rekommenderas en startdos på 2,5–5 mg och behandlingen ska inledas under medicinsk övervakning. En lägre startdos rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion (se tabell 1).

Underhållsdos

Vanlig effektiv underhållsdos är 20 mg en gång dagligen. Dosen kan vanligtvis höjas ytterligare om eftersträvd terapeutisk effekt inte uppnås inom 2–4 veckor med en viss dos. Högsta dos i kontrollerade kliniska långtidsstudier har varit 80 mg per dygn.

Diuretikabehandlade patienter

Symptombivande hypotoni kan förekomma i början av behandlingen med Lisinopril Orion, speciellt för patienter som samtidigt behandlas med diuretika. Försiktighet rekommenderas eftersom denna patientgrupp kan ha nedsatt vätskevolym och/eller saltbrist. Om möjligt ska diuretikabehandlingen utsättas 2–3 dagar innan behandlingen med Lisinopril Orion inleds. Hos hypertoni-patienter där diuretikabehandlingen inte kan avbrytas, ska behandlingen med Lisinopril Orion inledas med en dos på 5 mg. Njurfunktionen och serumkalium ska kontrolleras. Den efterföljande doseringen av Lisinopril Orion ska anpassas efter blodtryckssvaret. Vid behov kan diuretikabehandlingen återupptas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Justering av dosen för patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion, ska dosen basera sig på kreatininclearance i enlighet med tabell 1.

Tabell 1. Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Startdos (mg/dygn)
Under 10 ml/min (inklusive dialyspatienter)	2,5 mg*
10–30 ml/min	2,5–5 mg
31–80 ml/min	5–10 mg

*Dosen och/eller administreringsfrekvensen anpassas enligt blodtryckssvaret.

Dosen kan titreras uppåt tills kontroll av blodtrycket uppnås eller till en dygnsdos på maximalt 40 mg.

Pediatrika (6–16 år gamla) hypertoni-patienter

Rekommenderad startdos är 2,5 mg en gång dagligen till patienter som väger mellan 20 och < 50 kg och 5 mg en gång dagligen till patienter \geq 50 kg. Dosen ska anpassas individuellt till maximalt 20 mg dagligen till patienter som väger mellan 20 och < 50 kg och 40 mg till patienter \geq 50 kg. Doser över 0,61 mg/kg (eller över 40 mg) har inte studerats hos pediatrika patienter (se avsnitt 5.1).

Hos barn med nedsatt njurfunktion ska en lägre startdos eller ett längre doseringsintervall övervägas.

Hjärtsvikt

Vid behandling av symptomatisk hjärtsvikt kan Lisinopril Orion tilläggas till befintlig diuretikabehandling och, vid behov, till behandling med digitalis eller betablockerare. Startdosen för Lisinopril Orion är

2,5 mg en gång dagligen och ska ges under medicinsk tillsyn för att kontrollera den initiala effekten på blodtrycket. Dosen av Lisinopril Orion kan ökas:

- med högst 10 mg per gång
- med minst 2 veckors intervall
- till den högsta dosen patienten tolererar upp till en maximal dos på 35 mg en gång dagligen.

Dosjusteringar ska baseras på den enskilda patientens kliniska svar. Patienter med hög risk för symtomatisk hypotoni, som till exempel patienter med saltbrist möjligen förknippat med hyponatremi, hypovolemi eller om patienten behandlats med kraftig diuretikabehandling, ska dessa tillstånd korrigeras om möjligt innan behandlingen med Lisinopril Orion påbörjas. Njurfunktionen och serumkaliumkoncentrationen ska kontrolleras (se avsnitt 4.4).

Akut hjärtinfarkt

Patienter ska ges lämplig standardbehandling som trombolytika, acetylsalicylsyra och betablockerare. Intravenöst eller transdermalt glyceryltrinitrat kan användas tillsammans med Lisinopril Orion.

Startdos (första 3 dagarna efter infarkt)

Behandling med Lisinopril Orion kan påbörjas inom 24 timmar efter symptomdebut. Behandling ska inte påbörjas vid ett systoliskt blodtryck lägre än 100 mmHg. Startdosen för Lisinopril Orion är 5 mg oralt, följt av ytterligare 5 mg efter 24 timmar, 10 mg efter 48 timmar och därefter 10 mg en gång dagligen. Patienter som har ett lågt systoliskt blodtryck (120 mmHg eller lägre) när behandling påbörjas eller under de tre första dagarna efter infarkt, ska ges en lägre dos på 2,5 mg oralt (se avsnitt 4.4).

