

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Essentiaalinen hypertensio

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

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Aikaisempi diureettihoito

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

Käyttö iäkkäille potilaille

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

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

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

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -tabletit otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Symptomaattinen hypotensio

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

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

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

Aorttaläpän ja hiippaläpän ahtauma tai hypertrofinen kardiomyopatia

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ACE:n estäjähoidon aloituksen aiheuttama hypotensio voi johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen entisestään. Tällaisissa tilanteissa on ilmoitettu

munuaisten akuutista vajaatoiminnasta, joka yleensä on palautuva.

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

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

Aiempi diureettihoito

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

Munuaissiirtopotilaat

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

Anafylaktoidit reaktiot hemodialyysipotilailla

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

Anafylaktoidit reaktiot LDL-afereesin yhteydessä

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

Maksasairaudet

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän (tyvisolusyövän ja okasolusyövän) riskiä. Hydroklooritiatsidin

valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypin ihosyövän kehittymiselle.

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

Leikkaus ja anestesia

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

Vaikutukset metaboliaan ja umpieritykseen

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

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

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

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

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

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

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, hydroklooritiatsidin käyttö on lopetettava ja on annettava

asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

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).

Hyperkalemia

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

Yliherkkyys/angioedeema

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

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

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

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

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

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmistelellä ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen 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.

Siedätyshoito

Potilailla, jotka ovat käyttäneet ACE:n estäjiä siedätyshoidon (esim. pistiäisten myrkyille) aikana, on esiintynyt anafylaktoideja reaktioita. Nämä reaktiot vältettiin samoilla potilailla keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti. Reaktiot ilmenivät kuitenkin uudelleen, jos potilas vahingossa altistui uudelleen.

Neutropenia ja agranulosytoosi

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

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

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

Rotu

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

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

Yskä

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

Litium

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

Doping-testi

Lääkkeen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa positiivisen tuloksen doping-testeissä.

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksinkertainen esto

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

Litium

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

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän kanssa samanaikaisesti käytetään muita 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 hydroklooritiatsidin yhdistelmän ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä samanaikaisesti ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

Kääntyvien kärkien takykardialle altistavat lääkkeet

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

Trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet ja anestesia-aineet

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

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet)

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

Kulta

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

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien antihypertensiivistä vaikutusta.

Muut verenpainelääkkeet

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

Diabeteslääkkeet

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

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

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa elektrolyyttitasapainon häiriöitä, etenkin hypokalemiaa.

Kalsiumsuolat

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

Sydänglykosidit

Tiatsidien aiheuttamaan hypokalemiaan liittyy suurentunut digitalistoksisuuden riski.

Kolestyramiini ja kolestipoli

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

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariinikloridi)

Hydroklooritiatsidi saattaa vahvistaa näiden lääkkeiden vaikutusta.

Sotaloli

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia saattaa suurentaa sotalolihoitoon liittyvien rytmihäiriöiden riskiä.

Allopurinoli

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

Siklosporiini

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

Hepariini

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

Lovastatiini

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

Solunsalpaajat, immunosuppressantit, prokaiiniamidi

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

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

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

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

Samanaikainen hoito kudoksen plasminogeeniaktivaattoreilla voi lisätä angioedeeman riskiä.

Alkoholi, barbituraatit ja anesteetit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjät

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n

estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

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

Hydroklooritiatsidi

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

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

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

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

Imetyks

ACE:n estäjät

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

Hydroklooritiatsidi

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

henkilön yksilöllisestä herkkyydestä lääkkeen vaikutuksille.

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat yskä, heitehuimaus, hypotensio ja päänsärky. Niitä voi esiintyä 1-10 prosentilla potilaista. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä. Useimmissa tapauksissa ne eivät ole johtaneet hoidon lopettamiseen.

Lisinopriili

<i>Veri ja imukudos</i>	
Harvinainen	Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku
Hyvin harvinainen	Luuynidepressio, anemia, trombosytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi (ks. kohta 4.4), hemolyyttinen anemia, imusolmukesairaus, autoimmuunisairaus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Tuntematon	Anafylaktiset/anafylaktoidit reaktiot
<i>Umpieritys</i>	
Harvinainen	Antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukainen erityis
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Hyvin harvinainen	Hypoglykemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Melko harvinainen	Mielialan muutokset, masennusoireet
Harvinainen	Sekavuus
Tuntematon	Hallusinaatiot
<i>Hermosto</i>	
Yleinen	Heitehuimaus, päänsärky, pyörtyminen
Melko harvinainen	Parestesia, huimaus, makuhäiriöt, unihäiriöt
Harvinainen	Hajuaistin häiriöt
<i>Sydän</i>	
Melko harvinainen	Sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahtuma, liittyen mahdollisesti liian alhaiseen verenpaineeseen riskipotilailla (ks. kohta 4.4), palpitaatiot, takykardia
<i>Verisuonisto</i>	
Yleinen	Ortostaattiset vaikutukset (kuten ortostaattinen hypotensio)
Melko harvinainen	Raynaud'n oireyhtymä
Tuntematon	Punastuminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yleinen	Yskä (ks. kohta 4.4)
Melko harvinainen	Riniitti
Hyvin harvinainen	Bronkospasmi, sinuiitti, allerginen alveoliitti tai eosinofiilinen pneumonia
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	Ripuli, oksentelu
Melko harvinainen	Pahoinvointi, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt
Harvinainen	Suun kuivuminen
Hyvin harvinainen	Haimatulehdus, suolen angioedeema
<i>Maksa ja sappi</i>	
Melko harvinainen	Maksaentsyymi- ja bilirubiinipitoisuuksien suureneminen

Hyvin harvinainen	Maksatulehdus (hepatosellulaarinen tai kolestaattinen), keltaisuus, maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4) *
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	
Melko harvinainen	Ihottuma, kutina
Harvinainen	Yliherkkyys- tai angioneuroottinen turvotus: kasvojen, raajojen, huulien, kielen, ääninelimen tai kurkunpään angioneuroottinen turvotus (ks. kohta 4.4), urtikaria, alopesia, psoriaasi
Hyvin harvinainen	Hikoilu, pemfigus, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme, ihon pseudolymfooma **
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Yleinen	Munuaisten toimintahäiriö
Harvinainen	Uremia, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Hyvin harvinainen	Oliguria tai anuria
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
Melko harvinainen	Impotenssi
Harvinainen	Gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Melko harvinainen	Astenia, uupumus
<i>Tutkimukset</i>	
Melko harvinainen	Veren ureapitoisuuden nousu, seerumin kreatiinipitoisuuden nousu, hyperkalemia
Harvinainen	Hyponatremia

