

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lisinopril ratiopharm 10 mg tabletti
Lisinopril ratiopharm 20 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

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

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

Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Hypertensio
Hypertension hoito.

Sydämen vajaatoiminta
Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito.

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

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

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Annos on sovitettava yksilöllisesti potilaan tilan ja verenpainevasteen mukaan (ks. kohta 4.4).

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

Aloitusannos

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

Ylläpitoannos

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

Diureettihoitoa saavat potilaat

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

Annoksen säätäminen munuaisten vajaatoiminnassa

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

Taulukko 1 Annoksen säätäminen munuaisten vajaatoiminnassa.

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

* Annos ja/tai annostelutiheys on sovitettava verenpainevasteen mukaan.

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

Hypertensiiviset lapsipotilaat (6-16 vuotiaat)

Suosittu aloitusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa potilaille, jotka painavat 20 – < 50 kg, ja 5 mg kerran vuorokaudessa potilaille, jotka painavat ≥ 50 kg. Annos säädetään yksilöllisesti: suurin päiväannos 20 – < 50 kg painoisille potilaille on 20 mg ja ≥ 50-kiloisille vastaavasti 40 mg. Lapsipotilailla ei ole tutkittu 0,61 mg/kg ylittäviä annoksia (tai suurempia kuin 40 mg; ks. kohta 5.1).

Pienempää aloitusannosta tai pidempää annosteluväliä tulee harkita lapsille, joiden munuaisten toiminta on alentunut.

Sydämen vajaatoiminta

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

- enintään 10 mg kerrallaan
- vähintään 2 viikon välein

- suurimpaan siedettyyn annokseen, ei kuitenkaan yli 35 mg:aan vuorokaudessa.

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

Akuutti sydäninfarkti

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

Aloitusannos (ensimmäiset 3 päivää infarktin jälkeen)

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

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

Ylläpitoannos

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

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

Diabeteksen aiheuttamat munuaiskomplikaatiot

Hypertensiivisille tyypin II diabetes mellitusta ja alkavaa nefropatiaa sairastaville potilaille annos on 10 mg kerran vuorokaudessa ja annosta voidaan tarvittaessa nostaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa, jotta istuen mitattu diastolinen verenpaine saadaan laskemaan alle 90 mmHg.

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

Pediatriiset potilaat

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

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

Iäkkäät

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

Munuaisensiirtopotilaat

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

Antotapa

Lisinopriili annostellaan suun kautta kerran vuorokaudessa. Kuten muutkin kerran vuorokaudessa annosteltavat lääkkeet, lisinopriili pitäisi ottaa suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Ruoka ei vaikuta lisinopriilin imeytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

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

Oireinen hypotensio

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

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

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

Akuuttiin sydäninfarktiin liittyvä hypotensio

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

Aortan ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen sydänlihassairaus

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

Yliherkkyys/Angioedeema

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

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

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

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

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen lisinopriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Lisinopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

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

Anafylaktoidiset reaktiot hemodialyysipotilailla

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

Anafylaktiset reaktiot LDL (low density lipoproteins) afereesin aikana

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

Siedätyshoito

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

Maksan vajaatoiminta

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

Neutropenia/Agranulosytoosi

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

Rotu

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

Yskä

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

Leikkaus/Anestesia

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

Seerumin kaliumpitoisuus

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

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

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

Diabetespotilaat

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

Litium

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

Raskaus ja imetys

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

Lisinopriilin käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

Apuaineet

Natrium

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Verenpainetta alentava lääkkeet

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

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

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

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

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

Diureetit

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

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet ja muut lääkkeet, jotka voivat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta

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

Siklosporiini

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

Hepariini

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

Litium

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

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

Kun ACE:n estäjiä annetaan samanaikaisesti ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon tulehdusta estävinä annoksina, COX-2-estäjien ja epäselektiivisten tulehduskipulääkkeiden) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus voi heikentyä. ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaan lukien mahdollinen akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousua, etenkin jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Muutokset ovat yleensä palautuvia. Yhdistelmää on käytettävä varoen, erityisesti iäkkäille. Potilaiden tulee olla riittävästi nesteytettyjä, ja munuaistoiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja säännöllisesti myöhemminkin.

Kulta

Samankaltaisia reaktioita, joita nitrovalmisteet aiheuttavat (oireina vasodilataatio mukaan lukien punoitus, pahoinvointi, huimaus ja hypotensio, jotka voivat olla hyvin voimakkaita), on raportoitu

ilmenneen injektio- tai muotoisen kultavalmisteen (esim. natriumaurotiomalaatin) annon jälkeen tavallista useammin ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla.

Trisykliset masennuslääkkeet/antipsykootit/anesteesit

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

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavia vaikutuksia.

Diabeteslääkkeet

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

Asetyyylisalisyylihappo, trombolyytit, beetasalpaajat, nitraatit

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

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys. Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiata) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, pitäisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8. Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu sekä lisinopriilin että muun ACE:n estäjähoitoon yhteydessä seuraavin esiintyvyyksin: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ ja $<1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $<1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$ ja $<1/1000$), hyvin harvinainen ($<1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

harvinainen: hemoglobiiniarvon lasku, hematokriitin lasku

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

Immuunijärjestelmä

tuntematon: anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio

Umpieritys

harvinainen: antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).