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) ska startdosen av Lisinopril Orion justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se tabell 1).

Underhållsdos

Underhållsdosen är 10 mg en gång dagligen. Om hypotoni uppträder (systoliskt blodtryck \leq 100 mmHg) är daglig underhållsdos 5 mg, som tillfälligt kan reduceras till 2,5 mg dagligen vid behov. Om hypotonin förlängs (systoliskt blodtryck < 90 mmHg i mer än 1 timme) ska behandlingen med Lisinopril Orion avbrytas.

Behandling ska fortsätta i 6 veckor och därefter ska patientens tillstånd åter utvärderas. Patienter som utvecklar symptom på hjärtsvikt ska fortsätta behandlingen med Lisinopril Orion (se avsnitt 4.2).

Njurkomplikationer av diabetes mellitus

Till hypertoni-patienter med diabetes mellitus typ 2 och begynnande nefropati är dosen av Lisinopril Orion 10 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 20 mg en gång dagligen för att uppnå ett diastoliskt blodtryck i sittande ställning som är lägre än 90 mmHg.

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) ska startdosen av Lisinopril Orion justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se tabell 1).

Pediatrik population

Det finns begränsad information rörande säkerhet och effekt vid behandling av hypertoni hos barn över 6 år, men inga data vid andra indikationer (se avsnitt 5.1). Lisinopril Orion rekommenderas inte till barn för andra indikationer än hypertoni.

Lisinopril Orion rekommenderas inte till barn under 6 år, eller till barn med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 5.2).

Användning hos äldre patienter

Kliniska studier har inte visat någon åldersrelaterad förändring i läkemedlets effekt eller säkerhetsprofil. När hög ålder är förknippad med försämrad njurfunktion ska riktlinjerna i tabell 1 användas för att bestämma startdosen av Lisinopril Orion. Därefter justeras dosen efter blodtryckssvaret.

Användning hos patienter som genomgått njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av behandling med Lisinopril Orion hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Behandling med Lisinopril Orion rekommenderas därför inte.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra hämmare av angiotensinkonvertasenzym (ACE-hämmare).
- Angioödem i anamnesen, förknippad med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Lisinopril Orion och preparat som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig behandling med kombinationspreparat bestående av sakubitril och valsartan. Behandling med lisinopril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av kombinationspreparat bestående av sakubitril och valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Symptomatisk hypotoni

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertonipatienter. Hos hypertonipatienter som behandlas med Lisinopril Orion uppträder hypotoni mer sannolikt om patienten är uttorkad, till exempel på grund av diuretikabehandling, saltrestriktion, dialys, diarré eller kräkningar eller om patienten har svår reninberoende hypertoni (se avsnitt 4.5 och 4.8). Symptomatisk hypotoni har också observerats hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion. Detta ses framförallt hos patienter med svår hjärtsvikt, som använder höga doser av loop-diuretika och som har hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med en ökad risk för symptomatisk hypotoni ska behandling inledas och eventuella dosökningar ske under noggrann övervakning. Liknande åtgärder gäller också för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftfullt blodtrycksfall kan leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Om hypotoni uppstår ska patienten placeras i rygggläge och vid behov behandlas med intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning. Ett övergående hypotensivt svar utesluter inte fortsatt dosering av lisinopril, vilket vanligtvis kan ske utan svårigheter när väl blodtrycket har stigit efter att blodvolymen ökat.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt, som har ett normalt eller lågt blodtryck, kan ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket uppstå vid behandling med Lisinopril Orion. Denna effekt är förutsedd och är vanligtvis inte en orsak till att avbryta behandlingen. Om hypotonin blir symptomgivande kan dosreducering eller avbrytning av Lisinopril Orion vara nödvändigt.