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

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

Hydroklooritiatsidi

<i>Infektiot</i>	
Tuntematon	Sylkirauhastulehdus
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)</i>	
Tuntematon	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
<i>Veri ja imukudos</i>	
Tuntematon	Leukopenia, neutropenia tai agranulosytoosi, trombositopenia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, luuydin depressio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Tuntematon	Anoreksia, hyperglykemia, glukosuria, hyperurikemia, elektrolyyttihäiriöt (kuten hyponatremia, hypokalemia, hypokloreeminen alkaloosi ja hypomagnesemia), kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksien nousu, kihti
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Tuntematon	Levottomuus, masennus, unihäiriöt
<i>Hermosto</i>	
Tuntematon	Ruokahaluttomuus, parestesiat, heikotus
<i>Silmät</i>	
Tuntematon	Ksantopsia, ohimenevä näön hämärtyminen, akuutti myopia ja äkillinen ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Tuntematon	Kiertohuimaus

<i>Sydän</i>	
Tuntematon	Posturaalinen hypotensio
<i>Verisuonisto</i>	
Tuntematon	Nekrotisoiva angiitti (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Hyvin harvinainen	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)
Tuntematon	Hengitysvaikeus (kuten pneumoniitti ja keuhkoedeema)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Tuntematon	Mahalaukun ärsytys, ripuli, ummetus, haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	
Tuntematon	Keltaisuus (intrahepaattinen kolestaasi)
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	
Tuntematon	Valoyliherkkyysoireet, ihottuma, ihon lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot, ihon lupus erythematosuksen reaktivaatio, urtikaria, anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Tuntematon	Lihaskouristukset, lihasheikkous
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
Tuntematon	Munuaisten toimintahäiriö, interstitiaalinen nefriitti
<i>Yleisoireet</i>	
Tuntematon	Kuume, heikkous

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

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

pitää seurata säännöllisesti.

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

Bradykardiaa ja voimakkaita vagusreaktioita hoidetaan atropiinilla.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Lisinopriili

Lisinopriili on peptidyylidipeptidaasin estäjä. Se estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), joka katalysoi angiotensiini I:n muuttumista vasokonstriktori-peptidi angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II stimuloi myös aldosteronin eritystä lisämunuaiskuoresta. ACE:n esto johtaa angiotensiini II:n pitoisuuden laskuun, mikä taas johtaa vasopressorivaikutuksen vähenemiseen ja vähentyneeseen aldosteronin erittymiseen. Jälkimmäinen voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuksien nousun. Vaikka lisinopriilin verenpainetta alentavan mekanismin on oletettu olevan pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteroni -järjestelmän suppressio, on osoitettu, että lisinopriililla on verenpainetta alentava vaikutus myös potilailla, joilla on matala reniini-pitoisuus. ACE on identtinen kininaasi II:n kanssa, joka on bradykiniiniä hajottava entsyymi. Bradykiniini on peptidi, jolla on vasodilatoiva vaikutus. Sen pitoisuuksien suurenemisen merkitystä lisinopriilin terapeuttiselle vaikutukselle ei ole vielä selvitetty täysin.

Hydroklooritiatsidi

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

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

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

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

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen

huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Lisinopriilin ja hydroklooritiatsidin samanaikaisella käytöllä on vähän tai ei ollenkaan vaikutusta näiden yksittäisten lääkeaineiden biologiseen hyväksikäytettävyyteen. Yhdistelmävalmiste on bioekvivalentti erillisten aineosien samanaikaisen antamisen kanssa.

Lisinopriili

Imeytyminen

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

Ruoka ei vaikuta lisinopriilin imeytymiseen.

Jakautuminen

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

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

Eliminaatio

Lisinopriili ei metaboloitu ja imeytynyt lääkeaine erittyy muuttumattomana virtsaan.

Säännöllisessä käytössä lisinopriilin tehokas puoliintumisaika on 12,6 tuntia. Terveillä henkilöillä

lisinopriilin puhdistuma on noin 50 ml/min. Suhteellisen pitkän terminaalivaiheen lisinopriilipitoisuudet seerumissa olivat matalia, eivätkä lisänneet lääkeaineen kumuloitumisvaaraa. Tämä terminaalivaihe ilmeisesti edustaa saturoituvaa sitoutumista ACE:hen ja oli riippumaton annoksesta.

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

Sydämen vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

Hydroklooritiatsidi

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

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

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veri-aivoestettä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Mannitoli (E421)
Maissitärkkelys
Tärkkelys, esigelatinoitu
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

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

Pakkaus koot: 30 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32275

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.01.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.06.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 20 mg lisinopril och 12,5 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit eller naturvit, rund, bikonvex tablett med en diameter på ca 8,0 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertension.

Kombinationsbehandling med lisinopril och hydroklortiazid är lämplig hos patienter vars hypertension inte kan behandlas med endast lisinopril (eller hydroklortiazid).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Essentiell hypertension

Vanlig dosering är en tablett en gång per dygn. Såsom andra läkemedel som administreras en gång per dygn, ska tablett tas ungefär samma tid varje dag. Om ett terapeutiskt svar inte uppnås med denna dos under 2–4 veckor kan doseringen ökas till två tabletter en gång per dygn.

Användning av ett kombinationspreparat med lisinopril och hydroklortiazid rekommenderas vanligtvis först då doserna av de enskilda läkemedlen i preparatet har enskilt justerats.

Direkt växling från monoterapi till användning av kombinationspreparat kan övervägas i situationer där det är kliniskt lämpligt.

Den största dagliga dosen är 40 mg lisinopril och 25 mg hydroklortiazid och detta får inte överskridas.

Nedsatt njurfunktion

Tiazider är inte ändamålsenliga diuretika hos patienter med nedsatt njurfunktion. De är ineffektiva hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min).

Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion ska inte användas som inledande behandling hos patienter med nedsatt njurfunktion. Preparatet kan användas hos patienter vars kreatininclearance är över 30 ml/min men under 80 ml/min, när man genom att skilt justera doserna av läkemedlen som preparatet

innehåller har visat behovet av doserna som kombinationspreparatet innehåller. Vid användning av endast lisinopril är den rekommenderade startdosen hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion 5–10 mg per dygn.

Tidigare diuretikabehandling

Symptomatisk hypotension kan uppträda efter den första Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion-dosen. Detta har uppträtt mer sannolikt hos patienter med hypovolemi eller hyponatremi orsakad av diuretikabehandling. Diuretikabehandlingen bör avbrytas 2–3 dagar innan inledande av Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion-behandlingen. Om detta inte är möjligt ska behandlingen inledas med enbart 5 mg lisinopril.

Användning hos äldre patienter

Doseringen behöver inte justeras hos äldre patienter.

I kliniska studier var effekten och toleransen av kombinationspreparatet med lisinopril och hydroklortiazid samma hos äldre hypertensionspatienter som hos yngre patienter.

