

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lisinopril Grindeks 5 mg tabletit  
Lisinopril Grindeks 10 mg tabletit  
Lisinopril Grindeks 20 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg, 10 mg tai 20 mg lisinopriilia (dihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Lisinopril Grindeks 5 mg tabletit: valkoiset, pyöreät, merkitsemättömät, päällystämättömät, viistoreunaiset tabletit. Tabletin halkaisija: 6 mm.

Lisinopril Grindeks 10 mg tabletit: valkoiset, pyöreät, merkitsemättömät, päällystämättömät, viistoreunaiset tabletit, joiden toisella puolella on kaksi ristikkäistä jakourretta. Tabletin halkaisija: 8 mm. Jakourteet on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Lisinopril Grindeks 20 mg tabletit: valkoiset, pyöreät, merkitsemättömät, päällystämättömät, viistoreunaiset tabletit, joiden toisella puolella on jakourre. Tabletin halkaisija: 10 mm. Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### **Hypertensio**

Hypertension hoito aikuisilla, nuorilla ja vähintään 6 vuoden ikäisillä lapsilla.

##### **Sydämen vajaatoiminta**

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito aikuisilla.

##### **Akuutti sydäninfarkti**

Akuutin sydäninfarktin jälkeisten 24 tunnin sisällä aloitettava lyhytaikainen (6 viikon kestoinen) hoito aikuisilla hemodynaamisesti vakailta potilailla.

##### **Diabeteksen munuaiskomplikaatiot**

Alkavan munuaistaudin hoito aikuisilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla hypertensiivisillä potilailla (ks. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annos on määritettävä yksilöllisesti potilaan profiilin ja verenpainevasteen mukaan (ks. kohta 4.4).

##### Annostus

##### **Hypertensio**

Lisinopriilia voidaan käyttää monoterapiana tai yhdistelmänä muihin luokkiin kuuluvien verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### Aloitusannos

Tavanomainen hypertensiopotilaille suositeltu aloitusannos on 10 mg. Potilailla, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on voimakkaasti aktivoitunut (etenkin, kun syynä on munuaisverisuoniperäinen hypertensio, suolavaje ja/tai vähentynyt nestetilavuus, sydämen dekompenaatio tai vaikea hypertensio), saattaa esiintyä liiallista verenpaineen laskua ensimmäisen annoksen jälkeen. Tällaisille potilailla suositeltu aloitusannos on 2,5–5 mg, ja hoito on aloitettava lääkärin valvonnassa. Myös munuaisten vajaatoiminta edellyttää tavallista pienempää aloitusannosta (ks. taulukko 1 jäljempänä).

#### Ylläpitoannos

Tavanomainen tehokas ylläpitoannos on 20 mg kerran päivässä. Jos haluttua terapeutista vaikutusta ei saavuteta 2–4 viikon kuluessa tietyllä annostasolla, annosta voidaan yleensä suurentaa. Suurin pitkäaikaisissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa käytetty annos oli 80 mg/vrk.

#### Diureettihoitoa saavat potilaat

Lisinopril Grindeks -hoidon aloittamisen jälkeen saattaa esiintyä oireista hypotensiota. Tämä on todennäköisempää potilailla, jotka saavat samanaikaista diureettihoitoa. Varovaisuutta on siksi noudatettava, sillä tällaisilla potilailla saattaa olla vähentynyt nestetilavuus ja/tai suolavaje. Jos mahdollista, diureettihoito on keskeytettävä 2–3 päivää ennen Lisinopril Grindeks -hoidon aloittamista. Jos hypertensiopotilaan diureettihoitoa ei voida keskeyttää, Lisinopril Grindeks -hoito on aloitettava 5 mg:n annoksella. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava. Lisinopril Grindeks -annosta on tämän jälkeen muutettava verenpainevasteen mukaan. Tarvittaessa diureettihoito voidaan aloittaa uudelleen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vuorokausiannoksen on perustuttava kreatiniinin puhdistumaan alla olevan taulukon 1 mukaisesti.

Taulukko 1 Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinin puhdistuma (ml/min)	Aloitusannos (mg/vrk)
Alle 10 ml/min (myös dialyysipotilaat)	2,5 mg*
10–30 ml/min	2,5–5 mg
31–80 ml/min	5–10 mg

\*Annosta ja/tai antoväliä on muutettava verenpainevasteen mukaan.

Annosta voidaan titrata ylöspäin, kunnes verenpaine on hallinnassa, tai enintään 40 mg:aan päivässä.

#### Käyttö 6–16 vuoden ikäisille pediatrialle hypertensiopotilaille

Suosittelu aloitusannos on 2,5 mg kerran päivässä 20 – < 50 kg:n painoisille potilaille ja 5 mg kerran päivässä ≥ 50 kg:n painoisille potilaille. Annosta on sen jälkeen muutettava yksilöllisesti enintään 20 mg:aan päivässä 20 – < 50 kg:n painoisilla potilailla ja enintään 40 mg:aan päivässä ≥ 50 kg:n painoisilla potilailla. Yli 0,61 mg/kg:n (tai yli 40 mg:n) annoksia ei ole tutkittu pediatrialla potilailla (ks. kohta 5.1).

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on harkittava aloitusannoksen pienentämistä tai antovälin pidentämistä.

#### Sydämen vajaatoiminta

Oireista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille Lisinopril Grindeks -valmistetta on käytettävä täydentävänä hoitona diureeteille ja tarvittaessa digitaaliselle tai beetasalpaajille. Lisinopril Grindeks -hoito voidaan aloittaa aloitusannoksella 2,5 mg kerran päivässä, ja lääkärin on valvottava aloitusta, jotta ensivaikutus verenpaineeseen saadaan selville. Lisinopril Grindeks -annosta saa suurentaa:

- enintään 10 mg kerrallaan

- kun edellisestä suurentamisesta on kulunut vähintään 2 viikkoa
- suurimpaan potilaan sietämään annokseen, joka saa olla enintään 35 mg kerran päivässä.

Annosta on muutettava potilaan yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan.

Jos potilaalla on suuri oireisen hypotension riski, esim. suolavajeen ja mahdollisen hyponatremian tai hypovolemian tai suurten diureettiannosten vuoksi, kyseiset ongelmat on korjattava ennen Lisinopril Grindeks -hoidon aloittamista, mikäli mahdollista. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava (ks. kohta 4.4).