Aineenvaihdunta- ja ravitsemus

hyvin harvinainen: hypoglykemia

Psyykkiset häiriöt

melko harvinainen: mielialan muutokset, hallusinaatiot

harvinainen: sekavuustila

tuntematon: masennusoireita

Hermosto

yleinen: heitehuimaus, päänsärky

melko harvinainen: parestesiat, huimaus, makuaistin häiriöt, unihäiriöt, vakava aivoverenkiertohäiriö mahdollisesti voimakkaan hypotension takia hyvin riskialttiilla potilailla (ks. kohta 4.4)

harvinainen: hajuainin häiriöt

tuntematon: pyörtyminen

Sydän

melko harvinainen: sydäninfarkti mahdollisesti voimakkaan hypotension takia hyvin riskialttiilla potilailla (ks. kohta 4.4), palpitaatio, takykardia,

Verisuonisto

yleinen: ortostaattiset vaikutukset (hypotensio mukaan lukien)

melko harvinainen: Raynaud'n valkosormisuusoireyhtymä

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

yleinen: yskä

melko harvinainen: rinitti

hyvin harvinainen: bronkospasmi, sinuiitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia

Ruuansulatuskanava

yleinen: ripuli, oksentelu

melko harvinainen: pahoinvointi, vatsakipu ja ruuansulatushäiriöt

harvinainen: suun kuivuminen

hyvin harvinainen: pankreatiitti, intestinaalinen angioedeema, hepatosellulaarinen tai kolestaattinen hepatiitti, ikterus, maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

Iho ja ihonalainen kudος

melko harvinainen: ihottuma, kutina

harvinainen: urtikaria, hiustenlähtö, psoriaasi, yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: edeema kasvojen alueella, raajoissa, huulissa, kielessä, äänihuulissa ja/tai kurkunpäässä (ks. kohta 4.4)

hyvin harvinainen: hikoilu, pemfigus, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens Johnsonin oireyhtymä, Erythema multiforme, kutaaninen pseudolymfooma

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

Munuaiset ja virtsatiet

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

Sukupuolielimet ja rinnat

melko harvinainen: impotenssi
harvinainen: gynekomastia

Yleisoireet

melko harvinainen: väsymys, uupumus

Tutkimukset

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen 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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Lisinopriili on peptidyyldipeptidaasin estäjä. Se inhiboi angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), joka katalysoi angiotensiini I:n konversiota vasokonstriktoripeptidiksi, angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II

stimuloi myös lisämunuaisen kuoren aldosteronin eritystä. ACE:n inhibiio saa aikaan angiotensiini II:n pitoisuuden laskun, mikä johtaa vasopressoriaktiivisuuden pienentymiseen ja aldosteronin erityksen vähenemiseen. Jälkimmäisen väheneminen saattaa aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Koska lisinopriilin verenpainetta alentavan mekanismin uskotaan olevan pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän supressio, lisinopriili alentaa verenpainetta myös potilailla, joilla on kohonnut verenpaine ja matala reniinipitoisuus. ACE on identtinen bradykiniiniä hajottavan entsyymin, kinaasi II:n kanssa. On vielä selvittämättä, onko tehokkaan vasodilatoivan peptidin, bradykiniinin, kohonneella pitoisuudella merkitystä lisinopriilin terapeuttisiin vaikutuksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lisinopriilin vaikutusta kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen on tutkittu vertaamalla suurta (32,5 mg tai 35 mg kerran päivässä) ja pientä (2,5 mg tai 5 mg kerran päivässä) annosta keskenään. Tutkimukseen osallistui 3164 potilasta ja elossa olevien potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 46 kuukautta. Suuri lisinopriiliannos pienensi kuoleman (kaikki syyt) ja sairaalaan joutumisen (kaikki syyt) riskiä yhdistettynä 12 % (p=0,002) ja kuoleman (kaikki syyt) ja kardiovaskulaarisista syistä johtuneen sairaalaan joutumisen riskiä yhdistettynä 8 % (p=0,036) enemmän kuin pieni annos. Pienenemistä todettiin kaikista syistä johtuvan kuoleman (päämuuttuja) riskissä (8 %, p=0,128) ja kardiovaskulaarisista syistä johtuvan kuoleman riskissä (10 %, p=0,073). Post-hoc-analyysissä todettiin, että sydämen vajaatoiminnan vuoksi tarvittujen sairaalahoitojen määrä oli 24 % pienempi (p=0,002) potilailla, jotka käyttivät suurta lisinopriiliannosta verrattuna pientä annosta käyttäneisiin. Oireiden lievityksessä suuri ja pieni annos olivat yhtä tehokkaita.

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

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

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

Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai 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.

Pediatriset potilaat

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

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

5.2. Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Eliminaatio

Lisinopriili ei metaboloitu ja imeytynyt lääkeaine erittyy muuttumattomana kokonaisuudessaan virtsaan. Toistuvassa annostelussa lisinopriilin tehokas puoliintumisaika on 12,6 tuntia. Lisinopriilin puhdistuma terveillä henkilöillä on noin 50 ml/min. Seerumin konsentraation lasku osoittaa pitkäkestävyyttä

terminaalivaihetta, joka ei vaikuta lääkkeen kumuloitumiseen. Tämä terminaalivaihe edustaa luultavasti saturoituvaa sitoutumista angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin ja se on riippumaton annoksesta.