Lisinopril med doser på 20–80 mg per dygn har visat sig vara lika effektiva hos äldre hypertensionspatienter (≥ 65 -åringar) som hos yngre hypertensionspatienter. Enbart lisinopril är lika effektivt vid sänkning av diastoliskt blodtryck som endast hydroklortiazid eller atenolol. I kliniska studier påverkade åldern inte toleransen för lisinopril.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten vid behandling av barn har inte säkerställts.

Administreringssätt

Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion-tabletterna tas oralt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, övriga sulfonamiderivat, någon annan ACE-hämmare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare angioödem i samband med behandling med ACE-hämmare
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Andra och tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Anuri
- Svårt nedsatt leverfunktion
- Användning av Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion samtidigt med preparat som innehåller aliskiren är kontraindicerat om patienten har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig användning av Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion med kombinationspreparat med sakubitril och valsartan är kontraindicerat. Behandling med Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion får inte inledas innan det gått minst 36 timmar sedan intaget av den senaste dosen av kombinationspreparatet med sakubitril och valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotension, hyperkalemi och försvagad njurfunktion (inklusive akut

njursvikt). Därför rekommenderas dubbel blockad av RAA-systemet med samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om dubbel blockad anses absolut nödvändigt ska det endast ges under övervakning av en specialist och njurarnas funktion, elektrolyter och blodtrycket ska övervakas frekvent och noggrant.

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

Symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension är sällsynt hos patienter med okomplicerad hypertension. Symptomatisk hypotension är mer sannolik hos patienter som är uttorkade, till exempel på grund av diuretikabehandling, saltfattig kost, dialysbehandling, diarré eller kräkningar eller som har svår reninberoende hypertension (se avsnitt 4.5 och 4.8). Hos dessa patienter ska serumets elektrolyter bestämmas regelbundet med lämpliga intervall. Inledandet av behandlingen och justering av läkemedelsdosen ska göras under en läkares övervakning hos patienter med en ökad risk för symptomatisk hypotension. Särskilt övervägande ska vidtas vid behandling av patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, eftersom ett kraftigt blodtrycksfall kan orsaka en hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

Om patienten utvecklar hypotension ska patienten ställas i liggande ställning och vid behov ska en intravenös infusion av fysiologisk natriumkloridlösning administreras. Övergående hypotension är inte ett hinder för fortsatt behandling. Det är möjligt att fortsätta behandlingen genom användning av en mindre dosering när blodvolymen och blodtrycket har normaliserats tillräckligt. Alternativt kan antingen lisinopril eller hydroklortiazid användas ensamt.

Lisinopril kan sänka det systemiska blodtrycket ytterligare hos vissa patienter med hjärtsvikt som har ett normalt eller lågt blodtryck. Denna reaktion kan förutses och är vanligtvis inte en orsak till att avbryta behandlingen. Om hypotensionen orsakar symptom kan en dosminskning eller avbrytning av behandlingen vara nödvändigt.

Aorta- och mitralisklaffstenos eller hypertrofisk kardiomyopati

I likhet med användning av andra vasodilatatorer ska kombinationen av lisinopril och hydroklortiazid ges med försiktighet till patienter med mitralisklaffstenos och/eller obstruktion i utflödeskanalen i vänster kammare, såsom aortastenos eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsatt njurfunktion

Tiazider är inte ändamålsenliga diuretika hos patienter med nedsatt njurfunktion. De är ineffektiva hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min).

Kombinationen av lisinopril och hydroklortiazid ska inte ges till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 80 ml/min) innan justering av dosen av preparatets läkemedel har visat att det finns ett behov av de doser som finns i kombinationspreparatet.

Hos patienter med hjärtsvikt kan hypotension orsakad av behandling med ACE-hämmare leda till ytterligare försvagad njurfunktion. I dessa situationer har akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel, rapporterats.

Hos vissa patienter med njurartärstenos i en ensam kvarvarande njure eller bilateral njurartärstenos har en ökning av blodets ureakoncentration och serumets kreatininkoncentration upptäckts. Värdena har vanligtvis korrigerats när behandlingen har avslutats. Detta är särskilt sannolikt hos patienter med nedsatt njurfunktion. I samband med renovaskulär hypertoni ökar risken för svår hypotension och nedsatt njurfunktion. Behandlingen av dessa patienter ska inledas under noggrann övervakning, med en låg dos och noggrann dositering. Eftersom diuretikabehandling kan ytterligare öka risken för de

ovannämnda kliniska händelserna, ska njurfunktionen övervakas under de första veckorna efter att kombinationsbehandling med lisinopril och hydroklortiazid inletts.

Hos vissa hypertensionspatienter utan tidigare känd njursjukdom har det upptäckts en vanligtvis liten och övergående förhöjning av blodets ureakoncentration och serumets kreatininkoncentration när lisinopril har getts tillsammans med ett diuretikum. Om detta upptäcks under kombinationsbehandling med lisinopril och hydroklortiazid, ska användningen av kombinationen avbrytas. Behandlingen kan inledas på nytt med en mindre dos eller genom att använda endast någotdera av läkemedlen enskilt.

Tidigare diuretikabehandling

Diuretikabehandling ska avslutas 2–3 dygn innan kombinationsbehandling med lisinopril och hydroklortiazid inleds. Om detta inte är möjligt inleds behandlingen med endast lisinopril med doseringen 5 mg per dag.

Njurtransplantationspatienter

Preparatet ska inte användas, eftersom erfarenhet om användning av preparatet efter njurtransplantation saknas.

Anafylaktoida reaktioner hos hemodialyspatienter

Kombinationsbehandling med lisinopril och hydroklortiazid är inte avsett för patienter som behöver dialysbehandling på grund av nedsatt njurfunktion. Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som särskilda hemodialysingrepp har utförts till (t.ex. hemodialys utfört med AN69-high-flux-membran) under behandling med ACE-hämmare. Hos dessa patienter ska användning av en annan typ av dialysmembran eller blodtryckssänkande läkemedel från en annan läkemedelsklass övervägas.

Anafylaktoida reaktioner i samband med LDL-aferes

I sällsynta fall har patienter som behandlats med ACE-hämmare drabbats av livsfarliga anafylaktiska reaktioner i samband med LDL-aferes som utförts med dextransulfat. Dessa symptom kan undvikas genom att tillfälligt avbryta behandlingen med ACE-hämmare före varje aferes.

Leversjukdomar

Tiazider ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion eller progredierande leversjukdom, eftersom redan mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan orsaka leverkoma (se avsnitt 4.3). I samband med ACE-hämmare har det i sällsynta fall förekommit ett syndrom som börjar med kolestatisk ikterus eller hepatit och utvecklas till fulminant nekros och leder (ibland) till döden. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Användningen av kombinationspreparat med lisinopril och hydroklortiazid ska avbrytas om patienten utvecklar gulsot eller betydligt förhöjda leverenzymvärden. Dessutom ska en läkare övervaka patienterna noggrant.