### **Annostus akuutissa sydäninfarktissa**

Potilailla on annettava asianmukaista, tavanomaisten suositusten mukaista hoitoa, kuten fibrinolyttisiä lääkkeitä, asetyylisalisyylihappoa ja beetasalpaajia. Laskimoon tai ihon läpi annettavaa glyseryyliitrinitraattia voidaan käyttää yhdessä Lisinopril Grindeks -valmisteen kanssa.

#### Aloitusannos (ensimmäiset 3 päivää infarktin jälkeen)

Lisinopril Grindeks -hoito voidaan aloittaa 24 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta. Hoitoa ei saa aloittaa, jos systolinen verenpaine on alle 100 mmHg. Ensimmäinen Lisinopril Grindeks -annos on 5 mg suun kautta. 24 tunnin jälkeen ensimmäisestä annoksesta annetaan toinen 5 mg:n annos ja 48 tunnin jälkeen ensimmäisestä annoksesta 10 mg:n annos. Tämän jälkeen annos on 10 mg kerran päivässä. Jos potilaan systolinen verenpaine on matala (120 mmHg tai alle) hoitoa aloitettaessa tai infarktin jälkeisten 3 päivän aikana, potilaalle on annettava pienempi, 2,5 mg:n annos suun kautta (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 80 ml/min), Lisinopril Grindeks -annosta on muutettava potilaan kreatiniinin puhdistuman mukaan (ks. taulukko 1).

#### Ylläpitoannos

Ylläpitoannos on 10 mg kerran päivässä. Jos potilaalla esiintyy hypotensiota (systolinen verenpaine 100 mmHg tai alle), ylläpitoannoksena voidaan käyttää 5 mg:aa ja tarvittaessa annos voidaan tilapäisesti pienentää 2,5 mg:aan. Hypotension pitkittyessä (systolinen verenpaine alle 90 mmHg yli 1 tunnin ajan) Lisinopril Grindeks -hoito on lopetettava.

Hoitoa on jatkettava 6 viikon ajan, minkä jälkeen potilas arvioidaan uudelleen. Jos potilaalla esiintyy sydämen vajaatoiminnan oireita, Lisinopril Grindeks -hoitoa on jatkettava (ks. kohta 4.2).

### **Diabeteksen munuaiskomplikaatiot**

Tyyppin 2 diabetesta sairastaville hypertensiivisille potilaille, joilla on alkava munuaistauti, Lisinopril Grindeks -valmisteen aloitusannos on 10 mg kerran päivässä. Annos voidaan tarvittaessa suurentaa 20 mg:aan kerran päivässä, jotta saavutetaan alle 90 mmHg:n diastolinen verenpaine istuma-asennossa.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 80 ml/min), Lisinopril Grindeks -annosta on muutettava potilaan kreatiniinin puhdistuman mukaan (ks. taulukko 1).

### **Pediatriiset potilaat**

Tehosta ja turvallisuudesta > 6 vuoden ikäisten hypertensiivisten lasten hoidossa on vain vähän tietoja, mutta muista käyttöaiheista ei ole lainkaan kokemusta (ks. kohta 5.1). Lisinopril Grindeks -valmistetta ei suositella lapsille muissa käyttöaiheissa kuin hypertensiossa.

Lisinopril Grindeks -valmistetta ei suositella alle 6 vuoden ikäisille lapsille eikä lapsille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohta 5.2).

### **Iäkkäät potilaat**

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu ikään liittyviä muutoksia lääkkeen teho- tai turvallisuusprofiilissa. Jos korkeaan ikään liittyy heikentynyt munuaisten toiminta, on kuitenkin noudatettava taulukossa 1 annettuja Lisinopril Grindeks -valmisteen aloitusannosta koskevia suosituksia. Lisinopril Grindeks -annosta on tämän jälkeen muutettava verenpainevasteen mukaan.

### **Käyttö munuaisiirtopotilaille**

Lisinopril Grindeks -valmisteen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta. Lisinopril Grindeks -hoitoa ei näin ollen suositella.

#### Antotapa

Lisinopril Grindeks on annettava suun kautta yhtenä päivittäisenä annoksena. Kuten muutkin kerran päivässä otettavat lääkkeet, Lisinopril Grindeks on otettava suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Ruoka ei vaikuta Lisinopril Grindeks -tablettien imeytymiseen.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys Lisinopril Grindeks -valmisteeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille angiotensinikonvertaasin (ACE:n) estäjille.
- Aiemmin saatuun ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema anamneesissa.
- Lisinopril Grindeks -valmisteen samanaikainen käyttö sakubitrili-valsartaanihoidon kanssa. Lisinopril Grindeks -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisestä sakubitrili-valsartaaniannoksesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella oleva raskaus (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Lisinopril Grindeks -valmisteen samanaikainen käyttö aliskireenia sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

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

##### **Oireinen hypotensio**

Oireista hypotensiota on harvinaisissa tapauksissa esiintynyt komplisoitumattomilla hypertensiopotilailla. Hypotension esiintyminen Lisinopril Grindeks -hoitoa saavilla potilailla on todennäköisempää, jos potilaalla on ollut vähentynyt nestetilavuus esim. diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, dialyysin, ripulin tai oksentelun vuoksi, tai jos potilaalla on vaikea reniini-riippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista hypotensiota on havaittu sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla riippumatta siitä, onko siihen liittynyt munuaisten vajaatoimintaa. Sen esiintyminen on todennäköisintä potilailla, joilla on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta ja siihen liittyvä suuriannoksinen loop-diureettilääkitys, hyponatremia tai munuaisten vajaatoiminta. Potilaita, joilla on suurentunut oireisen hypotension riski, on seurattava huolellisesti hoidon aloittamisen ja annoksen muuttamisen yhteydessä. Tämä koskee myös potilaita, joilla on iskeeminen sydän- tai aivoverisuonisairaus, sillä liiallinen verenpainen lasku näillä potilailla saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Hypotension esiintyessä potilas on asetettava selinmakuulle, ja tarvittaessa potilaalle on annettava fysiologista keittosuolaliuosta infuusiona laskimoon. Ohimenevä hypotensio-reaktio ei ole vasta-aihe myöhemmille annoksille, joiden antaminen ei yleensä aiheuta ongelmia hypovolemian korjaannuttua ja potilaan verenpaineen noutua.