Hypotoni vid akut hjärtinfarkt

Behandling med Lisinopril Orion får inte inledas till patienter med akut hjärtinfarkt, vilka löper risk för ytterligare allvarlig hemodynamisk försämring efter behandling med vasodilaterare. Det gäller patienter med ett systoliskt blodtryck på 100 mmHg eller lägre och patienter som drabbats av kardiogen chock. Under de tre första dyggen efter infarkten ska dosen minskas, om det systoliska blodtrycket är $\leq 120 \text{ mmHg}$. Underhållsdosen ska minskas till 5 mg, eller tillfälligt till 2,5 mg, om det systoliska

blodtrycket är ≤ 100 mmHg. Om hypotonin består (systoliskt blodtryck < 90 mmHg i mer än 1 timme) ska behandling med Lisinopril Orion sättas ut.

Aorta- och mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati

I likhet med andra ACE-hämmare ska Lisinopril Orion ges med försiktighet till patienter med mitralisklaffstenos och/eller obstruktion av utflödet från den vänstra ventrikeln, såsom aortastenosen eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) ska startdosen av Lisinopril Orion justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se tabell 1 i avsnitt 4.2), och därefter utifrån patientens terapivar. Rutinkontroll av kalium och kreatinin utgör del av normal medicinsk praxis för dessa patienter.

Hypotonin som följer på insättande av behandling med ACE-hämmare kan hos patienter med hjärtsvikt leda till ytterligare försämring av njurfunktionen. Akut njursvikt, vanligen reversibel, har rapporterats vid sådana tillfällen.

Förhöjda värden av blodurea och serumkreatinin, vanligen reversibla vid utsättande av behandlingen, har observerats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare och som har haft bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos vid en kvarvarande njure. Detta är särskilt troligt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid samtidig renovaskulär hypertoni finns det en ökad risk för svår hypotoni och nedsatt njurfunktion. För dessa patienter ska behandlingen inledas med låga doser och försiktig dositering under noggrann medicinsk kontroll. Då behandling med diuretika kan vara en bidragande faktor till ovanstående tillstånd ska dessa utsättas och njurfunktionen kontrolleras under de första behandlingsveckorna med Lisinopril Orion.

Vissa hypertonipatienter utan tidigare manifest renovaskulär sjukdom har fått förhöjda koncentrationer av blodurea och serumkreatinin, speciellt när Lisinopril Orion har getts i kombination med diuretika. Koncentrationshöjningarna är vanligtvis lindriga och övergående och uppträder mer sannolikt hos patienter med redan förekommande nedsatt njurfunktion. Dosreduktion och/eller utsättning av diuretika och/eller Lisinopril Orion kan vara nödvändigt.

Vid akut hjärtinfarkt ska behandling med Lisinopril Orion inte initieras till patienter med bevis på njurdysfunktion, som manifesterar sig som ökad serumkreatinin överskridande 177 mikromol/l och/eller proteinuri överskridande 500 mg/24 timmar. Om njurdysfunktion utvecklas under behandling med Lisinopril Orion (koncentration av serumkreatinin överskrider 265 mikromol/l eller en fördubbling av värdet jämfört med före behandling) ska läkaren överväga utsättning av Lisinopril Orion.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, epiglottis och/eller larynx har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive Lisinopril Orion. Detta kan uppträda när som helst under behandlingen. Vid sådana fall ska behandling med Lisinopril Orion genast avbrytas och lämplig behandling och övervakning inledas för att säkerställa att symtomen fullständigt försvunnit innan patienten skrivs ut. Även i de fall där endast tungan svullnar och andningssvårigheter inte föreligger, kan det vara nödvändigt med förlängd observation av patienten, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräckligt.

I mycket sällsynta fall har angioödem med svullnad av larynx och tunga lett till döden. Patienter med svullen tunga, epiglottis eller larynx får sannolikt luftvägsobstruktion, speciellt de som genomgått luftvägskirurgi. I sådana fall ska första hjälp påbörjas omedelbart. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller att hålla patientens luftvägar öppna. Patienten ska stå under noggrann medicinsk kontroll tills symtomen försvunnit fullständigt och permanent.

Under behandling med ACE-hämmare har angioödem rapporterats förekomma i högre utsträckning hos mörkhyade patienter än hos andra patientgrupper.