Icke-melanom hudcancer

I två epidemiologiska studier som baserar sig på Danmarks nationella cancerregister har det iakttagits att exponering för en ökande kumulativ hydroklortiaziddos ökar risken för icke-melanom hudcancer (basaliom och skivepitelkarcinom). Verkningsättet av hydroklortiazid, som sensibiliserar för ljus, utgör eventuellt mekanismen bakom utvecklingen av icke-melanom hudcancer.

Patienter som använder hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer, och de ska uppmanas att granska sin hud med jämna mellanrum för eventuella nya förändringar och omedelbart meddela om misstänkta hudförändringar. Patienterna ska också informeras om möjliga förebyggande åtgärder (t.ex. möjligast liten exponering för solljus och ultraviolett strålning samt

lämpligt skydd i samband med exponering), så att risken för hudcancer kan hållas så liten som möjligt. Misstänkta hudförändringar ska undersökas genast, och histologisk undersökning av eventuella biopsier ska genomföras omedelbart. Användning av hydroklortiazid hos patienter som tidigare haft icke-melanom hudcancer ska vid behov omvärderas (se även avsnitt 4.8).

Kirurgi och anestesi

Lisinopril kan hämma bildandet av angiotensin II till följd av kompensatorisk reninfrisättning i samband med hypotonorsakande medel som används i samband med större operationer eller anestesi. Denna sänkning av blodtrycket kan korrigeras genom att öka på vätskevolymen.

Metabola och endokrina effekter

Behandling med tiazider kan försvaga glukostoleransen. Dosjustering av antidiabetika, såsom insulin, kan krävas. Latent diabetes mellitus kan komma fram under behandling med tiazider. Blodsockret hos diabetiker som använder orala antidiabetika eller insulin ska övervakas noggrant under den första månaden då behandling med ACE-hämmare har inletts (se avsnitt 4.5). Behandling med tiaziddiuretika kan förknippas med förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden.

Behandling med tiazider kan orsaka hyperurikemi eller gikt hos vissa patienter. Lisinopril kan dock öka utsöndringen av urinsyra i urinen och därmed minska den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

Störningar i elektrolytbalansen

Tidvis bestämning av serumets elektrolyter är nödvändigt med passliga intervall hos alla patienter som behandlas med diuretika.

Tiazider, såsom hydroklortiazid, kan orsaka störningar i vätske- eller elektrolytbalansen (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Symptom på störningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, svaghet, letargi, sömnhet, muskelsmärk eller -kramper, muskelsvaghet, hypotension, oliguri, takykardi och störningar i matsmältningskanalen, såsom illamående eller kräkningar. Utspädningshyponatremi kan förekomma hos patienter med ödem då det är mycket varmt. Kloridbristen är vanligen lindrig och kräver inte behandling. Tiazider har visats öka utsöndringen av magnesium i urinen, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och orsaka tidvis och lätt förhöjning av serumkoncentrationen av kalcium. Betydlig hyperkalcemi kan också tyda på dold hyperparatyreos. Behandling med tiazider ska avslutas före undersökningar av bisköldkörtelfunktionen utförs.

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska hydroklortiazid sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Serumkoncentration av kalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi, eftersom de hämmar utsöndringen av aldosteron. Om patientens njurfunktion är normal, är denna effekt vanligtvis inte betydlig. Hyperkalemi är ändå möjligt om patienten har nedsatt njurfunktion och/eller patienten använder kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol (dvs. kombinationspreparat med trimetoprim och sulfametoxazol), och särskilt om patienten använder aldosteronhämmare eller

angiotensinreceptorblockerare. Om patienten använder ACE-hämmare ska försiktighet iakttas vid användning av kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare och serumkoncentrationen av kalium och njurfunktionen ska övervakas (se avsnitt 4.5).

Hyperkalemi

Hyperkalemi kan uppträda under behandling med ACE-hämmare. Risken för utveckling av hyperkalemi finns hos patienter med nedsatt njurfunktion, diabetes mellitus, hypoadosteronism eller hos patienter som samtidigt använder kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättning innehållande kalium eller som tar andra aktiva ämnen som ökar mängden kalium i serum (t.ex. heparin, kotrimoxazol, som även är känd med namnet trimetoprim/sulfametoxazol). Om användning av de ovannämnda ämnena i kombination anses passande, rekommenderas övervakning av serumets kalium med jämna mellanrum (se avsnitt 4.5).

Överkänslighet/angioödem

Angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, ljudorgan eller struphuvudet har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, såsom lisinopril. Detta kan uppträda när som helst under behandlingen. I detta fall ska behandlingen med lisinopril avslutas omedelbart och en lämplig behandling och övervakning ska inledas för att en fullständig tillbakagång av symptomen kan säkerställas innan patienten skickas hem. En långvarig uppföljning av patienter kan vara nödvändigt i även de situationer där svullnad endast förekommer i tungan och andningssvårigheter saknas, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräckligt.

Dödsfall på grund av angioödem som orsakat svullnad i struphuvudet eller tungan har rapporterats i mycket sällsynta fall. Luftvägsobstruktion är sannolikt om patienten har svullnad i tungan, ljudorganen eller struphuvudet, särskilt om patienten tidigare genomgått något kirurgiskt ingrepp i luftvägarna. Denna situation kräver brådskande, akut behandling, t.ex. administrering av adrenalin eller upprätthållande av luftvägar. Patienten ska övervakas noggrant tills symptomen försvunnit fullständigt och permanent.

Angioödem förknippat med användning av ACE-hämmare förekommer vanligare hos svarta än hos icke-svarta patienter.

Hos patienter som tidigare haft angioödem utan någon koppling till behandling med ACE-hämmare kan ha en större risk för angioödem under behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Hos patienter som behandlas med tiazider kan överkänslighetsreaktioner uppträda oavsett om patienten tidigare haft allergi eller bronkialastma. I samband med användning av tiazider har förvärring och aktivering av systemisk lupus erythematosus rapporterats.

Samtidig användning av ACE-hämmare och kombinationspreparat med sakubitril och valsartan är kontraindicerat på grund av en ökad risk för angioödem. Behandling med kombinationspreparat som innehåller sakubitril och valsartan får inte inledas innan det gått minst 36 timmar sedan den sista Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion-dosen. Behandling med Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion får inte inledas innan det gått minst 36 timmar sedan intaget av den sista dosen av kombinationspreparat med sakubitril och valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan öka risken för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan som kan vara förknippad med försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Om patienten sedan tidigare använder någon ACE-hämmare ska försiktighet iakttas när användning av racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin inleds.

