

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cardiostad 5 mg tabletit  
Cardiostad 10 mg tabletit  
Cardiostad 20 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 mg tabletti sisältää 5,44 mg lisinopriilidihydraattia vastaten 5 mg vedetöntä lisinopriiliä.  
Yksi 10 mg tabletti sisältää 10,89 mg lisinopriilidihydraattia vastaten 10 mg vedetöntä lisinopriiliä.  
Yksi 20 mg tabletti sisältää 21,78 mg lisinopriilidihydraattia vastaten 20 mg vedetöntä lisinopriiliä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

5 mg:n tabletti on valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, toisella puolella on merkintä 5 ja kummallakin puolella on jakouurre.

10 mg:n tabletti on valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, toisella puolella on merkintä 10 ja kummallakin puolella on ristikkäisjakouurre.

20 mg:n tabletti on valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, toisella puolella on merkintä 20 ja kummallakin puolella on ristikkäisjakouurre.

5 mg:n tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

10 mg:n ja 20 mg:n tabletit voidaan jakaa neljään yhtä suureen osaan.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

*Hypertensio*

Hypertension hoito.

*Sydämen vajaatoiminta*

Oireellisen sydämen vajaatoiminnan hoito.

*Akuutti sydäninfarkti*

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

*Diabetes mellituksen aiheuttamat munuaissairaukset*

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Cardiostad-tabletit otetaan kerran vuorokaudessa. Kuten muutkin kerran vuorokaudessa otettavat lääkkeet, Cardiostad tulee ottaa joka päivä suunnilleen samaan aikaan. Ruoka ei vaikuta Cardiostad-valmisteen imeytymiseen. Annos sovitaan yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan (ks. kohta 4.4).

Aseta Cardiostad-tabletti kovalle pinnalle siten, että keskiura on ylöspäin. Paina ylhäältä päin peukalolla, jolloin tabletti halkeaa kahtia. Näin voidaan tehdä 5 mg:n vahvuudelle. Vahvemmillä 10 mg:n ja 20 mg:n tableteilla on ristikkäisjakouurre, joka jakaa tabletit neljään yhtä suureen osaan.

#### *Hypertensio*

Cardiostad-valmistetta voidaan käyttää monoterapiana tai yhdistettynä muihin verenpainelääkkeisiin (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### *Aloitusannos*

Hypertensiota sairastaville potilaille aloitusannokseksi suositellaan 10 mg kerran vuorokaudessa. Ensimmäinen annos voi laskea sellaisten potilaiden verenpainetta liikaa, joilla on voimakkaasti aktivoitunut reniini-angiotensini-aldosteroni -järjestelmä (erityisesti potilaat, joilla on renovaskulaarinen hypertensio, suola ja/tai nestevajaus, dekompensoitumaton sydämen vajaatoiminta tai vaikea hypertensio). Näille potilaille aloitusannokseksi suositellaan 2,5-5 mg kerran vuorokaudessa ja hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta (ks. Taulukko 1).

#### *Ylläpitoannos*

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

#### *Käyttö 6-16-vuotiailla hypertensiota sairastavilla lapsipotilailla*

Suosittelut aloitusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joiden paino on 20 - < 50 kg ja 5 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joiden paino on  $\geq$  50 kg. Annosta suurennetaan yksilöllisesti enintään annokseen 20 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joiden paino on 20 - < 50 kg ja 40 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joiden paino on  $\geq$  50 kg. Yli 0,61 mg/kg (tai yli 40 mg) annoksia ei ole tutkittu lapsipotilailla (ks. kohta 5.1).

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, tulee harkita pienempää aloitusannosta tai pitempää antoväliä.

#### *Diureettihoitoa saavat potilaat*

Cardiostad-hoidon alussa voi esiintyä oireellista hypotensiota varsinkin potilailla, jotka saavat samanaikaisesti diureetteja. Tällöin on noudatettava varovaisuutta, sillä näillä potilailla voi olla neste- ja/tai suolavajaus. Jos mahdollista, diureettihoito pitää lopettaa 2-3 vuorokautta ennen Cardiostad-hoidon aloittamista. Ellei verenpainepotilaan diureettihoitoa voida keskeyttää, Cardiostad-hoito aloitetaan 5 mg:n annoksella. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata. Jatkossa Cardiostad-valmisteen annos on sovittava verenpainevasteen mukaan. Tarvittaessa diureettihoito voidaan aloittaa uudelleen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### *Annoksen säätäminen munuaisten vajaatoiminnassa*

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

#### **Taulukko 1 Annoksen säätäminen munuaisten vajaatoiminnassa.**

<b>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Alkuannos (mg/vrk)</b>
Alle 10 ml/min (dialyysipotilaat mukaan lukien)	2,5 mg*
10–30 ml/min	2,5–5 mg

31–80 ml/min	5–10 mg
--------------	---------

\* Annos ja/tai annostelutiheys tulee sovittaa verenpainevasteen mukaan. Annosta voidaan lisätä asteittain, kunnes verenpaine pysyy hallinnassa tai enimmäisannokseen 40 mg vuorokaudessa.

#### *Sydämen vajaatoiminta*

Sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidossa Cardiodstad-valmisteella voidaan täydentää potilaan jo saamaa diureetti- ja digitalishoitoa. Hoito tulee aloittaa aloitusannoksella 2,5 mg kerran vuorokaudessa. Cardiodstad tulee tällöin antaa valvonnan alaisena, jotta saadaan selville lääkkeen vaikutus verenpaineeseen.

Cardiodstad-annosta voidaan suurentaa:

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

Annoksen suurentaminen tulisi perustua yksittäisten potilaiden kliinisen vasteen seuraamiseen. Oireellisen hypotension riskipotilailta, kuten potilailta, joilla on suolavajaus, johon liittyy tai ei liity hyponatremiaa, hypovolemiapotilailta tai vahvaa diureettihoidoa saavilta potilailta, tulee korjata nämä tilat mahdollisuuksien mukaan ennen Cardiodstad-hoidon aloittamista. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on myös tarkkailtava (ks. kohta 4.4).

#### *Akuutti sydäninfarkti*

Mikäli mahdollista, potilaan tulee saada sydäninfarktin nykyiset rutiinihoidot, kuten liuotushoito, asetyylisalisyylihappo ja beetasalpaaja. Lisinopriiliä voidaan antaa yhdessä laskimonsisäisen tai ihon kautta annettavan glyseryyliintraatin kanssa.

#### *Aloitusannos (ensimmäiset 3 vuorokautta infarktin jälkeen)*

Cardiodstad-hoito aloitetaan 24 tunnin kuluessa infarktista. Hoitoa ei saa aloittaa, jos systolinen verenpaine on alhaisempi kuin 100 mmHg. Cardiodstad-valmisteen aloitusannos on 5 mg, joka uusitaan 24 tunnin kuluttua. 10 mg annos annetaan 48 tunnin kuluttua ja sen jälkeen annos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Potilaille, joilla on matala systolinen verenpaine ( $\leq 120$  mmHg) hoidon alkaessa tai kolmena infarktin jälkeisenä vuorokautena, annetaan pienempi 2,5 mg:n annos (ks. kohta 4.4). Munuaisten vajaatoimintapotilaille (kreatiniinipuhdistuma  $< 80$  ml/min) Cardiodstad aloitusannos tulee sovittaa potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. Taulukko 1).