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Sydämen vajaatoiminta

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

Lapset

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

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

Iäkkäät

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16247, 16248

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.5.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.2.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.8.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lisinopril ratiopharm 10 mg tablett
Lisinopril ratiopharm 20 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 10 mg eller 20 mg lisinopril (som dihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

10 mg: Rund, bikonvex, svagt ljusröd och odrajerad tablett försedd med brytskåra. Ingen prägling.

20 mg: Rund, bikonvex, kraftigt ljusröd och odrajerad tablett försedd med brytskåra. Ingen prägling.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Behandling av hypertoni.

Hjärtsvikt

Behandling av symtomatisk hjärtsvikt.

Akut hjärtinfarkt

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

Njurkomplikationer av diabetes mellitus

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen ska avpassas individuellt, beroende på patientens tillstånd och blodtryckssvar (se avsnitt 4.4).

Hypertoni

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

Begynnelsesdos

För patienter med hypertoni är en vanlig rekommenderad begynnelsesdos 10 mg en gång dagligen. Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system (framförallt vid renovaskulär hypertoni, saltbrist och/eller vätskebrist, hjärtinkompensation eller svår hypertoni) kan få ett kraftigt

blodtrycksfall efter den första dosen. För dessa patienter rekommenderas en begynnelsesdos på 2,5–5 mg en gång dagligen, och behandlingen bör inledas under medicinsk tillsyn. En lägre begynnelsesdos rekommenderas vid nedsatt njurfunktion (se Tabell 1).

Underhållsdos

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

Diuretikabehandlade patienter

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

Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion ska baseras på kreatininclearance i enlighet med vad som anges i Tabell 1.

Tabell 1 Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Begynnelsesdos (mg/dag)
< 10 ml/min (inklusive dialyspatienter)	2,5 mg*
10–30 ml/min	2,5–5 mg
31–80 ml/min	5–10 mg

* Dosen och/eller dosintervallet bör avpassas efter blodtryckssvaret.

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

Barn mellan 6 och 16 år med hypertoni

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

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

Hjärtsvikt

Vid behandling av symtomatisk hjärtsvikt bör lisinopril ges tillsammans med diuretika och, om så behövs, tillsammans med digitalis eller beta-blockerare. Lisinopril kan sättas in med en begynnelsesdos på 2,5 mg en gång dagligen. Insättning bör ske under medicinsk tillsyn för att kontrollera den initiala effekten på blodtrycket. Lisinoprildosen kan ökas:

- med högst 10 mg per gång
- med minst 2 veckors intervall
- till den högsta dos som patienten tolererar, upp till maximalt 35 mg en gång dagligen.

Dosjusteringarna ska baseras på patientens individuella kliniska svar.

Patienter med tendens till symtomatisk hypotoni, t.ex. patienter med saltbrist med eller utan hyponatremi, patienter med hypovolemi eller patienter som har behandlats med höga doser diuretika, bör om möjligt få dessa tillstånd korrigerade innan lisinopril sätts in. Njurfunktion och serumkalium bör kontrolleras (se avsnitt 4.4).

Akut hjärtinfarkt

Patienter ska ges aktuell standardbehandling för hjärtinfarkt, såsom trombolytika, acetylsalicylsyra och betablockerare. Intravenöst eller transdermalt nitroglycerin kan användas tillsammans med lisinopril.

Begynnelsesdos (första 3 dagarna efter en infarkt)

Behandlingen med lisinopril kan påbörjas inom 24 timmar efter infarkten. Behandlingen får inte påbörjas vid ett systoliskt blodtryck på mindre än 100 mmHg. Begynnelsesdosen av lisinopril är 5 mg oralt, följt av ytterligare 5 mg efter 24 timmar, 10 mg efter 48 timmar, och därefter 10 mg en gång dagligen. De patienter som har ett lågt systoliskt blodtryck (120 mmHg eller lägre) när behandling påbörjas eller under de tre första dagarna efter en infarkt, ska ges en lägre dos på 2,5 mg (se avsnitt 4.4).

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

Underhållsdos

Underhållsdosen är 10 mg en gång dagligen. Om hypotoni uppträder (systoliskt blodtryck på 100 mmHg eller lägre) kan en daglig underhållsdos på 5 mg ges, med tillfällig reduktion till 2,5 mg dagligen vid behov. Om bestående hypotoni uppträder (systoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg i mer än 1 timme) ska lisinopril sättas ut.

Behandlingen ska fortgå i 6 veckor, och därefter bör patienten åter utvärderas. Patienter som utvecklar symtom på hjärtsvikt bör fortsätta med lisinopril (se avsnitt 4.2).

Njurkomplikationer orsakade av diabetes mellitus

Till hypertoni-patienter med *diabetes mellitus* typ 2 och begynnande nefropati är dosen 10 mg lisinopril en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 20 mg en gång dagligen för att uppnå ett sittande diastoliskt blodtryck på mindre än 90 mmHg.

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) ska den initiala doseringen av lisinopril justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se Tabell 1).