Desensibilisering

Hos patienter som har använt ACE-hämmare under desensibiliseringsbehandling (t.ex. mot stekelgift) har anafylaktoida reaktioner uppträtt. Dessa reaktioner undveks hos samma patienter genom att tillfälligt avbryta behandlingen med ACE-hämmare. Reaktionerna uppträdde dock på nytt om patienten av misstag exponerades igen.

Neutropeni och agranulocytos

Neutropeni eller agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion utan andra komplicerande faktorer uppträder neutropeni sällan. Neutropeni och agranulocytos korrigeras när behandlingen med ACE-hämmare avslutas. Vid användning av lisinopril ska extrem försiktighet iaktas hos patienter med en kollagensjukdom som påverkar blodkärlen, immunsuppressions-, allopurinol- eller prokainamidmedicinering eller flera av dessa komplicerande faktorer, särskilt om patienten sedan tidigare har funktionsstörning i njurarna. Hos vissa av dessa patienter utvecklades allvarliga infektioner, som i några fall inte reagerade på intensiv antibiotikabehandling. Om lisinopril används av dessa patienter, rekommenderas regelbunden kontroll av antalet vita blodkroppar. Dessutom ska patienterna instrueras att rapportera alla tecken på infektion.

Effusion av åderhinnan, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till effusion av åderhinnan och tillhörande synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symptomen omfattar akut nedsatt synskärpa eller ögonsmärta och de uppträder vanligtvis några timmar eller veckor efter inledd läkemedelsbehandling. Obehandlat trångvinkelglaukom kan leda till bestående synförlust. Behandlingen är i första hand att avsluta behandlingen med hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Brådskande medicinsk eller kirurgisk behandling kan övervägas, om det intraokulära trycket inte fås under kontroll. Tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin kan vara en riskfaktor för utvecklingen av trångvinkelglaukom.

Ras

Angioödem som förknippas med användningen av ACE-hämmare uppträder mer vanligt hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter.

Den blodtryckssänkande effekten av lisinopril, i likhet med andra ACE-hämmare, kan vara svagare hos svarta patienter än hos andra patientgrupper. Detta kan bero på att en låg reninaktivitet är mer allmän hos svarta hypertensionspatienter.

Hosta

Hosta har rapporterats i samband med behandling med ACE-hämmare. Hostan är oftast torr, ihållande och försvinner då behandlingen avslutas. Hosta orsakad av behandling med ACE-hämmare ska beaktas vid differentialdiagnos av hosta.

Litium

Samtidig användning av ACE-hämmare och litium rekommenderas generellt sett inte (se avsnitt 4.5).

Dopingtest

Hydroklortiazid som läkemedlet innehåller kan orsaka ett positivt resultat i dopingtest.

Graviditet

Användning av ACE-hämmare ska inte inledas under graviditet. Om en kvinna som använder ACE-hämmare avser att bli gravid, ska hon ges en annan blodtryckssänkande medicinering som är säker även under graviditeten, om inte användning av ACE-hämmare anses vara absolut nödvändigt. När en graviditet konstateras, ska användningen av ACE-hämmare avslutas omedelbart, och vid behov ska en annan medicinering inledas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

I kliniska studier har det upptäckts att dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet) med hjälp av samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren är förknippat med ökad frekvens för biverkningar, t.ex. hypotension, hyperkalemi och försvagad njurfunktion (inklusive akut njursvikt), jämfört med användningen av endast en aktiv substans som påverkar RAA-systemet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Litium

Vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare har övergående förhöjda serumkoncentrationer av litium och toxicitet rapporterats. Diuretika och ACE-hämmare minskar njurclearance av litium, varvid risken för litiumtoxicitet ökar mycket. Därför rekommenderas inte samtidig användning av kombinationen med lisinopril och hydroklortiazid tillsammans med litium. Om samtidig användning trots allt är nödvändig ska serumkoncentrationen av litium övervakas (se avsnitt 4.4).

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

Trots att serumkoncentrationen av kalium vanligtvis hålls inom normala gränser, kan det hos vissa patienter som behandlas med kombinationsbehandling med lisinopril och hydroklortiazid uppträda hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolaktin, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan orsaka en signifikant ökning av serumkoncentrationen av kalium. Försiktighet ska även iaktas när kombinationen med lisinopril och hydroklortiazid används med andra läkemedel som ökar serumkoncentrationen av kalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (ett kombinationspreparat med trimetoprim och sulfametoxazol), eftersom trimetoprim är känt för att ha en liknande kaliumsparande diuretikaeffekt som amilorid. Därför rekommenderas användning av kombinationen med lisinopril och hydroklortiazid tillsammans med de ovannämnda läkemedlen inte. Om samtidig användning är indicerat ska försiktighet iaktas vid behandlingen och serumkoncentrationen av kalium ska övervakas med täta mellanrum.

Läkemedel som utsätter för torsades de pointes

På grund av risken för hypokalemi ska försiktighet iaktas vid samtidig användning av hydroklortiazid och läkemedel som utsätter för torsades de pointes (t.ex. vissa antiarytmika och antipsykotika samt andra läkemedel som är kända för att utsätta för torsades de pointes).

Tricykliska antidepressiva medel, antipsykotika och anestetika

Samtidig användning av vissa anestetika, tricykliska antidepressiva medel och antipsykotika med ACE-hämmare kan sänka blodtrycket ytterligare (se avsnitt 4.4).

NSAID-läkemedel

Kontinuerlig användning av NSAID-läkemedel (inklusive selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra > 3 g/dygn och icke-selektiva NSAID-läkemedel) kan försvaga den blodtryckssänkande och diuretiska effekten av ACE-hämmare och tiaziddiuretika. NSAID-läkemedel

och ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkoncentrationen av kalium, vilket kan leda till försvagad njurfunktion. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Akut nedsatt njurfunktion har sällan förekommit, men har förekommit särskilt hos patienter med försvagad njurfunktion, såsom äldre patienter eller patienter som lider av uttorkning.

Guld

Hos patienter som använder ACE-hämmare har nitritoida reaktioner (eventuellt mycket svåra symptom, såsom rodnad, illamående, yrsel och hypotension orsakade av vasodilatation) rapporterats mer än vanligt efter användning av injicerbart guld (t.ex. natriumaurotiomalat).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan försvaga den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Samtidig användning av sådana läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av kombinationspreparatet med lisinopril och hydroklortiazid. Samtidig användning av glyceryltrinitrat, andra nitrater eller andra vasodilatatorer kan sänka blodtrycket ytterligare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier tyder på att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, orala antidiabetika) kan förstärka den blodsockersänkande effekten av dessa ämnen och öka risken för hypoglykemi. Detta uppträder mer sannolikt under de första behandlingsveckorna och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Amfotericin B (parenteral), karbenoxolon, kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) och kontaktlaxativ

Hydroklortiazid kan förstärka störningar i elektrolytbalansen, särskilt hypokalemi.