#### *Ylläpitoannos*

Ylläpitoannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaalla ilmenee hypotensiota (systolinen verenpaine  $\leq 100$  mmHg) ylläpitoannos on 5 mg, jota voidaan laskea 2,5 mg:aan tarvittaessa. Jos hypotensio pitkittyy (systolinen verenpaine  $< 90$  mmHg yli yhden tunnin ajan), Cardiodstad-hoito on keskeytettävä. Hoitoa jatketaan 6 viikkoa, jonka jälkeen potilaan tila arvioidaan uudelleen. Sydämen vajaatoimintaoireita saaneille potilaille Cardiodstad-hoitoa tulee jatkaa (ks. 4.2).

#### *Diabeteksen aiheuttamat munuaiskomplikaatiot*

Hypertensiivisille tyypin II diabetes mellitusta ja alkavaa nefropatiaa sairastaville potilaille annos on 10 mg kerran vuorokaudessa ja annosta voidaan tarvittaessa nostaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa hyvän diastolisen verenpaineen ( $< 90$  mmHg) saavuttamiseksi. Munuaisten vajaatoimintapotilaille (kreatiniinipuhdistuma  $< 80$  ml/min) Cardiodstad aloitusannos tulee sovittaa potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. Taulukko 1).

#### *Pediatriset potilaat*

Lisinopriilin tehosta ja turvallisuudesta hypertensiota sairastavilla yli 6-vuotiailla lapsipotilailla on rajoitetusti kokemusta. Muista käyttöaiheista ei ole lainkaan kokemusta (ks. kohta 5.1). Lisinopriilin käyttöä lapsille muissa kuin hypertensio-indikaatiossa ei suositella.

Lisinopriilin käyttöä alle 6-vuotiaille lapsille tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsille (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei suositella (ks. kohta 5.2).

### *Läkkäät*

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

### *Käyttö potilaille, joille on tehty munuaisten siirto*

Cardiodstad-valmisteen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisten siirto, ei ole kokemuksia. Tämän vuoksi Cardiodstad-valmisteen käyttöä ei suositella.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille angiotensiiniä konvertoivan entsyymien (ACE:n) estäjille.
- Aiempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Cardiodstad-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Lisinopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### *Oireellinen hypotensio*

Oireellinen hypotensio on harvinaista potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Lisinopriiliä saavilla verenpainepotilailla sitä esiintyy todennäköisemmin potilailla, joilla on diureettihoidon, suolan käyttörajoituksen, dialyysihoidon, ripulin tai oksentelun aiheuttama elektrolyytti- tai nestevajaus, sekä potilailla, joilla on vaikea, reniinistä riippuvainen hypertensio (ks. kohta 4.5 ja kohta 4.8). Oireellinen hypotensio on todennäköisempää vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saavat suuria annoksia loop-diureetteja ja joilla on hyponatremia tai munuaisten vajaatoiminta. Tällaisille potilaille hoidon aloituksen ja lääkännöksen suurentamisen tulee tapahtua lääkärin tarkassa valvonnassa. Sama koskee potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus. Tällaisille potilaille voimakas verenpaineen lasku saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai vaikean aivoverenkiertohäiriön.

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

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

### *Akuuttiin sydäninfarktiin liittyvä hypotensio*

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

### *Aortan ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia*

Varovaisuutta on noudatettava lisinopriilin, kuten muidenkin ACE:n estäjien käytössä potilaille, joilla on

mitraaliläpän ahtauma ja joiden veren ulosvirtausreitti vasemmasta sydänkammiosta on ahtautunut esim. aortan ahtaumassa tai hypertrofisessa sydänlihassairaudessa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

Potilailla, joilla on molemminpuolinen tai ainoan munuaisen munuaisvaltimostenoosi ja joita on hoidettu ACE:n estäjillä, on todettu veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiinipitoisuuden nousua, mikä on yleensä korjaantunut, kun hoito on lopetettu. Tämä on todennäköistä varsinkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Mikäli potilaalla on lisäksi munuaissuoniperäinen verenpainetauti, on olemassa lisääntynyt vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa huolellisen lääketieteellisen valvonnan alaisena, pienillä annoksilla ja huolellisella annostitruuksella. Koska diureettihoito saattaa olla myötävaikuttava tekijä edellä mainittuun, tulee tämä keskeyttää ja munuaisfunktiota on seurattava lisinopriilihoiton ensimmäisten viikkojen aikana.

Joillakin verenpainepotilailla, joilla ei ennestään ole ollut ilmeistä munuaissairautta, ovat veren urea- ja kreatiinipitoisuudet saattaneet nousta. Tämä on ollut lievää ja ohimenevää ja pitoisuuksien nousua on ilmennyt varsinkin, jos lisinopriiliä on annettu yhdessä diureetin kanssa. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilta munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Lisinopriilin ja/tai diureetin annoksen pienentäminen ja/tai hoidon lopettaminen voi tällöin olla tarpeen.

Akuutissa sydäninfarktissa lisinopriilihoitoa ei tule aloittaa potilaille, joilla on viitteitä munuaisten vajaatoiminnasta, joka ilmenee seerumin kreatiinipitoisuuden nousuna (177 mikromol/l) ja/tai proteiinuriana (500 mg/24 h). Jos munuaisten vajaatoimintaa ilmenee lisinopriilihoiton aikana (seerumin kreatiinipitoisuus nousee yli 265 mikromol/l tai kaksinkertaistuu ennen hoitoa mitatusta tasosta), hoitavan lääkärin tulee harkita lisinopriilihoiton lopettamista.

#### *Yliherkkyys/angioedeema*

ACE:n estäjiä (lisinopriili mukaan lukien) saaneilla potilailla on raportoitu harvinaisena haittavaikutuksena kasvojen, raajojen, huulien, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa. Sitä voi ilmetä koska tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa lisinopriilihoito on lopetettava heti ja potilasta on seurattava huolellisesti, jotta voidaan varmistaa oireiden täydellinen häviäminen ennen potilaan kotiuttamista. Vaikka turvotus rajoittuu vain huulten alueelle, potilaan tila saattaa vaatia pidempää tarkkailua, sillä hoito antihistamiineilla ja kortikosteroideilla ei aina riitä.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään ja kielen turvotusta, voi joskus, hyvin harvoin olla fataali. Jos turvotusta esiintyy kielessä, äänielimissä tai kurkunpäässä, voi hengitysteiden tukkeutuminen olla mahdollista ja hoito on aloitettava välittömästi. Siihen voivat kuulua adrenaliinin anto ja/tai potilaan hengitysteiden avoimuuden varmistaminen. Potilasta tulee seurata sairaalassa, kunnes oireet ovat täydellisesti ja pysyvästi hävinneet.

Angioedeeman ilmenemistä on raportoitu ACE:n estäjähoidon aikana enemmän mustaihoisilla potilailla kuin muun ihonvärin omaavilla.

Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt angioneuroottista edeemaa, joka ei ole liittynyt ACE:n estäjähoidon, ACE:n estäjän käyttö voi suurentaa angioedeeman riskiä. (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 yhdistelmävalmisteellä 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, jotka käyttävät käytetään suuren verenvirtauksen mahdollistavia dialyysikalvoja (esim. AN 69) ja joita on samanaikaisesti hoidettu ACE:n estäjällä. Tällaisille potilaille tulee harkita muunlaisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeaineryhmään kuuluvan verenpainelääkkeen käyttöä.

#### *Anafylaktiset reaktiot LDL (low density lipoproteins) afereesin aikana*

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

#### *Siedätyshoito*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Neutropenia/Agranulosytoosi*

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu ACE:n estäjähoitoa saavilta verenpainetautipotilailta vain harvoin. Potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita riskitekijöitä, neutropeniaa ilmenee harvoin. Neutropenia ja agranulosytoosi yleensä korjaantuvat, kun ACE:n estäjähoito lopetetaan. Lisinopriiliä tulee käyttää hyvin varoen vaskulaarisia kollagenooseja sairastaville potilaille tai jos potilas saa samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa tai jos potilasta hoidetaan allopurinolilla tai prokaiiniamidilla. Erityistä varovaisuutta on noudatettava jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, sillä muutama lisinopriiliä saanut munuaisten vajaatoimintaa sairastava potilas on sairastunut vakavaan infektiin, johon intensiivinen antibioottihoitokaan ei ole kaikissa tapauksissa tehonnut. Jos lisinopriiliä käytetään munuaisten vajaatoimintapotilaille, suositellaan säännöllisin väliajoin tapahtuvaa veren valkosolujen määrän seurantaa ja potilaan pitää ilmoittaa heti mahdollisista infektiioireista.

#### *Rotu*

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

### *Yskä*

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

### *Leikkaus/anestesia*

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

### *Seerumin kaliumpitoisuus*

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

### *Diabetespotilaat*

Suun kautta otettavaa diabeteslääkettä tai insuliinia käyttäville diabetespotilaille verensokerin tehokas seuranta on tarpeen muutaman ensimmäisen kuukauden ajan lisinopriilihoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.5).

### *Litium*

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

### *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 estäjän käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

### *Reniiini-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.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### *Diureetit*

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

### *Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet*

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

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

#### *Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet*

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

#### *Siklosporiini*

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

#### *Hepariini*

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

#### *Litium*

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

#### *Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) asetyylisalisyylihappo $\geq 3$ g/päivässä mukaan lukien*

Jatkuva tulehduskipulääkkeiden (NSAIDen) käyttö saattaa heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tulehduskipulääkkeet ja ACE:n estäjä yhdessä nostavat myös seerumin kaliumpitoisuutta ja heikentävät munuaisten toimintaa. Muutokset ovat yleensä palautuvia. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä harvoin varsinkin potilailla, joiden munuaisten toimintakyky on alentunut, kuten iäkkäillä tai nestehukasta kärsivillä potilailla.

#### *Kulta*

Nitritoidisia reaktioita (verisuonten laajenemiseen liittyviä oireita, mukaan lukien punoitus ja kuumotus, pahoinvointi, huimaus ja hypotensio, jotka voivat olla hyvin vakavia) kultayhdisteen (esim. natriumaurotiomalaatti-injektion) jälkeen on raportoitu useammin ACE:n estäjiä käyttäviltä potilailta.

#### *Muut verenpainetta alentavat lääkkeet*

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

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



### *Trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit ja anesteetit*

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

### *Sympatomimeetit*

Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavia vaikutuksia.

### *Diabeteslääkkeet*

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

### *Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit, beetasalpaajat ja nitraatit*

Lisinopriiliä voidaan käyttää samanaikaisesti asetyyllisalisyylihapon (kardiologiset annokset), trombolyyttien, beetasalpaajien ja/tai nitraattien kanssa.

## **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 epämuodostumariskiä. 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 estäjän käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa lisinopriilin käytöstä imetyksen aikana, lisinopriilin 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 koneidenkäyttökykyyn**

Lääke voi joskus aiheuttaa huimausta tai väsymystä, mikä on otettava huomioon ajettaessa tai koneita käytettäessä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu sekä lisinopriilin että muun ACE:n estäjähoidon yhteydessä seuraavin esiintyvyyksin: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### Veri ja imukudos

harvinainen: hemoglobiiniarvon lasku, hematokriitin lasku

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

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

hyvin harvinainen hypoglykemia

#### Hermosto ja psyykkiset häiriöt

yleinen heitehuimaus, päänsärky  
melko harvinainen mielialan muutokset, parestesiat, huimaus, makuaistin häiriöt, unihäiriöt  
harvinainen sekavuustila  
tuntematon masennusoireet, pyörtyminen (synkopee)

#### Sydän ja verisuonisto

yleinen ortostaattiset vaikutukset (hypotensio mukaan lukien)  
melko harvinainen sydäninfarkti tai vakava aivoverenkiertohäiriö liian matalan verenpaineen takia hyvin riskialttiilla potilailla (ks. kohta 4.4), palpitaatiot, takykardia, Raynaud'n oireyhtymä

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

yleinen: yskä  
melko harvinainen: riniitti  
hyvin harvinainen: bronkospasmit, sinuiitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia

#### Ruoansulatuselimistö

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

#### Iho ja ihonalainen kudus

melko harvinainen: ihottuma, kutina, yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: edeema kasvojen alueella, raajoissa, huulissa, kielessä, äänielimissä ja/tai kurkunpäässä (ks. kohta 4.4)  
harvinainen: urtikaria, kaljuuntuminen, psoriaasi  
hyvin harvinainen: hikoilu, pemfigus, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, ihon pseudolymfooma  
tuntematon Lisäksi on raportoitu oireyhtymää, johon voi kuulua yksi tai useampia seuraavista oireista: kuume, vaskuliitti, lihassärky, nivelsärky/artriitti, positiiviset tumavasta-aineet, kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi. Ihottumaa, valoherkkyyttä tai muita ihoreaktioita voi myös esiintyä.