Patienter som tidigare haft angioödem, utan koppling till behandling med ACE-hämmare, kan löpa ökad risk för angioödem vid behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och kombinationspreparat bestående av sakubitril och valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med kombinationspreparat bestående av sakubitril och valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av lisinopril. Behandling med lisinopril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iakttas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktoida reaktioner vid hemodialys

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos dialyspatienter vid användning av högpermeabla dialysmembran (t.ex. AN 69) och samtidig behandling med ACE-hämmare. Till dessa patienter ska man överväga att använda en annan typ av dialysmembran eller ett blodtryckssänkande medel från en annan läkemedelsklass.

Anafylaktoida reaktioner vid LDL (low-density lipoproteins)-aferes

I sällsynta fall har patienter som behandlas med ACE-hämmare och samtidigt genomgår LDL-aferes med dextransulfat upplevt livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom temporärt utsättande av ACE-hämmaren innan varje aferes.

Hyposensibilisering

Patienter som behandlats med ACE-hämmare vid hyposensibilisering (t.ex. mot insektsbett) har fått förlängda anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom att temporärt utsätta behandling med ACE-hämmare. Dock återkommer reaktionerna vid oavsiktligt återinsättande av läkemedlet.

Nedsatt leverfunktion

I mycket sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som startar med kolestatisk ikterus och utvecklas till svår symptomatisk levernekros och (i vissa fall) dödsfall. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som använder Lisinopril Orion och som utvecklar ikterus eller vars leverenzymhalter kraftigt förhöjs ska avbryta behandlingen med Lisinopril Orion och erhålla lämplig medicinsk uppföljning.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion utan andra komplicerande faktorer uppträder sällan neutropeni. Neutropeni och agranulocytos är reversibla vid utsättande av ACE-hämmaren. Lisinopril Orion ska ges med mycket stor försiktighet till patienter med kollagen kärlsjukdom då patienten får samtidig immunsuppressiv terapi, eller om patienten behandlas med allopurinol eller prokainamid eller om patienten har en kombination av dessa komplicerande faktorer, speciellt om nedsatt njurfunktion redan föreligger. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, som i några få fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om Lisinopril Orion används till sådana patienter, ska halten av vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

Ras

ACE-hämmare orsakar i högre utsträckning angioödem hos mörkhyade patienter än hos icke-mörkhyade.

I likhet med övriga ACE-hämmare kan Lisinopril Orion vara mindre effektiv på att sänka blodtrycket hos mörkhyade än hos icke-mörkhyade patienter, troligtvis på grund av högre prevalens av låg reninstatus hos den mörkhyade hypertoni-populationen.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karakteristiskt för hostan är att den är ickeproduktiv, ihållande och upphör vid utsättande av behandlingen. Hosta till följd av behandling med ACE-hämmare ska beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Lisinopril Orion kan hämma bildningen av angiotensin II sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning hos patienter som genomgår större kirurgiskt ingrepp eller får anestesi med läkemedel som ger blodtryckssänkning. Om hypotoni inträffar och anses bero på denna mekanism, kan den korrigeras genom ökning av blodvolymen.

Hyperkalemi

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar utsöndringen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion, diabetes mellitus, hypoaldosteronism och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol (kombinationspreparat bestående av trimetoprim och sulfametoxazol) eller heparin, och speciellt om patienten använder aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktionen ska kontrolleras (se avsnitt 4.5).

Patienter med diabetes

Glukosnivån ska följas noggrant under några månaders tid efter behandlingsstart med en ACE-hämmare hos diabetespatienter som behandlas med oralt antidiabetika eller insulin (se avsnitt 4.5).

Litium

Kombination av litium och Lisinopril Orion rekommenderas i allmänhet inte (se avsnitt 4.5).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under intensiv och noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare ska inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart och vid behov ska en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Kliniska studier har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Diuretika

När diuretika läggs till behandlingen med Lisinopril Orion är den antihypertensiva effekten vanligen additiv.

Patienter som redan använder diuretika, kan ibland uppleva ett överdrivet blodtrycksfall då Lisinopril Orion läggs till, särskilt i de fall där diuretikabehandlingen nyligen inletts. Risken för symtomatisk hypotoni kan minimeras genom att göra ett uppehåll i diuretikabehandlingen innan behandling med Lisinopril Orion påbörjas (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.2).

Kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika och kaliuminnehållande saltsubstitut

Trots att serumkalium oftast hålls inom normala gränser, kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med lisinopril. Riskfaktorer för utveckling av hyperkalemi inkluderar nedsatt njurfunktion, diabetes mellitus och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet ska även iaktas när lisinopril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (kombinationspreparat bestående av trimetoprim och sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretika liksom amilorid. Kombinationen av lisinopril med ovannämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad ska de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

Om Lisinopril Orion ges med diuretika som ökar kaliumutsöndringen kan diuretikainducerad hypokalemi förbättras.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Litium

Reversibla öningar av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika med ACE-hämmare kan öka risken för litiumtoxicitet och förstärka den redan ökade litiumtoxiciteten. Användning av Lisinopril Orion tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen konstaterats vara nödvändig ska serumhalten av litium noggrant kontrolleras (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag

Samtidig användning av NSAID (t.ex. anti-inflammatoriska doser av acetylsalicylsyra, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID) kan reducera den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare. Samtidig användning av NSAID och ACE-hämmare kan öka serumkalium och risken för nedsatt njurfunktion inklusive eventuellt akut nedsatt njurfunktion, speciellt om patientens njurfunktion är

från förut nedsatt. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Denna kombination ska användas med försiktighet, speciellt hos äldre. En tillräcklig hydrering av patienten ska säkerställas och övervakning av njurfunktionen ska övervägas efter inledande av samtidig behandling och även regelbundet därefter.

Guld

Efter injektioner med guld (t.ex. natriumaurotiomalat) har nitritoida reaktioner (symtom på vasodilatation såsom rodnad, illamående, yrsel och hypotension, som kan vara mycket svåra) rapporterats mer frekvent hos patienter som använder ACE-hämmare.

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Samtidig användning av andra blodtryckssänkande läkemedel kan öka den blodtryckssänkande effekten av Lisinopril Orion. Samtidig användning med glyceryltrinitrat och andra nitrater eller andra vasodilaterare kan resultera i ytterligare sänkning av blodtrycket.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Samtidig användning av vissa anestesiläkemedel, tricykliska antidepressiva eller antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan resultera i ytterligare sänkning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier har indikerat att samtidig administrering av ACE-hämmare och antidiabetika (insuliner och orala antidiabetika) kan orsaka förstärkt blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Denna interaktion var mer sannolik under de första veckorna av kombinationsbehandlingen och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Acetylsalicylsyra, trombolytika, betablockerare, nitrater

Lisinopril Orion kan användas tillsammans med acetylsalicylsyra (i kardiologiska doser), trombolytika, betablockerare och/eller nitrater.

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av ACE-hämmare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester tyder på ökad risk. Data är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart och, om lämpligt, ska en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, fördröjning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt och hypotoni samt hyperkalemi kan uppstå) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare ska observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom det inte finns information angående användning av Lisinopril Orion under amning, rekommenderas inte Lisinopril Orion utan istället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil vid amning att föredra, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid bilkörning och hantering av maskiner ska det tas i beaktande att tillfällig yrsel och trötthet ibland kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med Lisinopril Orion och andra ACE-hämmare i följande frekvenser: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			minskat hemoglobinvärde, minskad hematokrit	benmärgsdepression, anemi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos (se avsnitt 4.4), hemolytisk anemi, lymfadenopati, autoimmun sjukdom	
Metabolism och nutrition				hypoglykemi	
Centrala och perifera nervsystemet/psykiska störningar	yrsel, huvudvärk	humörsvängningar, parestesier, svindel, smakstörningar, sömnstörningar	mental förvirring, störningar i luktsinne		depressiva symtom, svimning
Hjärtat/blodkärl	ortostatiska effekter (inklusive hypotension)	hjärtinfarkt eller cerebrovaskulära episoder, möjligen till följd av potentiellt svår hypotoni hos patienter med mycket			