Joillakin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden verenpaine on normaali tai matala, systeeminen verenpaine saattaa laskea lisää Lisinopril Grindeks -hoidon vuoksi. Tämä vaikutus on odotettu, eikä se yleensä vaadi hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, annoksen pienentäminen tai Lisinopril Grindeks -hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

##### **Hypotensio akuutissa sydäninfarktissa**

Lisinopril Grindeks -hoitoa ei saa aloittaa akuutin sydäninfarktin jälkeen, jos potilaan hemodynaaminen tila on vaarassa pahentua vakavasti lisää vasodilataattorihoidon jälkeen. Tällaisia potilaita ovat ne, joiden systolinen verenpaine on 100 mmHg tai matalampi tai jotka ovat kardiogeenisessä sokissa. Infarktin jälkeisten 3 päivän aikana annosta on pienennettävä, jos systolinen verenpaine on 120 mmHg tai matalampi. Ylläpitoannos pienennettävä 5 mg:aan tai tilapäisesti 2,5 mg:aan, jos systolinen verenpaine on 100 mmHg tai matalampi. Hypotension pitkittyessä (systolinen verenpaine alle 90 mmHg yli 1 tunnin ajan) Lisinopril Grindeks -hoito on lopetettava.

## **Aorttaläpän ja hiippaläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia**

Kuten muitakin ACE:n estäjiä, Lisinopril Grindeks -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on hiippaläpän ahtauma ja vasemman kammion ulosvirtausta rajoittava ahtauma, kuten aorttaläpän ahtauma, tai hypertrofinen kardiomyopatia.

## **Munuaisten vajaatoiminta**

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 80 ml/min), Lisinopril Grindeks -annosta on muutettava potilaan kreatiniinin puhdistuman mukaan (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2) ja sen jälkeen potilaan hoitovasteen mukaan. Säännöllinen kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien seuranta on osa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden normaalia hoitoa.

Potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta, ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeinen hypotensio saattaa pahentaa munuaistoimintaa ennestään. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, yleensä korjaantuvaa, on raportoitu tällaisissa tilanteissa.

Joillakin potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoaan munuaiseen johtavan valtimon ahtauma ja jotka ovat saaneet hoitoa ACE:n estäjillä, on havaittu veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua, joka on yleensä korjaantunut hoidon lopettamisen jälkeen. Tämän esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Samanaikainen munuaisverisuoniperäinen hypertensio suurentaa vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä. Tällaisten potilaiden hoito on aloitettava huolellisessa seurannassa ja pienillä annoksilla sekä annosta varovasti titraten. Koska diureettihoito saattaa olla edellä mainittuja edistävää tekijää, diureettien käyttö on lopetettava ennen Lisinopril Grindeks -hoidon aloittamista ja munuaistoimintaa on seurattava ensimmäisten Lisinopril Grindeks -hoitoviikkojen aikana.

Joillakin hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ollut havaittavaa munuaisverisuonisairautta, on havaittu veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua (yleensä lievää ja ohimenevää), varsinkin kun Lisinopril Grindeks -valmistetta on annettu samanaikaisesti diureetin kanssa. Tämän esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen pienentäminen ja/tai Lisinopril Grindeks -hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Akuutissa sydäninfarktissa Lisinopril Grindeks -hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on seuraavan määritelmän mukainen munuaisten toimintahäiriö: seerumin kreatiniinipitoisuus yli 177 mikromol/l ja/tai proteinuria yli 500 mg/24 h. Jos munuaisten toimintahäiriö ilmaantuu Lisinopril Grindeks -hoidon aikana (seerumin kreatiniinipitoisuus yli 265 mikromol/l tai vähintään 2 kertaa hoitoa edeltävää arvoa suurempi), Lisinopril Grindeks -hoidon lopettamista on harkittava.

## **Yliherkkyys/angioedeema**

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänielimen ja/tai kurkunpään angioedeemaa on harvinaisissa tapauksissa raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa ACE:n estäjillä, mukaan lukien Lisinopril Grindeks -valmisteella. Ilmaantuminen on mahdollista milloin tahansa hoidon aikana. Tällaisissa tapauksissa Lisinopril Grindeks -hoito on lopetettava välittömästi, ja potilasta on hoidettava ja seurattava asianmukaisesti oireiden täydelliseen häviämiseen asti, ennen kuin potilas kotiutetaan. Niissäkin tapauksissa, joissa ainoa oire on kielen turvotus ilman hengitysvaikeuksia, potilaan tavallista pidempi tarkkailu saattaa olla tarpeen, sillä hoito antihistamiineilla ja kortikosteroideilla ei välttämättä riitä.

Hyvin harvinaisia kurkunpään tai kielen turvotukseen liittyviä kuolemantapauksia on raportoitu. Hengitysteiden ahtautuminen on todennäköistä potilailla, joilla on kieli-, äänielin- tai kurkunpääoireita, varsinkin, jos potilaalle on aiemmin tehty henkitorven leikkaus. Tällaisissa tapauksissa ensihoito on aloitettava välittömästi. Tämä saattaa edellyttää adrenaliinin antamista ja/tai hengitysteiden avoinna pitämistä. Potilas on pidettävä huolellisesti tarkkailtavana, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan ja oireettomuuden jatkuminen on varmistettu.

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa useammin tummaihoisille kuin muun rotuisille potilaille.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt ACE:n estäjähoitoon liittymätöntä angioedeemaa, saattaa olla suurentunut angioedeeman riski ACE:n estäjähoidon aikana (ks. kohta 4.3).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista angioedeeman suurentuneen riskin vuoksi. Sakubitriili-valsartaanihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisestä Lisinopril Grindeks -annoksesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Lisinopril Grindeks -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisestä sakubitriili-valsartaaniannoksesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTORin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) tai vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman riskiä (esim. hengitysteiden tai kielen turvotus, johon saattaa liittyä hengitysvaikeuksia) (ks. kohta 4.5). Varovaisuutta on noudatettava, jos hoito rasekadotriililla, mTORin estäjillä (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) tai vildagliptiinilla aloitetaan potilaalle, joka saa parhaillaan ACE:n estäjähoitoa.

### **Anafylaktoidiset reaktiot hemodialyysipotilailla**

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu hemodialyysipotilailla, joille on käytetty suuren virtausnopeuden dialyysikalvoja (esim. AN 69) ja jotka ovat samanaikaisesti saaneet ACE:n estäjähoitoa. Tällaisille potilaille on harkittava toisenlaisen dialyysikalvon tai eri luokkaan kuuluvan hypertensiolääkkeen käyttöä.