#### Munuaiset ja virtsatiet

yleinen: munuaisten toimintahäiriöt  
harvinainen: uremia, akuutti munuaisten vajaatoiminta  
hyvin harvinainen: oliguria/anuria

#### Sukupuolielimet ja rinnat

melko harvinainen: impotenssi  
harvinainen: gynekomastia

#### Umpieritys

harvinainen: antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

melko harvinainen: väsymys, uupumus

#### Tutkimukset

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

Kliinisistä tutkimuksista saadut turvallisuustiedot viittaavat siihen, että verenpainetautia sairastavat pediatriiset potilaat sietävät lisinopriiliä hyvin, ja että tässä potilasryhmässä havaittava turvallisuusprofiili on verrannollinen aikuispotilailla havaittavaan turvallisuusprofiiliin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen vaikutuksista ihmisiin on vain vähän tietoa. Tähän mennessä ACE:n estäjien aiheuttamista raportoiduista oireista merkittävimpiä ovat olleet hypotensio, sokki, elektrolyyttihäiriöt ja munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, palpitaatio, bradykardia, heitehuimaus, ahdistus ja yskä. Yliannostuksen hoidoksi suositellaan normaalin keittosuolaliuoksen infuusiota laskimoon. Jos vaikeaa hypotensiota ilmenee, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusiosta ja/tai laskimoon annetusta katekoliamiinista voi olla hyötyä, jos sellaisia on saatavilla. Mikäli lääkkeen ottamisesta on lyhyt aika, voidaan harkita lisinopriilin eliminaatiota nopeuttavia toimenpiteitä (oksennuttaminen, suolihuuhtelu, absorbentin tai natriumsulfaatin antaminen). Lisinopriiliä voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysin avulla (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistimen käyttö voi olla tarpeen muuhun hoitoon vastaamattomassa bradykardiassa. Tärkeitä elintoimintoja sekä seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata tiiviisti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, ATC-koodi C09AA03

Lisinopriili on peptidyylidipeptidaasin estäjä. Se inhiboi angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), joka katalysoi angiotensiini I:n konversiota vasokonstriktoripeptidiksi, angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II stimuloi myös lisämunuaisen kuoren aldosteronieritystä. ACE:n inhibiatio saa aikaan angiotensiini II:n pitoisuuden laskun, mikä johtaa vasopressoriaktiivisuuden pienentymiseen ja aldosteronin erityksen vähenemiseen. Jälkimmäisen väheneminen saattaa aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamisen. Koska mekanismin, jolla lisinopriili alentaa verenpainetta, uskotaan olevan pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteroni -järjestelmän suppression, lisinopriili alentaa verenpainetta myös potilailta, joilla on kohonnut verenpaine ja matala reniinipitoisuus. ACE on identtinen bradykiniiniä hajoittavan entsyymin, kinaasi II:n kanssa. On vielä selvittämättä, onko potentin vasodilatoivan peptidin, bradykiniinin kohonneella pitoisuudella merkitystä lisinopriilin terapeuttisiin vaikutuksiin.

Lisinopriilin vaikutusta kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen on tutkittu vertaamalla suurta (32,5 mg tai 35 mg kerran vuorokaudessa) ja pientä (2,5 mg tai 5 mg kerran vuorokaudessa) annosta keskenään. Tutkimukseen osallistui 3164 potilasta ja elossa olevien potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 46 kuukautta. Suuri lisinopriili-annos pienensi kuoleman (kaikki syyt) ja sairaalaan joutumisen (kaikki syyt) riskiä yhdistettynä 12 % (p = 0,002) ja kuoleman (kaikki syyt) ja kardiovaskulaarisista syistä johtuneen sairaalaan joutumisen riskiä yhdistettynä 8 % (p = 0,036) enemmän kuin pieni annos. Pienenemistä todettiin kaikista syistä johtuvan kuoleman (päämuuttuja) riskissä (8 %, p = 0,128) ja kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman riskissä (10 %, p = 0,073). Post-hoc-analyyysissä

sydämen vajaatoiminnan vuoksi tarvittujen sairaalahoitojen määrä oli 24 % pienempi ( $p = 0,002$ ) potilailla, jotka käyttivät suurta lisinopriiliannosta verrattuna pientä annosta käyttäneisiin. Oireiden lievityksessä suuri ja pieni annos olivat yhtä tehokkaita.

Tutkimuksen tulokset osoittivat, että haittatapahtumien tyyppi ja määrä oli yleisesti ottaen sama suurta ja pientä annosta käyttävillä. ACE:n estoon odotetusti liittyvät tapahtumat, kuten hypotensio ja munuaistoiminnan muutokset, olivat hallittavissa ja johtivat harvoin hoidon keskeyttämiseen. Yskää esiintyi suurta lisinopriiliannosta käyttävillä potilailla harvemmin kuin pientä annosta käyttävillä. GISSI-3 tutkimuksessa, jossa käytettiin 2x2 faktoriaalista koeasetelmaa, vertailtiin lisinopriilin ja glyseryylinitraatin käytön vaikutuksia kontrolliryhmään. Lisinopriiliä annettiin yksinään tai yhdessä glyseryylinitraatin kanssa 6 viikon ajan. Kontrolliryhmässä oli 19 394 tutkimukseen osallistunutta potilasta, joita hoito aloitettiin 24 tunnin kuluessa akuutista sydäninfarktista. Lisinopriilin käyttö vähensi kuolleisuutta 11 %:lla kontrolliryhmään verrattuna ( $2p = 0.03$ ), mikä on tilastollisesti merkitsevää. Glyseryylinitraatti ei yksin vähentänyt riskiä merkitsevästi, mutta lisinopriilin ja glyseryylinitraatin yhdistelmä vähensi kuolleisuutta 17 %:lla kontrolliryhmään verrattuna ( $2p = 0.02$ ). Tutkimukseen osallistuva alaryhmä koostui yli 70-vuotiaista naispuolisista potilaista, jotka kuuluivat korkean kuolleisuuden riskiryhmään. Myös heiltä hoito pienensi päämuuttujien (kuolleisuus ja sydämen toimintakyky) riskiä merkitsevästi. Hoidettaessa kaikkia potilaita, korkeaan riskiryhmään kuuluvat potilaat mukaan lukien, 6 kuukauden ajan, pieneni päämuuttujien riski merkitsevästi verrattuna niihin potilaisiin, jotka olivat saaneet lisinopriiliä tai lisinopriiliä ja glyseryylinitraattia 6 viikon ajan. Tämä osoittaa, että lisinopriilillä on myös ennaltaehkäiseviä vaikutuksia. Ennalta odotettavissa oli, että lisinopriilihoidon aikana hypotension ja munuaisten toiminnan häiriöiden esiintyvyys lisääntyy. Tätä ei kuitenkaan voitu yhdistää samansuuruiseen kuolleisuuden lisääntymiseen.

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

Lisinopriilihoitoon ei vaikuta diabeteksen tasapainoon, koska se ei vaikuta glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA1c) määriin.

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

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

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

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

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

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

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 115 hypertensiota sairastavaa 6-16-vuotiasta lapsipotilasta, potilaat, joiden paino oli alle 50 kg, saivat 0,625 mg, 2,5 mg tai 20 mg lisinopriiliä kerran vuorokaudessa ja potilaat, joiden paino oli 50 kg tai enemmän, saivat 1,25 mg, 5 mg tai 40 mg lisinopriiliä kerran vuorokaudessa. Kahden viikon jälkeen kerran vuorokaudessa annettu lisinopriili laski verenpainetta annoksesta riippuvaisesti ja antihypertensiivinen teho voitiin osoittaa yli 1,25 mg:n annoksilla.

Tämä vaikutus varmistui lopettamisvaiheessa, jonka aikana diastolinen verenpaine nousi noin 9 mmHg enemmän potilailla, jotka satunnaistettiin saamaan lumelääkettä kuin potilailla, jotka satunnaistettiin saamaan keskisuuria tai suuria lisinopriililääkkeitä. Lisinopriilin annosriippuvainen antihypertensiivinen vaikutus oli samanlainen useissa väestön alaryhmissä: ikäryhmä, Tannerin luokitus, sukupuoli ja rotu.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Lisinopriili on oraalisesti aktiivinen sulfhydryyliryhmää sisältämätön ACE:n estäjä.