Pediatrik population

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

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

Äldre patienter

Kliniska studier har inte visat någon åldersrelaterad skillnad i effekt- eller säkerhetsprofilen för läkemedlet. När hög ålder innebär försämrad njurfunktion ska dock riktlinjerna i tabell 1 användas för att bestämma begynnelsesdosen av lisinopril. Därefter justeras dosen utifrån blodtryckssvaret.

Patienter som genomgått njurtransplantation

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon annan angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare).
- Angioneurotiskt ödem förknippat med tidigare behandling med ACE-hämmare i anamnesen.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Lisinopril ratiopharm och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med *diabetes mellitus* eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

- Samtidig användning med kombinationspreparat innehållande sakubitril och valsartan. En behandling med lisinopril får inte sättas in förrän tidigast 36 timmar efter den sista 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-aldosteron-systemet (RAAS)

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

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Symptomatisk hypotoni

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertonipatienter. Hypotoni uppträder mer troligt om patienten lider av elektrolyt- eller vätskebrist, till exempel på grund av diuretikaterapi, saltrestriktion, dialys, diarré eller kräkningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Symtomatisk hypotoni har också observerats hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig njurinsufficiens. Detta ses framförallt hos patienter med svårare grad av hjärtsvikt och som får höga doser av loop-diuretika och har hyponatremi eller nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter ska behandlingen inledas och eventuella dosökningar ske under noggrann övervakning av läkare. Liknande åtgärder gäller också för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan leda till hjärtinfarkt eller svåra störningar i den cerebrovaskulära cirkulationen.

Om hypotoni uppstår ska patienten placeras i ryggläge och vid behov behandlas med intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning. Ett övergående hypotensivt svar utgör inte en kontraindikation för fortsatt dosering av lisinopril, vilken i allmänhet kan ske utan svårigheter när blodtrycket väl har stigit igen efter att blodvolymen ökat.

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

Hypotoni vid akut hjärtinfarkt

Behandling med lisinopril får inte inledas till patienter med akut hjärtinfarkt, vilka löper risk för ytterligare allvarlig hemodynamisk försämring efter behandling med vasodilaterare. Det gäller patienter med ett systoliskt blodtryck på 100 mmHg eller lägre, och patienter som drabbats av kardiogen chock. Under de 3 första dygnen efter infarkten bör dosen reduceras, om det systoliska blodtrycket är 120 mmHg eller lägre. Underhållsdosen bör reduceras till 5 mg, eller tillfälligt till 2,5 mg, om det systoliska blodtrycket är 100 mmHg eller lägre. Om hypotonin består (systoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg i mer än 1 timme) bör lisinopril sättas ut.

Aorta- och mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati

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

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) bör den initiala doseringen av lisinopril justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se Tabell 1), och därefter utifrån patientens svar på behandlingen. Rutinkontroll av kalium och kreatinin utgör del av normal medicinsk praxis för dessa patienter.

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

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

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

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

Överkänslighet/Angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med ACE-hämmare. Detta kan uppträda när som helst under behandlingen. Vid sådana fall skall behandling med lisinopril genast avbrytas och adekvat behandling och övervakning inledas, för att försäkra sig om fullständig tillbakagång av symtomen innan patienten skrivs ut. Även i de fall där endast tungan svullnar och andningssvårigheter inte föreligger, kan det vara nödvändigt med förlängd observation av patienten, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräckligt.

Angioödem med svullnad av larynx eller tunga kan i mycket sällsynta fall vara en fatal reaktion. Patienter med svullen tunga, glottis eller larynx upplever sannolikt luftvägsobstruktion, och sådana fall kräver omgående insättning av akutbehandling. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av fria luftvägar. Patienten bör övervakas på sjukhus tills symptomen försvunnit helt, och bestående.

Angioödem har rapporterats mer frekvent bland svarta än bland icke-svarta patienter i samband med behandling med ACE-hämmare.

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

ACE-hämmare i kombination med kombinationspreparat innehållande sakubitril och valsartan är kontraindicerat på grund av den ökade risken för angioödem. Kombinationspreparat med sakubitril och valsartan får inte sättas in förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen lisinopril. Lisinopril får inte sättas in förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av ett kombinationspreparat med sakubitril och valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

En samtidig behandling med 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, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Om patienten använder någon ACE-hämmare, ska försiktighet iaktas vid behandlingsstart med racekadotril, någon mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus,

everolimus, temsirolimus) och vildagliptin.

Anafylaktoida reaktioner hos hemodialyspatienter

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

Anafylaktiska reaktioner i samband med LDL-afäres (low density lipoprotein)

Patienter som behandlas med ACE-hämmare och samtidigt genomgår LDL-afäres (low density lipoprotein) med dextransulfat kan i sällsynta fall drabbas av livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner har kunnat undvikas genom temporärt utsättande av ACE-hämmaren inför varje afäres.

Hyposensibilisering

Fördröjda anafylaktoida reaktioner har konstaterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare i samband med hyposensibilisering (t.ex. mot bi- eller getinggift). Dessa reaktioner har kunnat undvikas med hjälp av en temporär utsättning av behandlingen med ACE-hämmare. Vid oavsiktligt återinsättande av läkemedlet har dock reaktionerna kommit tillbaka.