### **Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana**

Potilailla, jotka ovat saaneet ACE:n estäjähoitoa dekstraanisulfaatilla annetun LDL-afereesihoidon aikana, on harvinaisissa tapauksissa esiintynyt henkeä uhkavia anafylaktoidisia reaktioita. Nämä reaktiot vältettiin keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti ennen jokaista afereesihoitokertaa.

### **Siedätyshoito**

Potilailla, jotka ovat saaneet ACE:n estäjiä (esim. pistäisallergiaan annetun) siedätys-hoidon aikana, on esiintynyt anafylaktoidisia reaktioita. Reaktioilta on välttytty tällaisilla potilailla keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti, mutta reaktiot ovat toistuneet, kun lääkevalmistetta on käytetty vahingossa uudelleen.

### **Maksan vajaatoiminta**

ACE:n estäjien käyttöön on hyvin harvinaisissa tapauksissa liittynyt oireyhtymä, joka on alkanut kolestaattisena ikteruksena ja edennyt fulminantiksi nekroosiksi sekä johtanut (joissakin tapauksissa) kuolemaan. Tämän oireyhtymän taustamekanismia ei tunneta. Jos Lisinopril Grindeks -hoitoa saavalla potilaalla esiintyy ikterusta tai maksaentsyymiarvojen huomattavaa nousua, Lisinopril Grindeks -hoito on lopetettava ja potilasta on seurattava asianmukaisesti.

### **Neutropenia/agranulosytoosi**

ACE:n estäjiä saavilla potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Neutropenian esiintyminen on harvinaista potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali ja joilla ei ole muita komplisoivia tekijöitä. Neutropenia ja agranulosytoosi korjaantuvat ACE:n estäjähoidon lopettamisen jälkeen. Lisinopril Grindeks -valmistetta on käytettävä äärimmäisen varoen, jos potilaalla on vaskulaarinen kollageenisairaus, immunosuppressanttilääkitys, allopurinoli- tai prokainamidilääkitys tai näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, etenkin, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt ennestään. Joillakin tällaisista potilaista esiintyi vakavia infektioita, jotka eivät reagoineet intensiiviseen antibioottihoitoon muutamissa tapauksissa. Jos Lisinopril Grindeks -valmistetta käytetään tällaisille potilaille, säännöllinen valkosolumäärien seuranta on suositeltavaa, ja potilaita on neuvottava ilmoittamaan kaikista infektion merkeistä.

### **Renini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoissalpaus**

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien samanaikainen käyttö angiotensiinireseptorin salpaajien tai aliskireenin kanssa lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikentymisen (myös

akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpausta ACE:n estäjiä ja angiotensiinireseptorin salpaajia tai aliskireenia samanaikaisesti käyttämällä ei näin ollen suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoissalpausta pidetään täysin välttämättömänä, se on tehtävä erikoislääkärin valvonnassa ja potilaan munuaistoimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta tiiviisti seuraten.

ACE:n estäjiä ja angiotensiinireseptorin salpaajia ei saa käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

### **Rotu**

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa useammin tummaihoisille kuin muun rotuisille potilaille. Kuten muiden ACE:n estäjien, myös Lisinopril Grindeks -valmisteen verenpainetta alentava vaikutus saattaa olla heikompi tummaihoisilla kuin muun rotuisilla potilailla, mahdollisesti koska matalan reniinipitoisuuden esiintyvyys on suurempi tummaihoisessa hypertensiivisessä väestössä.

### **Yskä**

Yskää on raportoitu ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Yskä on tyypillisesti kuivaa ja jatkuvaa, ja se häviää yleensä hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttama yskä on huomioitava osana yskän erotusdiagnoosia.

### **Leikkaus/anestesia**

Suurten leikkausten yhteydessä tai verenpainetta alentavan nukutusaineen annon jälkeen Lisinopril Grindeks saattaa estää kompensoivan reniinin erityksen aikaansaamaa angiotensiinin muodostumista. Jos hypotensiota ilmenee ja sen katsotaan johtuvan tästä mekanismista, se voidaan korjata tilavuutta lisäämällä.

### **Hyperkalemia**

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin erittymistä. Vaikutus ei yleensä ole merkittävä potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Hyperkalemiaa voi kuitenkin esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, diabetes ja/tai jotka ottavat kaliumlisä (myös suolankorvaajia), kaliumia säästäviä diureetteja (esim. spironolaktonia, triamtereenia tai amiloridia), muita lääkkeitä, joiden käyttöön liittyy seerumin kaliumpitoisuuden nousua (esim. hepariinia, trimetopriimiä tai kotrimoksatsolia [trimetopriimi-sulfametoksatsolia]), ja etenkin aldosteroniantagonisteja tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Kaliumia säästäviä diureetteja ja angiotensiinireseptorin salpaajia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat ACE:n estäjiä, ja potilaiden seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaistoimintaa on seurattava (ks. kohta 4.5).

### **Diabetespotilaat**

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinihoitoa saavien diabetespotilaiden glykeemistä kontrollia on seurattava huolellisesti ACE:n estäjähoidon ensimmäisen kuukauden aikana (ks. kohta 4.5).

### **Litium**

Litiumin ja Lisinopril Grindeks -valmisteen yhdistelmää ei yleisesti ottaen suositella (ks. kohta 4.5).

### **Raskaus**

ACE:n estäjähoitoa ei saa aloittaa raskauden aikana. Jollei ACE:n estäjähoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnitteleville potilaille on vaihdettava tilalle hypertensiohoitoja, joiden raskauden aikaisen käytön turvallisuus on varmistettu. Jos potilas tulee raskaaksi, ACE:n estäjähoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoinen hoito aloitettava tarvittaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

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

### **Hypertensiolääkkeet**

Lisinopril Grindeks -valmisteen samanaikaisella käytöllä muiden antihypertensiivisten lääkkeiden (esim. glyseryyliitrinitraatin tai muiden nitraattien tai vasodilataattorien) kanssa saattaa olla summautuva verenpainetta alentava vaikutus. Kliinisten tutkimustietojen mukaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kaksoissalpaukseen ACE:n estäjiä ja angiotensiinireseptorin salpaajia tai aliskireenia samanaikaisesti käyttämällä liittyy suurempi haittavaikutusten, kuten hypotension, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikentymisen (myös akuutin munuaisten vajaatoiminnan), esiintyvyys verrattuna vain yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen käyttöön (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

### **Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet**

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista angioedeeman suurentuneen riskin vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Samanaikainen hoito ACE:n estäjillä ja mTORin estäjillä (esim. temsirolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi), neprilysiinin estäjillä (esim. rasekadotriili), vildagliptiinilla tai kudoksen plasminogeenin aktivaattoreilla saattaa lisätä angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.4).