		hög risk (se avsnitt 4.4), hjärtklappning, takykardi, Raynauds fenomen			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	rinit		bronkospasm, sinuit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni	
Magtarmkanalen	diarré, kräkningar	illamående, buksmärtor och matsmältnings- problem	muntorrhet	pankreatit, intestinalt angioödem, hepatocellulär eller kolestatisk hepatit, ikterus, leversvikt (se avsnitt 4.4)	
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda	urtikaria, alopeci, psoriasis, överkänslighet/ angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem av ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4)	svettning, pemfigus, toxisk epidermal nekrolys, Stevens- Johnson syndrom, erytema multiforme, kutant pseudolymfom	
Njurar och urinvägar	nedsatt njurfunktion		uremi, akut njursvikt	oliguri/anuri	
Endokrina systemet			otillräcklig sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		impotens	gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		trötthet, asteni			
Undersökningar		förhöjd blodurea, förhöjt serumkreatinin, förhöjda leverenzymvärden, hyperkalemi	förhöjt serumbilirubin, hyponatremi		

Ett symtomkomplex bestående av en eller flera av följande symtom har dessutom rapporterats: feber, vaskulit, myalgi, artralgi/artrit, positivt test på antinukleära antikroppar (ANA), förhöjd sänka (SR), eosinofili och leukocytos, utslag, fotosensibilisering eller andra dermatologiska reaktioner.

Säkerhetsdata från kliniska studier tyder på att lisinopril i allmänhet tolereras väl av pediatrika patienter med hypertoni och att säkerhetsprofilen i den här åldersgruppen är jämförbar med den hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns endast begränsad information om överdosering hos människor. Symtom som förknippas med överdos av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar och nedsatt njurfunktion, hyperventilering, takykardi, hjärtklappning, bradykardi, yrsel, ångest och hosta.

Rekommenderad behandling av överdos är intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning. Om hypotoni uppstår ska patienter placeras i chock-position. Behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer kan också övervägas, om dessa är tillgängliga. Om intaget skett nyligen ska åtgärder för att eliminera Lisinopril Orion övervägas (t.ex. kräkning, magpumpning, administrering av absorbenter och natriumsulfat). Lisinopril Orion kan avlägsnas från blodcirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling är indicerat för terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer ska kontrolleras regelbundet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, ACE-hämmare, ATC-kod: C09AA03

Lisinopril är en peptidyldipeptidashämmare. Lisinopril hämmar angiotensinkonvertasenzym (ACE) som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till vasokonstriktorpeptiden angiotensin II. Angiotensin II stimulerar också aldosteronsekretion från binjurebarken. Hämning av ACE resulterar i sänkt koncentration av angiotensin II, vilket leder till minskad vasopressoraktivitet och minskad aldosteronutsöndring. Den senare minskningen kan resultera i en ökad serumkaliumkoncentration.

Eftersom den blodtryckssänkande effekten av lisinopril huvudsakligen anses bero på en hämning av reninangiotensin-aldosteronsystemet, har lisinopril antihypertensiv effekt även hos patienter med hypertoni och låg reninkoncentration. ACE är identiskt med kininas II, ett enzym som bryter ned bradykinin. Huruvida förhöjda nivåer av bradykinin, en potent vasodilaterande peptid, bidrar till den terapeutiska effekten av lisinopril återstår att utvärdera.

Effekten av lisinopril på mortalitet och morbiditet vid hjärtsvikt har studerats genom att jämföra en hög dos (32,5 mg eller 35 mg en gång dagligen) med en låg dos (2,5 mg eller 5 mg en gång dagligen). I en studie med 3164 patienter, med en median-uppföljningsperiod på 46 månader för överlevande patienter, medförde lisinopril i hög dos en 12 %-ig riskreduktion på en kombinerad endpoint av mortalitet oavsett orsak och sjukhusinläggning oavsett orsak ($p = 0,002$) och en 8 %-ig riskreduktion på mortalitet oavsett orsak och kardiovaskulär sjukhusvistelse ($p = 0,036$) jämfört med en låg dos. Riskreduktion för mortalitet oavsett orsak (8 %; $p = 0,128$) och kardiovaskulär mortalitet (10 %; $p = 0,073$) observerades. I en post-hoc-analys var antalet sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt reducerad med 24 % ($p = 0,002$) för patienter behandlade med hög dos lisinopril jämfört med låg dos. Symtomatisk förbättring var jämförbar hos patienter som behandlades med hög dos och låg dos lisinopril.