### *Imeytyminen*

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

### *Jakautuminen*

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

### *Eliminaatio*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintapotilailla ja maksakirroosipotilailla lisinopriilin imeytyminen vähenee (virtsasta tehtyjen analyysien perusteella noin 30%) mutta altistus kasvaa (noin 50%) verrattuna terveisiin henkilöihin pienentyneen puhdistuman takia.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Heikentynyt munuaisten toiminta vähentää munuaisten kautta erittyvän lisinopriilin eliminaatiota, mutta tämä väheneminen tulee kliinisesti merkittäväksi vasta, kun glomerulusfiltraation nopeus on alle 30 ml/min. Lievässä ja keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (kreatiinipuhdistuma 30–80 ml/min) AUC suureni keskimäärin vain 13%, kun vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiinipuhdistuma 5–30 ml/min) AUC suureni keskimäärin 4,5-kertaisesti. Lisinopriiliä voidaan poistaa dialyysillä. 4 tuntia kestävä

hemodialyysin aikana, plasman lisinopriilipitoisuus pienenee keskimäärin 60 % dialyysipuhdistuman ollessa 40–55 ml/min.

#### *Sydämen vajaatoiminta*

Sydämen vajaatoimintapotilaat altistuvat enemmän lisinopriilille kuin terveet henkilöt (AUC suurenee noin 125 %), mutta virtsasta tehtyjen analyysien perusteella lisinopriilin imeytyminen on heikentynyt sydämen vajaatoimintapotilailla noin 16 % verrattuna terveisiin henkilöihin.

#### *Lapset*

Lisinopriilin farmakokineettistä profiilia tutkittiin 29:llä hypertensiota sairastavalla 6–16-vuotiaalla lapsipotilaalla, joiden GFR oli yli 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Annoksilla 0,1–0,2 mg/kg vakaan tilan lisinopriilin huippupitoisuus saavutettiin 6 tunnissa. 28 % annoksesta imeytyi, mikä arvioitiin virtsaan erittyneen lisinopriilimäärän perusteella. Nämä arvot ovat samanlaisia kuin aiemmin aikuisilla saadut arvot.

Tässä tutkimuksessa saadut lasten AUC- ja C<sub>max</sub>-arvot olivat samanlaisia kuin aikuisilla havaitut.

#### *Iäkkäät*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti  
Maissitärkkelys  
Mannitoli (E421)  
Esigelatinoitu maissitärkkelys

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/alumiiniläpänpakkaus:

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500 tai 1000 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2 - 18  
D-61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Cardiostad 5 mg: 16349  
Cardiostad 10 mg: 16350  
Cardiostad 20 mg: 16351

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.9.2001  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.1.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.10.2019

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cardiostad 5 mg tabletter  
Cardiostad 10 mg tabletter  
Cardiostad 20 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett på 5 mg innehåller 5,44 mg lisinoprildihydrat motsvarande 5 mg vattenfri lisinopril.  
En tablett på 10 mg innehåller 10,89 mg lisinoprildihydrat motsvarande 10 mg vattenfri lisinopril.  
En tablett på 20 mg innehåller 21,78 mg lisinoprildihydrat motsvarande 20 mg vattenfri lisinopril.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

5 mg-tabletten är vit, rund, bikonvex med '5' tryckt på ena sidan med skåra på båda sidorna.  
10 mg-tabletten är vit, rund, bikonvex med '10' tryckt på ena sidan och kryssade skåror på båda sidorna.  
20 mg-tabletten är vit, rund, bikonvex med '20' tryckt på ena sidan och kryssade skåror på båda sidorna.

5 mg-tabletten kan delas i två lika stora doser.  
10 mg-tabletten och 20 mg-tabletten kan delas i fyra lika stora delar.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### *Hypertoni*

Behandling av hypertension.

##### *Hjärtsvikt*

Behandling av symtomatisk hjärtsvikt.

##### *Akut hjärtinfarkt*

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

##### *Njurkomplikationer vid diabetes mellitus*

Behandling av njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2-diabetes och begynnande nefropati (se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Cardiostad administreras oralt en gång dagligen. I likhet med övriga läkemedel som tas en gång dagligen, bör Cardiostad tas ungefär vid samma tidpunkt varje dag. Absorptionen av Cardiostad-tabletter påverkas inte av föda. Dosen avpassas individuellt, beroende på patientprofil och blodtryckssvar (se avsnitt 4.4).



Lägg Cardiostad-bryttabletten på en hård yta med skåran uppåt. Tryck ovanifrån med din tumme och bryttabletten kommer att brytas i två lika delar. Informationen gäller endast styrkan 5 mg. De högre styrkorna har brytskåror för att dela tablettens i 4 lika stora delar.

### *Hypertoni*

Cardiostad 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-aldosteron-system (framförallt vid renovaskulär hypertoni, saltbrist 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 bör inledas under medicinsk tillsyn. En lägre startdos krävs vid nedsatt njurfunktion (se tabell 1 nedan).

### *Underhållsdos*

Vanlig effektiv underhållsdos är 20 mg en gång dagligen. Om önskad terapeutisk effekt inte uppnås inom 2–4 veckor med en viss dos, kan dosen vanligtvis höjas ytterligare. Högsta dos i kontrollerade kliniska långtidsstudier har varit 80 mg.

### *Barn mellan 6 och 16 år med hypertoni.*

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 försämrad njurfunktion bör en lägre begynnelsesdos eller ett ökat doseringsintervall övervägas.

### *Diuretikabehandlade patienter*

Symptomgivande hypotoni kan inträffa efter första dosen av Cardiostad. Detta är troligare hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika, eftersom de kan ha vätskebrist och/eller saltbrist. Följaktligen bör försiktighet iaktas för dessa patienter. Om möjligt bör diuretikaterapi utsättas 2–3 dagar innan behandling med Cardiostad inleds. För hypertoni-patienter där utsättning av diuretika inte är möjlig, bör behandling med Cardiostad inledas med en dos på 5 mg. Njurfunktion och serumkalium bör kontrolleras. Den efterföljande doseringen av Cardiostad anpassas efter blodtryckssvaret. Vid behov kan terapi med diuretika återupptas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### *Dosjustering vid nedsatt njurfunktion*

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion ska baseras på kreatininclearance, i enlighet med tabell 1 nedan.

**Tabell 1 Dosjustering vid nedsatt njurfunktion**

<b>Kreatininclearance (ml/min)</b>	<b>Startdos (mg/dag)</b>
<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 dosintervallet bör avpassas efter blodtryckssvaret. Dosen kan titreras uppåt tills kontroll av blodtrycket uppnås eller till en dygnsdos på maximalt 40 mg.

### *Hjärtsvikt*

Hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt ska Cardiostad användas, när det är lämpligt, tillsammans med diuretika eller digitalis. Cardiostad kan sättas in med en startdos på 2,5 mg en gång dagligen. Insättning bör ske under medicinsk tillsyn för att kontrollera den initiala effekten på blodtrycket.