### **Diureetit**

Diureetin lisääminen Lisinopril Grindeks -valmistetta saavan potilaan hoitoon aikaansaa yleensä verenpainetta alentavan vaikutuksen summautumisen. Diureettihoidoa saavilla potilailla, varsinkin, jos diureettihoido on aloitettu äskettäin, saattaa joskus esiintyä liiallista verenpaineen laskua, kun Lisinopril Grindeks -valmiste lisätään hoitoon. Lisinopril Grindeks -valmisteseen liittyvän oireisen hypotension todennäköisyys voidaan minimoida keskeyttämällä diureettihoido ennen Lisinopril Grindeks -hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### **Kaliumlisät, kaliumia säästävät diureetit, kaliumia sisältävät suolankorvaajat ja muut seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavat lääkkeet**

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus yleensä pysyy viitealueella, hyperkalemiaa saattaa esiintyä joillakin Lisinopril Grindeks -hoitoa saavilla potilailla. Kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktonin, triamterenin tai amiloridin), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolankorvaajien käyttö saattaa etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden merkittävää nousua. Varovaisuutta on noudatettava, jos Lisinopril Grindeks -valmistetta annetaan samanaikaisesti muiden seerumin kaliumpitoisuutta nostavien lääkkeiden, kuten trimetopriimin tai kotrimoksatsolin (trimetopriimi-sulfametoksatsolin), kanssa, sillä trimetopriimilla tiedetään olevan kaliumia säästävä diureettivaikutus, samaan tapaan kuin amiloridilla. Lisinopril Grindeks -valmisteen ja edellä mainittujen lääkkeiden yhdistelmää ei näin ollen suositella. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, lääkkeitä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta säännöllisesti seuraten. Diureetin aiheuttama hyperkalemia saattaa lievitä, jos Lisinopril Grindeks -valmistetta annetaan kaliumhukkaa aiheuttavan diureetin kanssa.

### **Siklosporiini**

Hyperkalemiaa saattaa esiintyä ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta on suositeltavaa.

### **Hepariini**

Hyperkalemiaa saattaa esiintyä ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta on suositeltavaa.

### **Litium**

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisessa annossa on raportoitu korjaantuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Samanaikainen tiatsididiureettien käyttö saattaa lisätä litiumin toksisuuden riskiä ja lisätä ACE:n estäjien ennestään aiheuttamaa litiumin toksisuutta. Lisinopril Grindeks -valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella, mutta jos yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

### **Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien asetyyliisalisyylihappo $\geq 3$ g/vrk:n annoksilla**



ACE-estäjien antihypertensiivinen vaikutus saattaa heikentyä samanaikaisessa annossa NSAID-lääkkeiden (asetyyilisisylihapon tulehdusta lievittävällä annostuksella, COX-2:n estäjien tai ei-selektiivisten NSAID-lääkkeiden) kanssa. ACE-estäjien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä munuaistoiminnan heikentymisen mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä sekä aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden nousua, etenkin potilailla, joilla on ennestään munuaisten vajaatoiminta. Nämä vaikutukset ovat yleensä korjaantuvia. Yhdistelmää on käytettävä varoen, varsinkin iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, ja potilaiden munuaistoimintaa on seurattava samanaikaisen hoidon alettua ja säännöllisesti sen jälkeen.

### **Kulta**

Kultaa (esim. natriumaurotiomalaattina) sisältävien injektioiden jälkeisiä nitritoidisia reaktioita (vasodilataatio-oireita, kuten ihon punoitus, pahoinvointi, huimaus ja hypotensio, joka voi olla hyvin vaikeaa) on raportoitu tavallista useammin ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla.

### **Trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet ja nukutusaineet**

Tiettyjen nukutusaineiden, trisyklisten masennuslääkkeiden ja psykoosilääkkeiden samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa saattaa alentaa verenpainetta lisää (ks. kohta 4.4).

### **Symptomimeetit**

Symptomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien antihypertensiivistä vaikutusta.

### **Diabeteslääkkeet**

Epidemiologisissa tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että ACE:n estäjien samanaikainen anto diabeteslääkkeiden (insuliinien ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) kanssa saattaa voimistaa verensokeria alentavaa vaikutusta ja lisää hypoglykemiariskiä. Ilmiö vaikutti olevan yleisempi samanaikaisen hoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### **Asetyyilisisylihapo, fibrinolyttiset lääkkeet, beetasalpaajat ja nitraatit**

Lisinopril Grindeks -valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti asetyyilisisylihapon (kardiologiset annokset), fibrinolyttisten lääkkeiden, beetasalpaajien 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 on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ei ole varmaa epidemiologista näyttöä siitä, että ACE:n estäjille altistuminen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisäisi teratogeenisuusriskiä. Pientä riskin suurentumista ei kuitenkaan voida poissulkea. Jollei ACE:n estäjähoitoa jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnitteleville potilaille on vaihdettava tilalle hypertensiohoitoja, joiden raskauden aikaisen käytön turvallisuus on varmistettu. Jos potilas tulee raskaaksi, ACE:n estäjähoito on keskeytettävä välittömästi ja vaihtoehtoinen hoito aloitettava tarvittaessa.

ACE:n estäjähoitolle altistumisen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana tiedetään aiheuttavan sikiötoksisuutta (munuaistoiminnan heikentymistä, lapsiveden niukkuutta, kallon luutumisen hidastumista) ja neonataalista toksisuutta (munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota, hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3).

Jos ACE:n estäjille altistumista on tapahtunut toisesta raskauskolmanneksesta alkaen, munuaistoiminnan ja kallon ultraäänitutkimusta suositellaan.

Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat ottaneet ACE:n estäjiä, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Imetys

Koska Lisinopril Grindeks -valmisteen imetyksen aikaisesta käytöstä ei ole olemassa tietoja, Lisinopril Grindeks -valmisteen sijaan on suositeltavaa käyttää vaihtoehtoisia hoitoja, joiden imetyksen aikaisen käytön turvallisuudesta on enemmän tietoja saatavilla, varsinkin vastasyntyneen tai keskosena syntyneen imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä on huomioitava, että ajoittaista huimausta tai väsymystä saattaa esiintyä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Alla lueteltuja haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu Lisinopril Grindeks -hoidon ja muilla ACE:n estäjillä annetun hoidon aikana seuraavilla esiintyvyyksillä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

##### Veri ja imukudos

harvinainen: hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku

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

##### Immuunijärjestelmä

tuntematon: anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot.

##### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

hyvin harvinainen: hypoglykemia.

##### Hermosto ja psyykkiset häiriöt

yleinen: huimaus, päänsärky

melko harvinainen: mielialahäiriöt, parestesia, kierto huimaus, makuaistin häiriöt, unihäiriöt, aistiharhat

harvinainen: sekavuus, hajuaistin häiriöt

tuntematon: masennusoireet, pyörtäminen.

##### Sydän ja verisuonisto

yleinen: ortostaattiset vaikutukset (mukaan lukien hypotensio)

melko harvinainen: sydäninfarkti tai aivohalvaus, mahdollisesti voimakkaan hypotension seurauksena suuren riskin potilailla (ks. kohta 4.4), pal্পitaatio, takykardia, Raynaud'n oireyhtymä.

##### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

yleinen: yskä

melko harvinainen: nuha

hyvin harvinainen: bronkospasmi, sivuontelotulehdus, allerginen alveoliitti / eosinofiilinen keuhkokuume.

##### Ruoansulatuselimistö

yleinen: ripuli, oksentelu

melko harvinainen: pahoinvointi, vatsakipu ja ruoansulatusvaivat

harvinainen: suun kuivuminen

hyvin harvinainen: haimatulehdus, suoliston angioedeema, hepatosellulaarinen tai kolestaattinen maksatulehdus, ikterus ja maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

##### Iho ja ihonalainen kudos

melko harvinainen: ihottuma, kutina

harvinainen: nokkosihottuma, hiustenlähtö, psoriaasi, yliherkkyys/angioedeema: kasvojen, raajojen, huulten, kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään angioedeema (ks. kohta 4.4)  
hyvin harvinainen: hikoilu, pemfigus, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, ihon pseudolymfooma.

Lisäksi on raportoitu oireisto, johon voi kuulua yksi tai useita seuraavista: kuume, verisuonitulehdus, lihaskipu, nivelkipu/nivel-tulehdus, tumavasta-ainepositiivisuus, kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi, ihottuma, valoyliherkkyys tai muita ihomanifestaatioita.

#### Munuaiset ja virtsatiet

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

#### Umpieritys

harvinainen: antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).

#### Sukupuolielimet ja rinnat

melko harvinainen: impotenssi  
harvinainen: gynekomastia.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

melko harvinainen: väsymys, voimattomuus

#### Tutkimukset

melko harvinainen: veren ureapitoisuuden nousu, seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, maksaentsyymiarvojen nousu, hyperkalemia  
harvinainen: seerumin bilirubiinipitoisuuden nousu, hyponatremia.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksesta ihmisellä on vain vähän tietoa. ACE:n estäjien yliannostukseen saattaa liittyä seuraavia oireita: hypotensio, sokki, elektrolyyttihäiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, palpitaatio, bradykardia, huimaus, ahdistus ja yskä.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologista keittosuolaliuosta infuusiona laskimoon. Jos hypotensiota esiintyy, potilas on asetettava sokkiasentoon. Angiotensiini-infuusiota ja/tai katekoliamiinien antoa laskimoon voidaan myös harkita, jos niitä on saatavilla. Mikäli lääkkeen ottamisesta on lyhyt aika, voidaan harkita Lisinopril Grindeks -valmisteen poistamista elimistöstä (esim. oksennuttamalla, mahahuuhtelulla tai absorbentteja tai natriumsulfaattia antamalla). Lisinopril Grindeks -valmistetta voidaan poistaa yleisestä verenkierrosta hemodialyysin avulla (ks. kohta 4.4).

Sydämentahdistimen käyttö on aiheellista hoitoon vastaamattoman bradykardian yhteydessä. Elintoimintoja ja seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuuksia on seurattava tiheästi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

Lisinopriili on peptidyyldipeptidaasin estäjä. Se estää angiotensiinikonvertaasia (ACE), joka katalysoi angiotensiini I:n konversiota vasokonstriktoripeptidi angiotensiini II:ksi (angiotensiiniksi). Angiotensiini stimuloi myös lisämunuaiskuoren aldosteronieritystä. ACE:n esto pienentää angiotensiinin pitoisuutta, mikä johtaa vasopressoriaktiivisuuden ja aldosteronierityksen vähenemiseen. Jälkimmäinen saattaa suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikka lisinopriilin verenpainetta alentavan vaikutuksen uskotaan perustuvan pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän suppressioon, lisinopriili alentaa verenpainetta myös hypertensiopotilailla, joiden reniinipitoisuus on matala. ACE on identtinen bradykiniiniä hajottavan entsyymin kininaasi II:n kanssa. On vielä selvittämättä, millainen rooli tehokkaan vasodilatoivan peptidin bradykiniinin pitoisuuden nousulla on mahdollisesti lisinopriilin terapeuttisessa vaikutuksessa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Lisinopriilin vaikutusta sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen on tutkittu vertaamalla suurta annosta (32,5 mg tai 35 mg kerran päivässä) ja pientä annosta (2,5 mg tai 5 mg kerran päivässä) keskenään. Tutkimuksessa, johon osallistui 3 164 potilasta ja jossa elossa olevien potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 46 kuukautta, suuri lisinopriiliannos vähensi kuoleman (kaikki syyt) ja sairaalahoidon (kaikki syyt) käsittävän yhdistetyn päätetapahtuman riskiä 12 % (p = 0,002) sekä kuoleman (kaikki syyt) ja kardiovaskulaarisista syistä johtuvan sairaalahoidon riskiä 8 % (p = 0,036) verrattuna pieneen annokseen. Mistä tahansa syystä aiheutuneen kuoleman riskissä (8 %, p = 0,128) ja kardiovaskulaarisista syistä aiheutuneen kuoleman riskissä (10 %, p = 0,073) todettiin vähentymistä. Post-hoc-analyyseissä sydämen vajaatoiminnan vuoksi tarvittujen sairaalaanottojen määrä oli 24 % pienempi (p = 0,002) potilailla, joita hoidettiin suurella lisinopriiliannoksella, kuin potilailla, joita hoidettiin pienellä annoksella. Oireiden lievityksessä suuri ja pieni lisinopriiliannos olivat yhtä tehokkaita.