Kalciumsalter

Förhöjda serumkoncentrationer av kalcium till följd av försvagad kalciumutsöndring kan förekomma om patienten samtidigt använder tiaziddiuretika.

Hjärtglykosider

Hypokalemi orsakad av tiazider är förknippad med förhöjd risk för digitalistoxicitet.

Kolestyramin och kolestipol

Dessa ämnen kan fördröja eller minska absorptionen av hydroklortiazid. Därför ska sulfonamiddiuretika tas minst 1 timme före intaget av dessa läkemedel eller 4–6 timmar efter dem.

Icke-depolariserande muskelrelaxantia (t.ex. tubokurarinklorid)

Hydroklortiazid kan förstärka effekten av dessa läkemedel.

Sotalol

Hypokalemi orsakad av tiazider kan öka risken för arytmier förknippade med sotalolbehandling.

Allopurinol

Samtidig användning av ACE-hämmare och allopurinol ökar risken för nedsatt njurfunktion och kan öka risken för leukopeni.

Ciklosporin

Samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin ökar risken för njurskador. Vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin kan hyperkalemi förekomma. Övervakning av serumkoncentrationen av kalium rekommenderas.

Heparin

Vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin kan hyperkalemi uppträda. Övervakning av serumkoncentrationen av kalium rekommenderas.

Lovastatin

Samtidig användning av ACE-hämmare och lovastatin ökar risken för hyperkalemi.

Cytostatika, immunsuppressorer, prokainamid

Samtidig användning med ACE-hämmare kan öka risken för leukopeni (se avsnitt 4.4.).

Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare och kombinationspreparat med sakubitril och valsartan är kontraindicerat, eftersom det ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig användning av ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan orsaka en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med plasminogenaktivatorer för vävnader kan öka risken för angioödem.

Alkohol, barbiturater och anestetika

Postural hypotension kan förvärras vid samtidig användning av alkohol, barbiturater eller anestetika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare

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

Resultat från epidemiologiska studier tyder på att exponering för ACE-hämmare under den första graviditetstrimestern ökar risken för missbildningar hos fostret. Resultaten har inte påvisats fullständigt, men en aningen förhöjd risk kan inte uteslutas. Om en kvinna som använder ACE-hämmare försöker bli gravid ska hennes blodtrycksmedicinering bytas ut till ett annat alternativ som är säkert även under graviditet, såvida användning av ACE-hämmare inte anses vara absolut nödvändigt. När graviditet konstateras ska användning av ACE-hämmare avslutas genast, och vid behov ska en annan medicinering påbörjas.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under den andra och den tredje graviditetstrimestern är skadligt för utvecklingen av fostret (njurfunktionen försvagas, mängden fostervatten minskar, skallens förbening blir långsammare) och den nyfödda (det kan uppträda njursvikt, hypotension och hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om fostret under den andra och den tredje graviditetstrimestern har exponerats för ACE-hämmare rekommenderas det att man genomför en ultraljudsundersökning av fostrets njurfunktion och dess skalle. Spädbarn, vars mödrar har använt ACE-hämmare, ska övervakas noga för hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under den första graviditetstrimestern. Djurförsök är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. På grund av den farmakologiska mekanismen av hydroklortiazid kan dess användning under den andra och den tredje graviditetstrimestern försvaga den fetoplacental blodcirkulationen och orsaka biverkningar hos fostret och den nyfödda, såsom ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas för att behandla svullnad, hypertension eller havandeskapsförgiftning som uppkommit under graviditeten, eftersom det kan orsaka minskad plasmavolym och försvagad blodcirkulation i placentan utan fördelaktiga effekter på den behandlade sjukdomen.

Hydroklortiazid ska inte användas vid behandling av essentiell hypertension under graviditet, förutom i sällsynta fall där andra behandlingsalternativ inte är möjliga.

Amning

ACE-hämmare

Eftersom det inte finns någon information om användning av Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion under amning, rekommenderas Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion inte. Under amningen ska en behandling väljas, vars säkerhet är bättre känd. Detta gäller speciellt vid amningen av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i modersmjölken. Höga tiaziddoser kan orsaka kraftig urinutsöndring och därmed hämma mjölkproduktionen. Därför rekommenderas inte användning av Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion under amning. Om Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion används under amning ska doserna vara så små som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Liksom andra blodtryckssänkande medel kan Lisinopril/Hydrochlorothiazide Orion ha en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, särskilt i början av behandlingen, vid dosjustering eller om läkemedlet används tillsammans med alkohol. Effekterna beror dock på personens individuella känslighet mot läkemedlets effekter.

Vid bilkörning eller användning av maskiner ska det beaktas att svindel eller trötthet ibland kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats i samband med användning av lisinopril eller hydroklortiazid. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$,

< 1/10), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste rapporterade biverkningarna är hosta, svindel, hypotension och huvudvärk. Dessa kan uppträda hos 1–10 % av patienterna. I kliniska studier har biverkningarna vanligtvis varit lindriga och övergående. I de flesta fallen har de inte lett till avslutning av behandlingen.

Lisinopril

<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Sällsynta	Minskning av hemoglobin, minskning av hematokrit
Mycket sällsynta	Benmärgsdepression, anemi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos (se avsnitt 4.4), hemolytisk anemi, lymfadenopati, autoimmun sjukdom
<i>Immunsystemet</i>	
Ingen känd frekvens	Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner
<i>Endokrina systemet</i>	
Sällsynta	Inadekvat utsöndring av antidiuretiskt hormon
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Mycket sällsynta	Hypoglykemi
<i>Psykiska störningar</i>	
Mindre vanliga	Humörsvängningar, depressionssymptom
Sällsynta	Förvirring
Ingen känd frekvens	Hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk, svimning
Mindre vanliga	Parestesi, svindel, smakstörningar, sömnstörningar
Sällsynta	Störningar i luktsinnet
<i>Hjärtat</i>	
Mindre vanliga	Hjärtinfarkt eller cerebrovasculär händelse, eventuellt förknippat med hypotension hos riskpatienter (se avsnitt 4.4), palpitationer, takykardi
<i>Blodkärl</i>	
Vanliga	Ortostatiska effekter (såsom ortostatisk hypotension)
Mindre vanliga	Raynauds syndrom
Ingen känd frekvens	Rodnad
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Vanliga	Hosta (se avsnitt 4.4)
Mindre vanliga	Rinit
Mycket sällsynta	Bronkospasm, sinuit, allergisk alveolit eller eosinofil pneumoni
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	Diarré, kräkningar
Mindre vanliga	Illamående, buksmärta, matsmältningsstörningar
Sällsynta	Muntorrhet
Mycket sällsynta	Pankreatit, intestinalt angioödem
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mindre vanliga	Förhöjda koncentrationer av leverenzymmer och bilirubin
Mycket sällsynta	Leverinflammation (hepatocellulär eller kolestatisk), gulsot, leversvikt (se avsnitt 4.4) *
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Mindre vanliga	Utslag, klåda
Sällsynta	Överkänslighets- eller angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, ljudorgan eller struphuvud (se avsnitt 4.4), urtikaria, alopeci, psoriasis
Mycket sällsynta	Svetning, pemfigus, toxisk epidermal nekrolys, Stevens–Johnsons syndrom