Cardiostad-dosen ökas stegvis:

- 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, t.ex. patienter med saltbrist med eller utan hyponatremi, patienter med hypovolemi och patienter som har behandlats med höga doser diuretika, bör om möjligt få dessa tillstånd korrigerade innan Cardiostad sättas in. Njurfunktion och serumkalium bör kontrolleras (se avsnitt 4.4).

#### *Akut hjärtinfarkt*

Patienter ska ges lämplig standardbehandling som trombolytika, acetylsalicylsyra och betablockerare. Intravenöst eller transdermalt nitroglycerin kan användas tillsammans med lisinopril.

#### *Startdos (första 3 dagarna efter infarkt)*

Behandling med Cardiostad kan påbörjas inom 24 timmar efter symtomdebut. Behandling bör inte påbörjas vid ett systoliskt blodtryck lägre än 100 mmHg. Startdosen Cardiostad 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 2,5 mg (se avsnitt 4.4).

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bör den initiala doseringen av Cardiostad justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se tabell 1).

#### *Underhållsdos*

Underhållsdosen är 10 mg en gång dagligen. Om hypotoni uppträder (systoliskt blodtryck på 100 mmHg eller lägre) kan en daglig underhållsdos på 5 mg ges, med tillfällig reducering till 2,5 mg dagligen vid behov. Om hypotonin kvarstår (systoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg i mer än 1 timme) ska Cardiostad sättas ut. Behandling bör fortgå i 6 veckor och därefter bör patienten åter utvärderas. Patienter som utvecklar symptom på hjärtsvikt bör fortsätta med Cardiostad (se avsnitt 4.2).

#### *Njurkomplikationer av diabetes mellitus*

Till hypertoni-patienter med diabetes mellitus typ 2 och begynnande nefropati är dosen 10 mg Cardiostad en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 20 mg en gång dagligen för att uppnå ett sittande diastoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg. Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) ska den initiala doseringen av Cardiostad justeras efter patientens kreatininclearance (se tabell 1).

#### *Pediatrisk population*

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

Lisinopril rekommenderas inte till barn under 6 år, eller till barn med allvarligt nedsatt njurfunktion (GFR <30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (se avsnitt 5.2).

#### *Äldre*

Kliniska studier har inte visat någon åldersrelaterad skillnad i effekt- eller säkerhetsprofilen för läkemedlet. När hög ålder innebär försämrade njurfunktion ska dock riktlinjerna i Tabell 1 användas för att bestämma begynnelse-dosen av Cardiostad. Därefter justeras dosen efter blodtryckssvaret.

#### *Patienter som genomgått njurtransplantation*

Det finns ingen erfarenhet av behandling med Cardiostad hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Behandling med Cardiostad rekommenderas därför ej.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller någon annan ACE-hämmare.
- Angioödem i anamnesen, förknippad med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Gravitetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Cardiostad och produkter 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 sakubitril/valsartan. Behandling med lisinopril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5)

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### *Symtomatisk hypotoni*

Symtomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertoni-patienter. Hos hypertoni-patienter som behandlas med lisinopril uppträder hypotoni mer troligt om patienten är uttorkad, till exempel på grund av diuretikaterapi, saltrestriktion, dialys, diarré eller kräkningar eller om patienten har svår reninberoende hypertoni (se avsnitt 4.5 och 4.8). Symtomatisk hypotoni har också observerats hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig njurinsufficiens. Detta ses framför allt hos patienter med allvarligare grad av hjärtsvikt, vilket avspeglas i höga doser av loop-diuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. För patienter med en ökad risk för symptomatisk hypotoni ska behandling inledas och eventuella dosändringar ske under noggrann övervakning. Liknande åtgärder gäller också för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, där ett kraftigt 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 Cardiostad, 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. Denna effekt är förväntad och vanligtvis inte skäl att avbryta behandlingen. Om hypotonin blir symptomgivande kan dosreducering eller utsättande av lisinopril vara nödvändigt.

#### *Hypotoni vid akut hjärtinfarkt*

Behandling med lisinopril får inte påbörjas för patienter med akut hjärtinfarkt, dessa 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 3 första dygnet efter infarkten bör dosen minskas, om det systoliska blodtrycket är 120 mm Hg eller lägre. Underhållsdosen bör minskas till 5 mg, eller tillfälligt till 2,5 mg, om det systoliska blodtrycket är 100 mmHg eller lägre. Om hypotonin består (systoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg i mer än 1 timme) bör lisinopril sättas ut.

#### *Aorta- och mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bör den initiala doseringen av lisinopril justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se tabell 1 i avsnitt 4.2), och därefter utifrån patientens svar på behandlingen. Rutinkontroll av kalium och kreatinin är 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 bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos vid en kvarvarande njure. Detta är särskilt troligt hos patienter med njurinsufficiens. Vid samtidig renovaskulär hypertoni finns det en ökad risk för kraftig hypotoni och njurinsufficiens. För dessa patienter bör behandlingen inledas med låga doser och försiktig dositering under noggrann medicinsk kontroll. Då behandling med diuretika kan vara en bidragande faktor till ovanstående skall dessa utsättas och njurfunktionen kontrolleras de första behandlingsveckorna med lisinopril.

Vissa hypertonipatienter utan tidigare känd renovaskulär sjukdom har fått förhöjda halter blodurea och serumkreatinin, speciellt när lisinopril har getts i kombination med diuretika. Detta uppträder mer troligt hos patienter med redan förekommande nedsatt njurfunktion. Dosminskning och/eller utsättning av diuretikum och/eller lisinopril kan vara nödvändigt.

Vid akut hjärtinfarkt ska inte behandling med lisinopril sättas in till patienter med konstaterad njurdysfunktion, definierat som serumkreatinin överskridande 177 mikromol/l och/eller proteinuri överskridande 500 mg/24 timmar. Om njurdysfunktion utvecklas under behandling med lisinopril (koncentration av serumkreatinin överskrider 265 mikromol/l eller en fördubbling av värdet före behandling) bör läkaren överväga utsättning av läkemedlet.

#### *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. Detta kan uppträda när som helst under behandlingen. Vid sådana fall skall behandling med lisinopril genast avbrytas och lämplig behandling och övervakning inledas, för att försäkra sig om fullständig tillbakagång av symtomen innan patienten skrivs ut. Även i de fall där endast tungan svullnar och andningssvårigheter ej föreligger, kan det vara nödvändigt med förlängd observation av patienten, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräckligt.

I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats på grund av angioödem med svullnad av larynx eller tunga. Patienter med svullen tunga, epiglottis eller larynx får sannolikt luftvägsobstruktion, speciellt de som genomgått luftvägskirurgi. I sådana fall bör akutbehandling omgående ges. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av fria luftvägar. Patienten bör stå under noggrann medicinsk kontroll tills symptomen försvunnit helt.

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

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 sakubitri/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitri/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 sakubitri/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 bör iaktas 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 patienter vid användning av högpermeabla dialysmembran och samtidig behandling med ACE-hämmare. Till dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller ett blodtryckssänkande medel från en annan läkemedelsklass.