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

GISSI-3-tutkimuksessa, jossa käytettiin 2x2-kerroinmallia, verrattiin lisinopriilin ja glyseryyliitrintraatin antoa yksinään tai yhdistelmänä 6 viikon ajan verrokkiryhmään. Tutkimukseen osallistui 19 394 potilasta, joille annettiin hoitoa 24 tunnin kuluessa akuutista sydäninfarktista. Lisinopriilin käyttö vähensi kuolleisuusriskiä tilastollisesti merkitsevästi 11 % verrattuna verrokkiryhmään (2p = 0,03). Glyseryyliitrintraatti ei vähentänyt riskiä merkitsevästi, mutta lisinopriilin ja glyseryyliitrintraatin yhdistelmä vähensi kuolleisuusriskiä merkitsevästi 17 % verrattuna verrokkiryhmään (2p = 0,02). Yli 70-vuotiaista iäkkäistä potilaista ja naispuolisista potilaista koostuvissa alaryhmissä, joiden potilaat oli ennestään määritelty korkean kuolleisuuden riskiryhmään kuuluviksi, havaittiin merkitsevää hyötyä kuolleisuutta ja sydämen toimintaa koskevassa yhdistetyssä päätetapahtumassa. Kaikkien potilaiden sekä suuren riskin ryhmään kuuluvien potilaiden

yhdistetty päätetapahtuma 6 kuukauden kohdalla osoitti lisinopriilia tai lisinopriilia ja glyseryyliitrinitraattia 6 viikon ajan saaneiden potilaiden hyötyneen hoidosta merkitsevästi, mikä viittaa lisinopriilin ehkäisevään vaikutukseen. Lisinopriilihoitoon liittyi, kuten vasodilataattorihoidossa on odotettavissa, hypotension ja munuaisten toimintahäiriöiden ilmaantuvuuden lisääntymistä, mutta näihin ei liittynyt kuolleisuuden vastaavaa lisääntymistä.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, jossa lisinopriilia verrattiin kalsiuminestäjään 335 hypertensiivisellä tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, joilla oli mikroalbuminuria ilmenevä alkava munuaistauti, 10–20 mg:n lisinopriiliannokset kerran päivässä 12 kuukauden ajan alensivat systolista/diastolista verenpainetta 13/10 mmHg ja vähensivät virtsaan erittyvän albumiinin määrää 40 %. Kalsiuminestäjät alensivat verenpainetta yhtä paljon kuin lisinopriili, mutta lisinopriili vähensi virtsaan erittyvän albumiinin määrää merkitsevästi enemmän kuin kalsiuminestäjä, mikä osoitti lisinopriilin ACE:n estovaikutuksen vähentävän mikroalbuminuria suoralla munuaiskudokseen kohdistuvalla mekanismilla verenpainetta alentavan vaikutuksen lisäksi.

Lisinopriilihoito ei vaikuta glykeemiseen kontrolliin, koska sen ei havaittu vaikuttavan merkitsevästi glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA<sub>1c</sub>) pitoisuuteen.

#### *Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet*

ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä on tutkittu 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]).

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli anamneesissa kardiovaskulaarisia sairauksia, aivoverenkiertohäiriöitä tai tyypin 2 diabetes sekä näyttöä kohde-elinvaurioista. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Näissä tutkimuksissa ei havaittu merkitsevää hyötyä renaalisten ja/tai kardiovaskulaaristen päätetapahtumien ja kuolleisuuden suhteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riski lisääntyi verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiinireseptorin salpaajiin ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Siksi ACE:n estäjiä ja angiotensiinireseptorin salpaajia ei saa käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksen tarkoitus oli arvioida saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä ACE:n estäjästä tai angiotensiinireseptorin salpaajasta koostuvaan tavanomaiseen hoitoon potilailla, joilla oli joko tyypin 2 diabetes ja krooninen munuaistauti tai kardiovaskulaarinen sairaus tai molemmat. Tutkimus päätettiin ennenaikaisesti haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Sekä kardiovaskulaariset kuolemat että aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, ja haittavaikutuksia ja vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten toimintahäiriö) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

#### *Pediatriset potilaat*

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 115 iältään 6–16-vuotiasta pediatria hypertensiopotilasta, alle 50 kg:n painoiset potilaat saivat 0,625 mg, 2,5 mg tai 20 mg lisinopriilia kerran päivässä ja vähintään 50 kg:n painoiset potilaat 1,25 mg, 5 mg tai 40 mg lisinopriilia kerran päivässä. Kerran päivässä annettu lisinopriili alensi 2. hoitoviikon päättyessä alinta verenpainetta annosriippuvaisesti, ja yhdenmukainen antihypertensiivinen teho osoitettiin 1,25 mg:aa suuremmilla annoksilla.

Tämä vaikutus vahvistui hoidon lopettamisjaksolla, jonka aikana lumelääkehoitoon satunnaistettujen potilaiden diastolinen verenpaine nousi noin 9 mmHg verrattuna potilaisiin, jotka satunnaistettiin jatkamaan hoitoa keskisuurilla ja suurilla lisinopriiliannoksilla. Lisinopriilin annosriippuvainen

antihypertensiivinen vaikutus oli yhdenmukainen eri demografisissa alaryhmissä, joita olivat ikä, Tannerin vaihe, sukupuoli ja rotu.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Lisinopriili on oraalisesti aktiivinen sulphydryyliä sisältämätön ACE:n estäjä.

### Imeytyminen

Suun kautta annetun lisinopriilin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin 7 tunnin kuluessa, joskin akuutin sydäninfarktin saaneilla potilailla havaittiin taipumus pieneen viiveeseen. Virtsaan erittyvän määrän perusteella lisinopriilista imeytyy keskimäärin noin 25 %. Potilaiden välinen vaihtelu kaikilla tutkituilla annoksilla (5–80 mg) oli 6–60 %. Sydämen vajaatoiminnan havaittiin pienentävän absoluuttista hyötyosuutta noin 16 %. Ruoka ei vaikuta lisinopriilin imeytymiseen.

### Jakautuminen

Lisinopriili ei vaikuta sitoutuvan seerumin proteiineihin verenkierrassa olevaa angiotensiinikonvertaasia (ACE) lukuun ottamatta. Rotilla tehtyjen tutkimusten perusteella lisinopriili läpäisee veri-aivoesteen huonosti.