	och erythema multiforme, kutant pseudolymfom **
<i>Njurar och urinvägar</i>	
Vanliga	Njurdysfunktion
Sällsynta	Uremi, akut njursvikt
Mycket sällsynta	Oliguri eller anuri
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
Mindre vanliga	Impotens
Sällsynta	Gynekomasti
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>	
Mindre vanliga	Asteni, utmattning
<i>Undersökningar</i>	
Mindre vanliga	Förhöjd ureakoncentration i blodet, förhöjt serumkreatinin, hyperkalemi
Sällsynta	Hyponatremi

* I mycket sällsynta fall har leverinflammation utvecklats till leversvikt. Om gulsot uppträder hos en patient som använder kombinationspreparat med lisinopril och hydroklortiazid eller om leverenzymvärdena stiger betydligt ska behandlingen avbrytas och patientens tillstånd övervakas.

** Ett symptomkomplex som följande symptom kan tillhöra, har rapporterats: feber, vaskulit, muskel- och ledsmärta eller artrit, positiva kärnantikroppar (ANA), förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensibilitet eller andra hudsymptom kan även uppträda.

Hydroklortiazid

<i>Infektioner och infestationer</i>	
Ingen känd frekvens	Spottkörtelinflammation
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	
Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basaliom och skivepitelkarcinom)
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Ingen känd frekvens	Leukopeni, neutropeni eller agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmärgsdepression
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Ingen känd frekvens	Anorexi, hyperglykemi, glukosuri, hyperurikemi, elektrolytstörningar (såsom hyponatremi, hypokalemi, hypokloremisk alkalos och hypomagneseми), förhöjda kolesterol- och triglyceridkoncentrationer, gikt
<i>Psykiska störningar</i>	
Ingen känd frekvens	Rastlöshet, depression, sömnstörningar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Ingen känd frekvens	Aptitlöshet, parestesier, svaghet
<i>Ögon</i>	
Ingen känd frekvens	Xantopsi, övergående dimsyn, akut myopi och akut trångvinkelglaukom, effusion av åderhinnan
<i>Öron och balansorgan</i>	
Ingen känd frekvens	Vertigo
<i>Hjärtat</i>	
Ingen känd frekvens	Postural hypotension
<i>Blodkärl</i>	
Ingen känd frekvens	Nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Andningssvårighet (såsom pneumonit och lungödem)

<i>Magtarmkanalen</i>	
Ingen känd frekvens	Irritation i magsäcken, diarré, förstoppning, pankreatit
<i>Lever och gallvägar</i>	
Ingen känd frekvens	Gulsot (intrahepatisk kolestas)
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Ingen känd frekvens	Ljusöverkänslighetsreaktioner, utslag, kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, urtikaria, anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Ingen känd frekvens	Muskelkramper, muskelsvaghet
<i>Njurar och urinvägar</i>	
Ingen känd frekvens	Njurdysfunktion, interstitiell nefrit
<i>Allmänna symptom</i>	
Ingen känd frekvens	Feber, svaghet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Enligt data från epidemiologiska studier har man iakttagit en koppling mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer som är associerad med en kumulativ dos (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns begränsat med data om överdosering hos människor. Möjliga symptom vid överdosering av ACE-hämmare är bl.a. hypotension, cirkulationskollaps, elektrolystörningar, nedsatt njurfunktion, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta.

Som behandling vid överdosering rekommenderas intravenös administrering av fysiologisk saltlösning som infusion. Om hypotension uppkommer ska patienten placeras i liggande ställning. Intravenös administrering av angiotensin II-infusion eller katekolaminer kan övervägas om de finns tillgängliga. Om preparatet nyligen svalts, försöker man avlägsna lisinopril ur kroppen (t.ex. genom att få patienten att kräkas, med magsköljning, genom administrering av absorberande ämnen och natriumsulfat). Lisinopril kan elimineras från blodcirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Användning av en pacemaker är nödvändigt om patienten har vårdresistent bradykardi. Vitala funktioner, serumets elektrolytvärden och kreatininkoncentrationer ska kontrolleras regelbundet.

Övriga symptom på överdosering av hydroklortiazid är förstärkt diures, sänkt medvetandegrad (även djup medvetlöshet), kramper, pares, hjärtarytmier och nedsatt njurfunktion.

Bradykardi och kraftiga vagusreaktioner behandlas med atropin.

Om även digitalis har administrerats till patienten kan hypokalemi öka hjärtarytmier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare och diuretika
ATC-kod: C09BA03

Lisinopril/Hydrochlorothiazid Orion är ett fast kombinationspreparat med lisinopril, hämmare av angiotensinkonvertasenzym (ACE), och hydroklortiazid, tiaziddiuretika. Komponenternas verkningsmekanismer kompletterar varandra, varvid en additiv blodtryckssänkande effekt uppnås.

Lisinopril

Lisinopril är en peptidyldipeptidashämmare. Lisinopril hämmar angiotensinkonvertasenzymet (ACE) som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till vasokonstriktionspeptid angiotensin II. Angiotensin II stimulerar också aldosteronutsöndring från binjurebarken. Hämning av ACE leder till sänkt koncentration av angiotensin II, vilket i sin tur leder till minskad vasopressoreffekt och minskad aldosteronutsöndring. Det senare kan orsaka förhöjda serumkoncentrationer av kalium. Trots att den blodtryckssänkande mekanismen av lisinopril har ansetts vara huvudsakligen suppression av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har det visats att lisinopril har en blodtryckssänkande effekt även hos patienter med låg reninkoncentration. ACE är identiskt med kininas II som är ett enzym som bryter ner bradykinin. Bradykinin är en peptid med en vasodilaterande effekt. Huruvida förhöjda nivåer av bradykinin bidrar till den terapeutiska effekten av lisinopril har ännu inte utretts fullständigt.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett diuretikum och ett blodtryckssänkande läkemedel. Den har en effekt på distala njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid nästan lika mycket. Utsöndring av natrium i urinen kan i viss utsträckning leda till utsöndring av även kalium och bikarbonat. Mekanismen för den blodtryckssänkande effekten av tiazider är okänd. Tiazider har vanligtvis ingen effekt på ett normalt blodtryck.