Leverinsufficiens

I mycket sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som startar med kolestatisk ikterus och utvecklas till fulminant levernekros och (i vissa fall) patientens död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får lisinopril och som utvecklar ikterus eller förhöjda leverenzymhalter ska avbryta behandlingen med lisinopril och remitteras till adekvat fortsatt vård.

Neutropeni/Agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos hypertoni-patienter som behandlats med ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion och utan andra riskfaktorer uppträder sällan neutropeni. Neutropeni och agranulocytos är reversibla vid utsättande av ACE-hämmaren. Lisinopril ska ges med mycket stor försiktighet till patienter med vaskulär kollagenos, immunosuppressiv terapi, behandling med allopurinol eller prokainamid, samt till patienter med alla dessa riskfaktorer tillsammans. Särskild försiktighet krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vissa av dessa patienter har utvecklat allvarliga infektioner, där inte ens en intensiv antibiotikabehandling gett effekt i alla fall. Om lisinopril används till patienter som tillhör sådana riskgrupper, bör halten av vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten uppmanas att omedelbart rapportera alla eventuella symtom på infektion.

Ras

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

Hosta

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

Kirurgi/Anestesi

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

Kaliumhalten i serum

Hyperkalemi kan förekomma i samband med behandling med ACE-hämmare särskilt hos patienter med njurinsufficiens, *diabetes mellitus* eller hypoaldosteronism.

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi, eftersom de förhindrar frisättningen av aldosteron. Om patientens njurfunktion är normal, är denna effekt i vanliga fall inte av betydelse. Hyperkalemi är dock möjligt hos patienter med njurinsufficiens och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättningsmedel med kalium), kaliumsparande diuretika, heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol (d.v.s. en kombination av trimetoprim och sulfametoxazol), och särskilt hos patienter som tar aldosteronhämmare eller angiotensinblockerare. Försiktighet ska iakttas, och serumkalium samt njurfunktion följas upp vid användning av kaliumsparande diuretika och angiotensinblockerare hos patienter som tar ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med ovan nämnda läkemedel bedöms vara ändamålsenligt, ska kontroll av serumkalium utföras med täta intervaller (se avsnitt 4.5).

Diabetiker

Glukosnivån ska följas noggrant under den första månaden av behandling med lisinopril hos diabetespatienter som behandlas med orala antidiabetika eller insulin (se avsnitt 4.5).

Litium

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

Graviditet och amning

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

Bruk av lisinopril i samband med amning rekommenderas ej.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blodtryckssänkande läkemedel

En additiv effekt kan förekomma då lisinopril används samtidigt med övriga blodtryckssänkande medel. Samtidig användning med nitroglycerin och andra nitrater eller andra vasodilaterare kan ytterligare sänka blodtrycket.

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

Läkemedel som ökar risken för angioödem

En samtidig användning av ACE-hämmare och kombinationspreparat med sakubitril och valsartan är kontraindicerad, eftersom kombinationen ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ett samtidigt bruk av ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus), vildagliptin eller vävnadsplasminogenaktivator kan öka risken för angioödem (se avsnitt 4.4).

Diuretika

När diuretika ges tillsammans med lisinopril är den antihypertensiva effekten vanligen additiv. Denna interaktion kan förekomma särskilt då diuretikabehandlingen nyligen inletts samt under de första

veckorna av kombinationsbehandling. Risken för symtomatisk hypotoni orsakad av lisinopril kan minimeras genom att avbryta behandlingen med diuretika innan lisinopril sätts in (se avsnitt 4.4 och 4.2).

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott och kaliuminnehållande saltsubstitut och andra läkemedel som kan öka serumkaliumnivåerna

Serumkaliumnivån förblir vanligtvis inom normala gränser, men hyperkalemi kan ändå förekomma hos en del patienter. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan leda till betydligt förhöjda serumkaliumnivåer. Försiktighet ska iaktas också vid samtidig användning av lisinopril och andra läkemedel som höjer kaliumnivån i serum, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (kombinationspreparat med trimetoprim och sulfametoxazol), eftersom trimetoprim är känt för att ha en liknande kaliumsparande diuretisk effekt som amilorid. En kombination av lisinopril och dessa läkemedel rekommenderas därför inte. Om ett samtidigt bruk är indikerat, ska försiktighet iaktas och kaliumhalten i serum följas upp med täta intervaller.

Ciklosporin

Hyperkalemi är möjligt i samband med ett samtidigt bruk av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi är möjligt i samband med ett samtidigt bruk av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Litium

Reversibla öknings av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan ytterligare öka risken för litiumtoxicitet om dessa används samtidigt med litium och ACE-hämmare. Användning av lisinopril tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig ska serumhalten av litium noggrant kontrolleras (se avsnitt 4.4).

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

Vid samtidig behandling med ACE-hämmare och icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (såsom acetylsalicylsyra i anti-inflammatoriska doser, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAIDs) kan sänkning av antihypertensiv effekt inträffa. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAIDs kan innebära ökad risk för försämring av njurfunktion, möjligen även akut njursvikt, samt ökning av serumkalium, speciellt hos patienter med redan existerande nedsatt njurfunktion. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Kombinationen ska ges med försiktighet speciellt till äldre. Patienter skall ha adekvat hydrering och övervakning av njurfunktionen bör övervägas efter initiering av kombinationsbehandling och regelbundet därefter.