#### *Anafylaktoida reaktioner vid LDL-aferes*

Patienter med LDL-aferes med dextransulfat har upplevt livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom temporärt utsättande av ACE-hämmaren före varje aferes.

#### *Hyposensibilisering*

Patienter som behandlas med ACE-hämmare vid hyposensibilisering (t.ex. bi- eller getinggift) får förlängda anafylaktoida reaktioner. Hos dessa patienter har denna reaktion undvikits genom att ACE-hämmaren temporärt satts ut. Vid oavsiktligt återinsättande av läkemedlet har dock reaktionen kommit tillbaka.

#### *Leversvikt*

I mycket sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som startar med kolestatisk ikterus eller hepatit och utvecklas till fulminant nekros och (i vissa fall) dödsfall. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får lisinopril och som utvecklar ikterus eller får kraftigt förhöjda leverenzymhalter ska avbryta behandlingen med lisinopril 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 ska ges med mycket stor försiktighet till patienter med kollagen kärleksjukdom, immunosuppressiv terapi, behandling med allopurinol eller prokainamid eller 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 kraftig antibiotikabehandling. Om lisinopril används till sådana patienter, bör halten av vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

#### *Ras*

ACE-hämmare orsakar i högre utsträckning angioödem hos svarta än hos icke-svarta patienter. I likhet med övriga ACE-hämmare kan lisinopril vara mindre effektiv på att sänka blodtrycket hos svarta än hos icke-svarta patienter, troligtvis på grund av högre prevalens av låg reninstatus hos den svarta hypertoni populationen.

#### *Hosta*

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

#### *Kirurgi/anestesi*

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

### *Serumkalium*

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

### *Patienter med diabetes*

Glukosnivån ska följas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare hos diabetespatienter som behandlas med oralt antidiabetika eller insulin (se avsnitt 4.5).

### *Litium*

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

### *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 direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

### *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 regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### *Diuretika*

När diuretika ges tillsammans med lisinopril är den antihypertensiva effekten vanligen additiv. Patienter som redan behandlas med diuretika, speciellt de som nyligen påbörjat behandlingen, kan få blodtrycksfall när behandlingen kompletteras med lisinopril. Risken för symptomatisk hypotension vid behandling med lisinopril kan minskas genom att diuretika sätts ut innan behandlingen med lisinopril inleds (se 4.2 och 4.4).

### *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).

### *Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium*

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med lisinopril. 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 bör även iaktas när lisinopril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av lisinopril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

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

#### *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra $\geq 3$ g/dag*

Kronisk administrering av NSAID kan reducera den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare. NSAID och ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium, som kan ge en försämring av njurfunktionen. Denna effekt är vanligtvis reversibel. I sällsynta fall kan akut njursvikt uppträda, framförallt hos patienter med nedsatt njurfunktion såsom äldre och dehydrerade patienter.

#### *Guld*

Efter injektioner med guld (till exempel natriumaurotomalat) har nitritoida reaktioner (symtom som kan vara mycket allvarliga; vasodilatation inklusive flushing, illamående, yrsel och hypotension) oftare rapporterats bland patienter som behandlas med ACE-hämmare.

#### *Andra blodtryckssänkande läkemedel*

Samtidig användning av dessa läkemedel kan öka den blodtryckssänkande effekten av lisinopril. Samtidig användning med nitroglycerin och andra nitrater eller andra vasodilaterare kan ytterligare sänka blodtrycket.

Data från kliniska prövningar 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).

#### *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 (insulin och orala antidiabetika) kan orsaka förstärkt blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Denna effekt verkar troligast uppträda under de första veckorna av samtidig användning och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

*Acetylsalicylsyra, trombolytika, betablockerare, nitrater*

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

#### **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 är inte entydiga, 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 direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

##### Amning

Eftersom ingen information angående användning av Cardiostad under amning finns, rekommenderas inte Cardiostad 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 eller användning av maskiner bör man ha i åtanke att yrsel och trötthet kan förekomma.

#### **4.8 Biverkningar**

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med lisinopril och andra ACE-hämmare i följande frekvenser: *Mycket vanliga* ( $\geq 1/10$ ), *vanliga* ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *mindre vanliga* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *sällsynta* ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), *mycket sällsynta* ( $< 1/10\,000$ ), *ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*.

##### ***Blodet och lymfsystemet:***

sällsynta: minskat hemoglobinvärde, minskad hematokrit.  
mycket sällsynta: benmärgsdepression, anemi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos (se avsnitt 4.4), hemolytisk anemi, lymfadenopati, autoimmun sjukdom.

##### ***Metabolism och nutrition:***

mycket sällsynta: hypoglykemi.

##### ***Centrala och perifera nervsystemet/Psykiska störningar:***

vanliga: yrsel, huvudvärk.



mindre vanliga: humörsvängningar, parestesier, svindel, smakstörningar, sömnstörningar.  
sällsynta: förvirring.  
Ingen känd frekvens: depressiva symtom, synkope.

#### ***Hjärtat/Blodkärl:***

vanliga: ortostatiska effekter (inklusive hypotension).  
mindre vanliga: hjärtinfarkt eller cerebrovasculära episoder, möjligen sekundärt till kraftigt blodtrycksfall hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4), hjärtklappning, tackykardi, Raynauds fenomen.

#### ***Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:***

vanliga: hosta.  
mindre vanliga: rinit.  
mycket sällsynta: bronkospasm, sinuit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni.

#### ***Mag-tarmkanalen:***

vanliga: diarré, kräkningar.  
mindre vanliga: illamående, buksmärtor och matsmältningsproblem.  
sällsynta: muntorrhet.  
mycket sällsynta: pankreatit, intestinalt angioödem, hepatocellulär eller kolestatisk hepatit, ikterus, leversvikt (se avsnitt 4.4).

#### ***Hud och subkutan vävnad:***

mindre vanliga: utslag, klåda, överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem av ansikte, extremiteter, läppar, tunga, epiglottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4).  
sällsynta: urtikaria, alopeci, psoriasis.  
mycket sällsynta: svettning, pemfigus, toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnson syndrom, erytema multiforme, kutant pseudolymfom.  
ingen känd frekvens: Ett symptomkomplex bestående av en eller flera av följande symptom har rapporterats: feber, vaskulit, myalgi, artralgi/artrit, positivt test på antinukleära antikroppar (ANA), förhöjd sänka (SR), eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensibilisering eller andra dermatologiska störningar kan förekomma.

#### ***Njurar och urinvägar:***

vanliga: nedsatt njurfunktion.  
sällsynta: uremi, akut njursvikt.  
mycket sällsynta: oliguri/anuri.

#### ***Reproduktionsorgan och bröstkörtel:***

mindre vanliga: impotens.  
sällsynta: gynekomasti.

#### ***Endokrina sjukdomar***

Sällsynta: inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH).

#### ***Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:***

mindre vanliga: trötthet, asteni.

#### ***Undersökningar:***

mindre vanliga: förhöjd blodurea, förhöjt serumkreatinin, förhöjda leverenzymvärden, hyperkalemi.  
sällsynta: förhöjt serumbilirubin, hyponatremi.