I två omfattande randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) undersöktes samtidigt bruk av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

I ONTARGET-studien hade patienterna tidigare haft kardiovaskulära eller cerebrovaskulära sjukdomar eller typ 2-diabetes, och dessutom förekom det tecken på målorganskada. I VA NEPHRON-D-studien hade patienterna typ 2-diabetes och diabetesnefropati. Dessa studier påvisade ingen betydande fördelaktig effekt på renala eller kardiovaskulära ändpunkter och dödlighet, men risken för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotension iaktogs öka jämfört med monoterapi. Dessa resultat lämpar sig även för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare med tanke på deras liknande farmakodynamiska egenskaper. Därför ska patienter med diabetesnefropati inte använda ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare samtidigt.

I ALTITUDE-studien (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) testades den nåbara nyttan av tillägget av aliskiren i standardbehandlingen, där ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorblockerare används hos patienter med både typ 2-diabetes och en kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades tidigt på grund av en ökad risk för biverkningar. Kardiovaskulära dödsfall och stroke var antalsmässigt vanligare i aliskirengruppen än i placebogruppen, och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotension och njursvikt) rapporterades oftare i aliskirengruppen än i placebogruppen.

Icke-melanom hudcancer: Enligt data från epidemiologiska studier har man iakttagit en koppling mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer som är associerad med en kumulativ dos. En studie omfattade en population med 71 533 basaliomfall och 8 629 fall av skivepitelkarcinom och de

matchades till kontrollpopulationer omfattande 1 430 833 respektive 172 462 patienter. Den anpassade oddskvoten associerad med användning av höga doser hydroklortiazid (kumulativt $\geq 50\ 000$ mg) var 1,29 (95-procentigt konfidensintervall: 1,23–1,35) vid basaliom och 3,98 (95-procentigt konfidensintervall: 3,68–4,31) vid skivepitelkarcinom. En tydlig kumulativ dos-responsrelation iaktogs både vid basaliom och vid skivepitelkarcinom. En annan studie visade att det kan finnas en koppling mellan läppcancer (skivepitelkarcinom) och exponering för hydroklortiazid: 633 läppcancerfall matchades till kontrollpopulationer omfattande 63 067 patienter med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. En kumulativ dos-responsrelation påvisades, när den anpassade oddskvoten var 2,1 (95-procentigt konfidensintervall: 1,7–2,6) som ökade till 3,9 (3,0–4,9) i samband med höga doser (~25 000 mg) och till 7,7 (5,7–10,5) med den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig användning med lisinopril och hydroklortiazid har en liten eller ingen effekt på biotillgängligheten av de enskilda läkemedlen. Kombinationspreparatet är bioekvivalent med samtidig administrering av enskilda ingredienser.

Lisinopril

Absorption

Den maximala serumkoncentrationen efter en oral lisinopril-dos uppnås inom ca 7 timmar. Hos hjärtinfarktpatienter uppnås den maximala serumkoncentrationen av lisinopril en aning långsammare. På basen av koncentrationsbestämningar gjorda från urinen är absorptionen av lisinopril i genomsnitt ca 25 % (interindividuell variabilitet 6–60 %) med alla testade doser (5–80 mg). Hos patienter med hjärtsvikt är den absoluta biotillgängligheten ca 16 % mindre.

Föda påverkar inte absorptionen av lisinopril.

Distribution

Lisinopril binder sig uppenbarligen inte till andra serumproteiner än till ACE.

Studier utförda med råttor visar att lisinopril passerar blod-hjärnbarriären dåligt.

Eliminering

Lisinopril metaboliseras inte och det absorberade läkemedlet utsöndras oförändrat i urinen.

Vid regelbunden användning är den effektiva halveringstiden för lisinopril 12,6 timmar. Hos friska personer är clearance av lisinopril ca 50 ml/min. Lisinoprilkoncentrationerna i den relativt långa terminalfasen var låga och ökade inte läkemedlets kumuleringsrisk. Detta terminalskele representerar förmodligen saturerande bindning till ACE och var inte beroende av dosen.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion är absorptionen av lisinopril mindre (absorptionen ca 30 % mindre i koncentrationsbestämning från urinen). Trots detta är exponeringen för läkemedlet större (ca 50 %) än hos friska, eftersom clearance av läkemedlet är mindre.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion minskar elimineringen av lisinopril som utsöndras via njurarna, men dess betydelse blir kliniskt signifikant först då den glomerulära filtrationshastigheten är mindre än 30 ml/min.

Farmakokinetiska parametrar för lisinopril efter flera läkemedelsdoser på 5 mg hos patienter med nedsatt njurfunktion					
Njurfunktion Mätt från kreatininclearance	n	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC (0–24 h) (ng/h/ml)	T _{1/2} (h)
>80 ml/min	6	40,3	6	492 ± 172	6,0 ± 1,1
30–80 ml/min	6	36,6	8	555 ± 364	11,8 ± 1,9
5–30 ml/min	6	106,7	8	2228 ± 938	19,5 ± 5,2

När kreatininclearance var 30–80 ml/min ökade det genomsnittliga AUC-värdet med endast 13 %. Däremot när kreatininclearance var 5–30 ml/min ökade det genomsnittliga AUC-värdet 4–5-faldigt.

Lisinopril kan avlägsnas ur kroppen genom dialys. Plasmakoncentrationen av lisinopril minskade i genomsnitt med 60 % under fyra timmars hemodialys då clearance av dialysen var 40–55 ml/min.

Hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt utsätts mer för lisinopril jämfört med friska patienter (AUC i genomsnitt 125 % större), men baserat på koncentrationsbestämningar från urinen är absorptionen av lisinopril ca 16 % mindre hos patienter med hjärtsvikt än hos friska.

Äldre patienter

Hos äldre patienter är plasmakoncentrationen av lisinopril högre (AUC ca 60 % större) än hos unga.

Hydroklortiazid

Då man följt plasmakoncentrationerna i minst 24 timmar har halveringstiden i plasma visats vara 5,6–14,8 timmar.

Minst 61 % av dosen elimineras oförändrat under 24 timmar. Den diuretiska effekten av oralt administrerad hydroklortiazid börjar inom 2 timmar och når sin maximala effekt inom 4 timmar och räcker i 6–12 timmar.

Hydroklortiazid passerar placentan men inte blod-hjärnbarriären.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lisinopril och hydroklortiazid är läkemedel som det finns mycket klinisk erfarenhet om både som separata preparat och kombinationspreparat. Relevant information gällande ordinerings av läkemedlet finns i andra avsnitt av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfatdihydrat
Mannitol (E421)
Majsstärkelse
Stärkelse, pregelatiniserad
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVDC-/PVC-/aluminiumblisterförpackning med 10 tabletter.

Förpackningsstorlekar: 30 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32275

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.01.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 16.06.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.11.2021