Resultatet av studien visade att den sammantagna biverkningsprofilen för patienter behandlade med hög eller låg dos lisinopril var jämförbar både vad gäller sort och antal. Förutsägbara reaktioner av ACE-hämningen, t.ex. hypotoni eller förändring i njurfunktion, var hanterbara och ledde sällan till utsättning av behandlingen. Hosta förekom mindre frekvent hos patienter som fick hög dos lisinopril jämfört med låg dos.

I GISSI-3-studien, där man använde en 2x2 faktordesign, jämfördes effekterna av lisinopril och glyceryltrinitrat givet enbart eller som kombination i 6 veckor med kontrollgruppen. I studien deltog 19 394 patienter som fick behandlingen inom 24 timmar efter en akut hjärtinfarkt. Lisinopril gav en statistiskt signifikant riskreduktion för mortalitet på 11 % jämfört med kontrollgruppen ($2p = 0,03$). Riskreduktionen med glyceryltrinitrat var inte signifikant, men kombinationen med lisinopril och glyceryltrinitrat gav en signifikant riskreduktion på mortaliteten på 17 % jämfört med kontrollgruppen ($2p = 0,02$). I subgruppen med äldre patienter (> 70 år) och kvinnor, tidigare definierade som patienter med hög risk för mortalitet, observerades signifikanta fördelar på en kombinerad endpoint av mortalitet och hjärtfunktion. Den kombinerade endpointen för alla patienter, inklusive högriskgruppen, vid 6 månader visade också en signifikant fördel för de patienter som behandlats med lisinopril eller lisinopril och glyceryltrinitrat i 6 veckor, vilket indikerar att lisinopril har en preventiv effekt. Som förväntat vid all vasodilaterande behandling, medförde lisinoprilbehandlingen ökad incidens av hypotoni och nedsatt njurfunktion. Detta resulterade dock inte i en proportionell ökning i mortalitet.

I en dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie jämfördes lisinopril med en kalciumantagonist hos 335 patienter med typ II-diabetes, hypertoni och begynnande nefropati, kännetecknad av mikroalbuminuri. Patienterna fick 10 mg till 20 mg lisinopril en gång dagligen i 12 månader, vilket ledde till att systoliskt/diastoliskt blodtryck reducerades med 13/10 mmHg och mängden albumin som utsöndras i urinen med 40 %. Kalciumantagonister sänkte blodtrycket lika mycket som lisinopril, men lisinopril minskade märkbart mängden albumin som utsöndras i urinen jämfört med kalciumantagonister. Detta visar att lisinopriels ACE-hämmande effekt, utöver sin blodtryckssänkande effekt, minskar mikroalbuminuri genom en direkt mekanism på njurvävnad.

Lisinoprilbehandlingen påverkar inte den glykemiska balansen, vilket visas genom avsaknad av signifikant påverkan på nivån av glykosylerat hemoglobin (HbA_{1C}).

Två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET -studien genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus och tecken på målorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi.

Dessa resultat är även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) - studiens syfte var att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med både typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid på grund av den ökade risken för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogrupperna och både biverkningar och allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och nedsatt njurfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogrupperna.

I en klinisk studie med 115 pediatrika patienter med hypertoni i åldern 6–16 år fick barn som vägde mindre än 50 kg antingen 0,625 mg, 2,5 mg eller 20 mg lisinopril en gång dagligen och patienter som vägde 50 kg eller mer fick antingen 1,25 mg, 5 mg eller 40 mg lisinopril en gång dagligen. Efter 2 veckors behandling med lisinopril givet en gång dagligen, hade blodtrycket (dalvärdet) sjunkit på ett dosberoende sätt med en konsekvent blodtryckssänkande effekt för doser högre än 1,25 mg.

Denna effekt har bekräftats under utsättningsfasen, där det diastoliska trycket ökade med ca 9 mmHg mer hos patienter som randomiserats till placebo än det gjorde hos patienter som randomiserades till att fortsätta lisinoprilbehandlingen med medelstora eller höga doser. Den dosberoende antihypertensiva effekten av lisinopril var enhetlig i flera demografiska subgrupper: ålder, Tannerstadium, kön och ras.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lisinopril är en oralt aktiv ACE-hämmare som inte innehåller sulfhydryl.