Säkerhetsdata från kliniska studier tyder på att lisinopril i allmänhet tolereras väl hos barn 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 (se detaljer nedan):

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns endast begränsad information från överdosering hos människa. Symtom som förknippas med överdos av ACE-hämmare kan omfatta hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, tackykardi, hjärtklappning, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Rekommenderad behandling vid 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 övervägas, om det finns tillgängligt. Om intaget skett nyligen ska åtgärder för att eliminera lisinopril vidtas (t.ex. kräkning, magpumpning, administrering av absorbenter och natriumsulfat). Lisinopril kan avlägsnas från cirkulationen 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: ACE-hämmare, ATC-kod: C09AA03

Lisinopril är en peptidyldipeptidashämmare. Lisinopril hämmar angiotensin convertning enzyme (ACE) som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till den vasokonstriktorpeptiden angiotensin II. Angiotensin II stimulerar också aldosteronsekretion från binjurebarken. Hämmning av ACE resulterar i sänkt koncentration av angiotensin II, vilket ger minskad vasokonstriktion och minskad aldosteronutsöndring. Den senare minskningen kan resultera i en ökad serumkaliumkoncentration. Trots att den blodtryckssänkande effekten av lisinopril primär tros bero på en hämmning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har lisinopril antihypertensiv effekt även hos patienter med en lågrenin-hypertoni. ACE är identiskt med kinas II, ett enzym som bryter ner 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 eller 35 mg en gång dagligen) med en låg dos (2,5 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

högdos lisinopril jämfört med lågdos. Symtomatisk förbättring var jämförbar hos patienter som behandlades med hög dos och låg dos lisinopril.

Resultatet av studien visar 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 att behandlingen sattes ut. Hosta förekom mindre frekvent hos patienter som fick hög dos lisinopril jämfört med låg dos. I studien GISSI-3 (2x2 faktoriell design) omfattande 19 394 patienter, behandlade under 6 veckor, jämfördes lisinopril, nitroglycerin och en kombination av dessa med en kontrollgrupp utan behandling. Vid administrering inom 24 timmar efter akut hjärtinfarkt gav lisinopril en statistiskt signifikant riskreduktion i mortalitet med 11 % ( $2p=0,03$ ) jämfört med kontrollgruppen. Riskreduktionen med nitroglycerin var inte signifikant, men kombinationen med lisinopril och nitroglycerin 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 plus nitroglycerin i 6 veckor, vilket indikerar att lisinopril har en preventiv effekt. Som förväntat vid all vasodilaterande behandling, medförde lisinopril-behandlingen ökad incidens av hypotoni och försämrad 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 2-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 albuminexkretionshastigheten i urin med 40 % jämfört med patienter behandlade med kalciumantagonisten. Kalciumantagonisten och lisinopril gav dock en liknande minskning av blodtrycket. Detta visar att den ACE-hämmande mekanismen hos lisinopril, utöver sin blodtryckssänkande effekt, också minskar mikroalbuminuri genom en direkt mekanism på renal vävnad.

Lisinoprilbehandling påverkar inte blodsockerregleringen, vilket visas genom avsaknad av signifikant påverkan på nivån av glukosylerat hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ).

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (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 var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. 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. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för

önskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

I en klinisk studie med 115 pediatrika patienter med hypertoni i åldern 6–16 år fick patienter 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 veckor, sänkte lisinopril administrerat en gång dagligen blodtrycket på ett dosberoende sätt med en konsekvent blodtryckssänkande effekt vid doser högre än 1,25 mg.

Denna effekt har bekräftats i en tillbakadragande fas, där det diastoliska trycket ökade med ca 9 mm Hg mer hos patienter som randomiserats till placebo än det gjorde hos patienter som randomiserades till att vara kvar på mitten och höga doser av lisinopril. Den dosberoende antihypertensiva effekten av lisinopril var genomgående i flera demografiska subgrupper: ålder, Tannerstadium, kön och ras.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lisinopril är en oraltaktiv ACE-hämmare som inte innehåller sulfhydrylgrupp.

### Absorption

Efter oral administrering av lisinopril nås maxkoncentrationen i serum inom cirka 7 timmar, även om tiden till maximal serumkoncentration tenderade att vara längre hos patienter med akut hjärtinfarkt. Lisinoprils genomsnittliga absorptionsgrad 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 med cirka 16 % hos patienter med hjärtsvikt. Absorption påverkas inte av födointag.

### Distribution

Lisinopril verkar inte vara bundet till serumproteiner förutom till cirkulerande ACE. Studier på råttor indikerar att lisinopril svårligen passerar blod-hjärnbarriären.

### 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 i friska frivilliga är cirka 50 ml/min. Minskande serumkoncentrationer uppvisar en förlängd terminal fas, vilken inte bidrar till läkemedelsackumulering. Den terminala fasen beror troligen på mättnadsbar bindning till ACE och är inte dosproportionell.

### Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion hos cirrospatienter ledde till en minskad lisinopril absorption (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 eliminationen av lisinopril. Som utsöndras via njurarna. Minskningen blir dock kliniskt relevant först när den glomerulära filtrationshastigheten är lägre än 30 ml/min. Vid mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 30–80 ml/min) ökade medel-AUC endast med 13 %, medan en ökning av medel-AUC med 4,5 gånger noterades vid svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 5–30 ml/min). Lisinopril kan avlägsnas genom dialys. Under 4 timmars hemodialys sjunker lisinoprils plasmakoncentration med i genomsnitt 60 %, med ett dialysclearance på mellan 40 och 55 ml/min.

### Hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt får högre exponering av lisinopril jämfört med friska personer (genomsnittlig ökning i AUC på 125 %), men baserat på återfunnen mängd lisinopril i urin är absorptionen reducerad med cirka 16 % jämfört med friska personer.

#### Pediatrik

Den farmakokinetiska profilen hos lisinopril har studerats hos 29 pediatrika patienter med hypertoni i åldern mellan 6 och 16 år, med ett GFR över 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Efter doser på 0,1 till 0,2 mg/kg, inträffade steady state maximala plasmakoncentrationer av lisinopril inom 6 timmar och absorptionsgraden baserat på återfunnen mängd i urin var ca 28 %. Dessa värden liknar dem som tidigare erhållits hos vuxna.

AUC och C<sub>max</sub> hos barn i denna studie överensstämde med de som observerats hos vuxna.

#### Äldre

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende prekliniska säkerhetsstudier såsom farmakologi, genotoxicitet 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 tros dels bero på en direkt effekt av ACE-hämmaren 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**

Kalciumvätefosfatdihydrat  
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri  
Magnesiumstearat  
Majstärkelse  
Mannitol (E421)  
Pregelatiniserad majstärkelse

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av PVC/PVDC/Al innehållande:

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadstrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Cardiostad 5 mg tabletter: 16349  
Cardiostad 10 mg tabletter: 16350  
Cardiostad 20 mg tabletter: 16351

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 10.9.2001  
Datum för den senaste förnyelsen: 24.1.2011

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

4.10.2019