Guld

Nitritoida reaktioner (med symptom på vasodilatation såsom rodnad, illamående, yrsel och hypotoni, vilka kan vara mycket kraftiga) har rapporterats mer frekvent än vanligt efter guldinjektioner (t.ex. natriumaurotiomat) hos sådana patienter som använder ACE-hämmare.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

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

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Ett samtidigt bruk av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, orala antidiabetika) kan förstärka den blodsockersänkande effekten och öka risken för hypoglykemi. Denna interaktion kan förekomma särskilt under de första veckorna av samtidig användning och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Acetylsalicylsyra, trombolitika, betablockerare, nitrater

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). ACE-hämmare är kontraindicerade under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data tyder på en ökad risk för fosterskador vid exponering för ACE-hämmare under den första trimestern. Resultaten är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.4). Det är känt att en behandling med ACE-hämmare under den andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbeningen) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid bilkörning och användning av maskiner bör observeras att behandlingen kan orsaka tillfällig yrsel och trötthet.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med lisinopril och andra ACE-hämmare i följande frekvenser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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).

Blodet och lymfsystemet

sällsynta:

mycket sällsynta:

sänkt hemoglobinvärde, sänkt hematokrit
benmärgsdepression, anemi, trombocytopeni,
leukopeni, neutropeni, agranulocytos (se
avsnitt 4.4), hemolytisk anemi, lymfadenopati,
autoimmun sjukdom

Immunsystemet

ingen känd frekvens:

anafylaktisk-/anafylaktoid reaktion

Endokrina systemet

sällsynta:

abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon
(SIADH)

Metabolism och nutrition

mycket sällsynta:

hypoglykemi

Psykiska störningar

mindre vanliga:
sällsynta:
ingen känd frekvens:

humörsvängningar, hallucinationer
förvirringstillstånd
depressionsymtom

Centrala och perifera nervsystemet

vanliga:
mindre vanliga:

yrsel, huvudvärk
parestesier, svindel, smakstörningar,
sömnstörningar, cerebrovasculära
cirkulationsstörningar, möjligen på grund av ett
kraftigt blodtrycksfall hos högriskpatienter (se
avsnitt 4.4)
störningar på luktsinnet
svimning

sällsynta:
ingen känd frekvens:

Hjärtat

mindre vanliga:

hjärtinfarkt, möjligen på grund av ett kraftigt
blodtrycksfall hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4),
palpitationer, takykardi

Blodkärl

vanliga:
mindre vanliga:

ortostatiska effekter (inklusive hypotoni)
Raynauds fenomen.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

vanliga:
mindre vanliga:
mycket sällsynta:

hosta
rinit
bronkospasmer, sinuit, allergisk alveolit/eosinofil
pneumoni

Magtarmkanalen

vanliga:
mindre vanliga:
sällsynta:
mycket sällsynta:

diarré, kräkningar
illamående, buksmärtor och matsmältningsbesvär
muntorrhet
pankreatit, intestinalt angioödem, hepatocellulär
eller kolestatisk hepatit, ikterus, leverinsufficiens
(se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad

mindre vanliga:
sällsynta:

hudutslag, klåda
urtikaria, håravfall, psoriasis,
överkänslighet/angioneurotiskt ödem, ödem i
ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis
och/eller larynx (se avsnitt 4.4)
svettning, pemfigus, toxisk epidermal nekrolys,
stevens-johnsons syndrom, *erythema multiforme*,
kutant pseudolymfom

mycket sällsynta:

Dessutom har ett symptomkomplex bestående av en eller flera av följande symptom rapporterats: feber, vaskulit, myalgi, artralgi/artrit, positivt test på ANA, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos. Hudutslag, fotosensibilisering eller andra dermatologiska störningar kan också förekomma.

Njurar och urinvägar

vanliga:
sällsynta:
mycket sällsynta:

störningar i njurarnas funktion
uremi, akut njurinsufficiens
oliguri, anuri

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

mindre vanliga:

impotens

sällsynta:	gynekomasti
<i>Allmänna symtom</i> mindre vanliga:	trötthet, utmattning
<i>Undersökningar</i> mindre vanliga:	höjd ureahalt i serum, förhöjt serumkreatinin, förhöjda leverenzymhalter, hyperkalemi
sällsynta:	ökad bilirubinhalt i serum, hyponatremi

Pediatrika patienter

På basen av säkerhetsdata från kliniska studier tolereras lisinopril väl av pediatrika patienter med hypertoni, och säkerhetsprofilen i den här åldersgruppen är jämförbar med den hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det finns endast begränsad information från överdosering hos människa. De mest betydande symtomen av dem som hittills rapporterats för ACE-hämmare är hypotoni, chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Rekommenderad behandling vid fall av överdosering är intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning. Om allvarig hypotoni uppstår ska patienten placeras i chockposition. Behandling med angiotension II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer kan vara till nytta, om sådana finns att tillgå. Om intaget skett nyligen ska åtgärder för att eliminera lisinopril vidtas (t.ex. kräkning, magpumpning, administrering av absorbenter (medicinskt kol) och natriumsulfat). Lisinopril kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling kan krävas för terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer ska följas upp med täta kontroller.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, ATC-kod: C09AA03

Verkningsmekanism

Lisinopril är en peptidyl-dipeptidashämmare. Lisinopril hämmar det s.k. angiotensin-konvertasenzymet (ACE) som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till vasokonstriktionspeptiden angiotensin II. Angiotensin II stimulerar också aldosteronsekretionen från binjurebarken. En hämning av ACE resulterar i sänkt koncentration av angiotensin II, vilket ger minskad vasopressiv aktivitet och minskad aldosteronutsöndring. Den senare minskningen kan resultera i en ökad serumkaliumkoncentration.