Absorption

Efter oral administrering av lisinopril nås den maximala serumkoncentrationen inom cirka 7 timmar, även om tiden till maximal serumkoncentration tenderade att vara längre hos patienter med akut hjärtinfarkt. Den genomsnittliga absorptionsgraden för lisinopril är cirka 25 % (baserat på återfunnen mängd i urin), med en interindividuell variabilitet på 6–60 % i dosintervallet som studerades (5–80 mg). Den absoluta biotillgängligheten är reducerad till cirka 16 % hos patienter med hjärtsvikt. Absorption av lisinopril påverkas inte av födointag.

Distribution

Lisinopril verkar inte binda till serumproteiner förutom till cirkulerande ACE. Utifrån studier på råttor passerar lisinopril blod-hjärnbarriären dåligt.

Eliminering

Lisinopril genomgår inte metabolism utan utsöndras helt oförändrat i urin. Vid upprepad dosering har lisinopril en effektiv ackumulationshalveringstid på 12,6 timmar. Lisinoprils clearance hos friska individer är cirka 50 ml/min. Minskning av serumkoncentrationen uppvisar en förlängd terminal fas som inte påverkar läkemedelsackumuleringen. Den terminala fasen beror troligen på mättnadsbar bindning till ACE och är inte dosproportionell.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion hos cirrospatienter leder till en minskad absorption av lisinopril (cirka 30 %, baserat på återfunnen mängd i urin) men en ökad exponering (cirka 50 %) beroende på minskad clearance, jämfört med friska individer.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion minskar elimineringen av lisinopril via njurarna. Minskningen blir dock kliniskt relevant först när den glomerulära filtrationshastigheten är under 30 ml/min. Vid mild till måttlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 – 80 ml/min) ökade genomsnittligt AUC endast med 13 %, medan en 4,5 gånger större ökning av genomsnittligt AUC noterades vid svår nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 5–30 ml/min). Lisinopril kan avlägsnas ur kroppen genom dialys. Under 4 timmars hemodialys sjunker lisinoprils plasmakoncentration i genomsnitt med 60 %, varvid dialysclearance är 40–55 ml/min.

Hjärtsvikt

Exponeringen av lisinopril är högre hos patienter med hjärtsvikt jämfört med friska personer (AUC ökar i genomsnitt med 125 %), men baserat på återfunnen mängd i urin är absorptionen av lisinopril reducerad (cirka 16 %) hos patienter med hjärtsvikt jämfört med friska personer.

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen hos lisinopril har studerats hos 29 pediatrika patienter med hypertoni i åldern 6–16 år vars GFR var över 30 ml/min/1,73 m². Efter doser på 0,1 till 0,2 mg/kg uppnåddes steady-state plasmakoncentrationer av lisinopril inom 6 timmar och absorptionsgraden baserat på återfunnen mängd i urin var ca 28 %. Dessa värden liknar dem som tidigare uppmätts hos vuxna.

AUC- och C_{max}-värden hos barnen i studien var jämförbara med dem som observerats hos vuxna.

Äldre

Äldre patienter har högre läkemedelskoncentrationer i blodet och högre AUC-värden (ökad med cirka 60 %) jämfört med yngre patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmänfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. ACE-hämmare som klass har visat sig ge biverkningar på sen fosterutveckling, som resulterat i fosterdöd och medfödda missbildningar framför allt på skallen. Fostertoxicitet, intrauterin tillväxtretardering och persisterande ductus arteriosus har också rapporterats. Dessa utvecklingsanomalier anses dels bero på en direkt ACE-hämning på fostrets renin-angiotensinsystem och dels på den ischemi som orsakas av hypotoni hos modern samt minskningar i foster-placenta-blodflödet och syre/näringstillförsel till fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfat, vattenfri

Majsstärkelse

Mannitol (E421)

Stärkelse, pregelatiniserad

Magnesiumstearat

Röd järnoxid (endast 5 mg tablett)

Gul järnoxid (endast 10 mg och 20 mg tablett)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda anvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC-aluminiumblisterförpackningar innehållande 28, 30, 50, 56, 98 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
02200 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 30878
10 mg: 30879
20 mg: 30880

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.5.2013
Datum för den senaste förnyelsen: 27.12.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.5.2020