Farmakodynamisk effekt

Eftersom den blodtryckssänkande effekten av lisinopril primärt tros bero på en hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har lisinopril antihypertensiv effekt även hos patienter med en hypertoni och låg halt av renin. ACE är identiskt med kinas II, ett enzym som bryter ner bradykinin. Huruvida

förhöjda nivåer av bradykinin, en potent vasodilaterande peptid, bidrar till den terapeutiska effekten av lisinopril återstår att utvärdera.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av lisinopril på mortalitet och morbiditet vid kongestiv hjärtsvikt har studerats genom att jämföra en hög dos (32,5 eller 35 mg en gång dagligen) med en låg dos (2,5 eller 5 mg en gång dagligen). I en studie med 3 164 patienter och med en median uppföljningsperiod på 46 månader för överlevande patienter, medförde lisinopril i hög dos en 12-procentig riskreduktion på en kombinerad endpoint av mortalitet oavsett orsak och sjukhusinläggning oavsett orsak ($p = 0,002$) och en 8-procentig riskreduktion på mortalitet oavsett orsak och kardiovaskulär sjukhusvistelse ($p = 0,036$) jämfört med en låg dos. Riskreduktion för mortalitet oavsett orsak (8 %; $p = 0,128$) och kardiovaskulär mortalitet (10 %; $p = 0,073$) observerades. I en post-hoc-analys var antalet sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt reducerad med 24 % ($p = 0,002$) för patienter behandlade med hög dos av lisinopril jämfört med låg dos. Den symtomatiska förbättringen var jämförbar hos patienter som behandlades med hög dos och låg dos lisinopril.

Studieresultaten visar att den sammantagna biverkningsprofilen för patienter behandlade med hög eller låg dos lisinopril var jämförbar både vad gäller typ och antal. Förutsägbara reaktioner av ACE-hämningen, som t.ex. hypotoni eller förändringar i njurfunktionen, var hanterbara och ledde sällan till att behandlingen sattes ut. Hosta förekom mindre frekvent hos patienter som fick hög dos lisinopril jämfört med dem som fick låg dos.

I GSSI-3-studien användes en 2x2-faktormodell för att jämföra effekten av lisinopril och nitroglycerin mot en kontrollgrupp. Lisinopril gavs antingen ensamt eller i kombination med nitroglycerin i en period på 6 veckor. I studien deltog 19 394 patienter vars behandling inleddes inom 24 timmar efter en akut hjärtinfarkt. I denna studie gav lisinopril en statistiskt signifikant riskreduktion för mortalitet på 11 % jämfört med kontrollgruppen ($2p = 0,03$). Riskreduktionen med enbart nitroglycerin var inte signifikant, men kombinationen med lisinopril och nitroglycerin gav en signifikant riskreduktion av mortaliteten på 17 % jämfört med kontrollgruppen ($2p = 0,02$). I två subgrupper med äldre patienter (> 70 år) och med kvinnor med hög risk för mortalitet, observerades signifikanta fördelar på en kombinerad endpoint av mortalitet och hjärtfunktion. Då alla patienter, inklusive högriskpatienterna, följdes upp i sex månaders tid sågs en signifikant minskning av risken för mortalitet och störningar i hjärtfunktionen hos de patienter som fått lisinopril eller lisinopril i kombination med nitroglycerin i sex veckors tid. Detta indikerar att lisinopril också innehar preventiva effekter. Som förväntat vid all vasodilaterande behandling, medför en lisinoprilbehandling en ökad incidens av hypotoni och störningar i njurfunktionen. Detta resulterade dock inte i en proportionell ökning av mortaliteten.

I en dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie jämfördes lisinopril med en kalciumantagonist hos 335 patienter med typ 2-diabetes, hypertoni och begynnande nefropati klassificerad som mikroalbuminuri. Då patienterna fick 10 mg till 20 mg lisinopril en gång dagligen i 12 månader, reducerades det systoliska/diastoliska blodtrycket med 13/10 mm Hg och albuminexkretionsmängden i urinen med 40 %. Kalciumantagonisten gav en likartad blodtryckssänkande effekt som lisinopril, men patienter behandlade med lisinopril visade en signifikant större reduktion i albuminexkretionsmängden jämfört med dem som behandlades med kalciumantagonisten. Detta visar att den ACE-hämmande mekanismen hos lisinopril, utöver sin blodtryckssänkande effekt, också minskar mikroalbuminuri genom en direkt mekanism på renal vävnad.

En behandling med lisinopril påverkar inte blodsockerbalansen vid diabetes, eftersom läkemedlet inte inverkar på nivån av glykosylerat hemoglobin (HbA1C).

Läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet (RAS)

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

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Pediatrisk population

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

Effekten bekräftades när medicineringen utsattes genom en ökning av det diastoliska trycket på ca 9 mmHg mer hos de patienter som randomiserats till placebo än hos dem som var randomiserade till att kvarstå på medel- eller högdos lisinopril. Den dosberoende antihypertensiva effekten av lisinopril var likvärdig i flera demografiska subgrupper: ålder, Tanner-stadium (pubertetsutveckling), kön och etnicitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

I kliniska studier uppnåddes maximal koncentration i serum inom cirka 7 timmar efter oral administrering av lisinopril, även om tiden till maximal serumkoncentration tenderade att vara längre hos patienter med akut hjärtinfarkt. Baserat på den mängd lisinopril som återfunns i urinen, är lisinoprils genomsnittliga absorptionsgrad cirka 25 %; med en interindividuell variabilitet på 6–60 % inom det dosintervall som studerades (5–80 mg). Biotillgängligheten reduceras med cirka 16 % hos patienter med hjärtsvikt. Absorptionen påverkas inte av födointag.

Distribution

Lisinopril tycks inte bindas till övriga serumproteiner utöver angiotensinkonvertasenzym (ACE). På basen av studier utförda på råttor, tycks lisinopril vara ett ämne med mycket dålig passage genom blod-hjärnbarriären.

Eliminering

Lisinopril genomgår inte metabolism, utan utsöndras helt och hållet i oförändrad form i urinen. Vid upprepad dosering har lisinopril en effektiv halveringstid på 12,6 timmar. Lisinoprils clearance hos friska frivilliga är cirka 50 ml/min. Minskande serumkoncentrationer uppvisar en förlängd terminalfas, vilken inte bidrar till läkemedelsackumulering. Den terminala fasen representerar troligen en mättnadsbar bindning till ACE och är inte dosproportionell.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion hos levercirrospatienter ledde till en minskad lisinoprilabsorption (cirka 30 %, baserat på återfunnen mängd i urin), men en ökad total exponering (AUC; cirka 50%) jämfört med friska individer. Skillnaden beror på en minskad clearance.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion minskar eliminationen av lisinopril via njurarna. Minskningen blir dock kliniskt relevant först när den glomerulära filtrationshastigheten är lägre än 30 ml/min. Vid lindrig till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 30–80 ml/min) ökade medel-AUC endast med 13 %, medan en ökning av medel-AUC med 4,5 gånger noterades vid svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 5–30 ml/min). Lisinopril kan avlägsnas genom dialys. Under en hemodialys på 4 timmar sjunker koncentrationen av lisinopril i plasma med i genomsnitt 60 %, med ett dialysclearance på mellan 40 och 55 ml/min.

Hjärtsvikt

Den totala exponeringen för lisinopril är högre hos patienter med hjärtsvikt i jämförelse mot friska personer (genomsnittlig ökning av AUC: ca 125 %), men baserat på återfunnen mängd lisinopril i urinen är absorptionen reducerad med cirka 16 % jämfört med läget hos friska personer.

Pediatrisk population

Den farmakokinetiska profilen hos lisinopril har studerats hos 29 barn mellan 6 och 16 år med hypertoni och med en GFR på över 30 ml/min/1,73m². Efter doser på 0,1 till 0,2 mg lisinopril/kg uppnåddes maximala plasmakoncentrationer av lisinopril vid steady-state inom 6 timmar, och absorptionsgraden beräknat på basen av utsöndring i urinen var ca 28 %. Dessa värden är likartade som de som tidigare uppmätts hos vuxna.

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

Äldre

Äldre patienter har högre lisinoprilkoncentrationer i blodet och ca 60 % högre AUC-värden jämfört mot yngre patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhet, såsom farmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet, visade inte några särskilda risker för människa. I djurförsök har ACE-hämmare som klass visat sig inverka menligt på sen fosterutveckling, vilket resulterat i fosterdöd och medfödda missbildningar framför allt på skallen. Fostertoxicitet, retarderad intrauterin tillväxt och persisterande *ductus arteriosus* har också rapporterats. Dessa utvecklingsanomalier tros dels bero på en direkt effekt av ACE-hämningen på fostrets renin-angiotensinsystem, och dels på den ischemi som orsakas av hypotoni hos modern. Detta leder till en minskning i placentans blodflöde och till en försämrad syre-/näringstillförsel till fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol,
kalciumvätefosfatdihydrat,
pregelatiniserad majsstärkelse,
kroskarmellosnatrium,
magnesiumstearat,
röd, gul och svart järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC (250 µm) / aluminium (20 µm).

Burkar av PP försedda med lock av LDPE och kiseldioxid som torkmedel.

Lisinopril ratiopharm 10 mg: 1, 14, 28, 30, 30 x 1, 50, 98, 100, 100 x 1, 400 (10 x 40) tabletter i blister samt 100 och 250 tabletter i burk.

Lisinopril ratiopharm 20 mg: 1, 14, 28, 30, 30 x 1, 50, 56, 60, 98, 100, 100 x 1, 400 (10 x 40) tabletter i blister samt 100 och 250 tabletter i burk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16247, 16248

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.5.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 18.2.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.8.2021