### Eliminaatio

Lisinopriili ei metaboloitu ja erittyy yksinomaan muuttumattomana aineena virtsaan. Toistuvassa annossa lisinopriilin tehokas kumuloitumisen puoliintumisaika on 12,6 tuntia. Lisinopriilin puhdistuma terveillä henkilöillä on noin 50 ml/min. Seerumin pitoisuuden pienemiselle on ominaista pitkä eliminaatiovaihe, joka ei vaikuta lääkkeen kumuloitumiseen. Tämä eliminaatiovaihe edustaa luultavasti saturoituvaa sitoutumista angiotensiinikonvertaasiin, eikä se ole suhteessa annokseen.

### Maksan vajaatoiminta

Heikentynyt maksan toiminta kirroosipotilailla vähensi lisinopriilin imeytymistä (virtsaan erittyvän määrän perusteella noin 30 %), mutta lisäsi altistusta pienentyneen puhdistuman vuoksi (noin 50 %) verrattuna terveisiin tutkittaviin.

### Munuaisten vajaatoiminta

Heikentynyt munuaisten toiminta vähentää munuaisten kautta erittyvän lisinopriilin eliminaatiota, mutta tämä on kliinisesti merkittävää vasta, kun glomerulusten suodatusnopeus on alle 30 ml/min. Lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinin puhdistuma 30–80 ml/min) keskimääräinen AUC suureni vain 13 %, kun vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 5–30 ml/min) se suureni 4,5-kertaisesti.

Lisinopriili voidaan poistaa dialyysin avulla. Neljä tuntia kestävä hemodialyysin aikana plasman lisinopriilipitoisuus pienentyi keskimäärin 60 % dialyysipuhdistuman ollessa 40–55 ml/min.

### Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistus lisinopriilille on suurempi kuin terveillä henkilöillä (AUC on keskimäärin 125 % suurempi), mutta virtsaan erittyvien määrien perusteella lisinopriilin imeytyminen on sydämen vajaatoimintaa sairastavilla noin 16 % vähäisempää kuin terveillä henkilöillä.

### Pediatriset potilaat

Lisinopriilin farmakokineettistä profiilia tutkittiin 29:llä iältään 6–16-vuotiaalla pediatrisella hypertensiopotilaalla, joiden glomerulusten suodatusnopeus oli yli 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Annoksilla 0,1–0,2 mg/kg lisinopriilin vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 6 tunnin kuluessa, ja virtsaan erittyvien määrien perusteella annoksesta imeytyi noin 28 %. Nämä arvot ovat samankaltaiset kuin aikuisilla.

Myös tutkimuksessa mitatut AUC- ja C<sub>max</sub>-arvot olivat yhdenmukaisia aikuisilla havaittujen arvojen kanssa.

### Läkkäät potilaat

Läkkäillä henkilöillä veren lääkeainepitoisuus on suurempi ja AUC noin 60 % suurempi kuin nuoremmilla henkilöillä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Yleistä farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Angiotensiinikonvertaasin estäjien on todettu luokkavaikutuksena vaikuttavan haitallisesti sikiön myöhäisvaiheen kehitykseen aiheuttaen sikiökuolleisuutta ja synnynnäisiä vaikutuksia etenkin kalloon. Sikiötoksisuutta, kasvun hidastumista kohdussa ja valtimotiehyen jäämistä avoimeksi on myös raportoitu. Näiden poikkeavuuksien uskotaan johtuvan osittain ACE:n estäjien suorasta vaikutuksesta sikiön reniini-angiotensiinijärjestelmään ja osittain äidin hypotension aiheuttamasta iskemiasta, kun verenvirtaus istukasta ja hapen/ravintoaineiden kulkeutuminen sikiöön vähentyvät.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kalsiumvetyfosfaatti (E341)  
Maissitärkkelys  
Mannitoli (E421)  
Krospovidoni (E1202)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)  
Magnesiumstearaatti (E572)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Lisinopril Grindeks 5 mg tabletit:

18 kuukautta

Lisinopril Grindeks 10 mg ja Lisinopril Grindeks 20 mg tabletit:

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Lisinopril Grindeks 5 mg tabletit:

Säilytä alle 30 °C.

Lisinopril Grindeks 10 mg ja Lisinopril Grindeks 20 mg tabletit:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Alumiini/PVC/PVDC-läpipainopakkaukset.

Yksi läpipainopakkaus sisältää 10 tai 14 tablettia.

Yksi pahvikotelo sisältää 14, 28, 30, 56, 60, 84 tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia

Puh: +371 67083205

Faksi: +371 67083505

Sähköposti: grindeks@grindeks.lv

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Lisinopril Grindeks 5 mg tabletit: 40428

Lisinopril Grindeks 10 mg tabletit: 40429

Lisinopril Grindeks 20 mg tabletit: 40430

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.02.2023



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lisinopril Grindeks 5 mg tabletter  
Lisinopril Grindeks 10 mg tabletter  
Lisinopril Grindeks 20 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg, 10 mg eller 20 mg lisinopril (som dihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tabletter.

Lisinopril Grindeks 5 mg tabletter: vita, runda, enkla, odragerade tabletter med fasade kanter. Mått på tablett: diameter 6 mm.

Lisinopril Grindeks 10 mg tabletter: vita, runda, enkla, odragerade tabletter med fasade kanter och med dubbel skåra på ena sidan. Mått på tablett: diameter 8 mm. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Lisinopril Grindeks 20 mg tabletter: vita, runda enkla, odragerade tabletter med fasade kanter och med och skåra på ena sidan. Mått på tablett: diameter 10 mm. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### **Hypertoni**

Behandling av hypertoni hos vuxna, ungdomar och barn från 6 år och äldre.

##### **Hjärtsvikt**

Behandling av symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna.

##### **Akut hjärtinfarkt**

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

##### **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 administreringsätt

Dosen avpassas individuellt, beroende på patientprofil och blodtryckssvar (se avsnitt 4.4).

##### Dosering

##### **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 vanlig rekommenderad begynnelsesdos 10 mg. Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system (framförallt vid renovaskulär hypertoni, saltbrist och/eller vätskebrist, hjärtinkompensation eller svår hypertoni) kan få ett kraftigt blodtrycksfall efter den första dosen. För dessa patienter rekommenderas en begynnelsesdos på 2,5–5 mg och behandlingen bör inledas under medicinsk tillsyn. En lägre begynnelsesdos krävs vid nedsatt njurfunktion (se tabell 1 nedan).

### Underhållsdos

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

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

### Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

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

Tabell 1 Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

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

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

### **Hjärtsvikt**

Vid behandling av symtomatisk hjärtsvikt ges Lisinopril Grindeks tillsammans med diuretika och, om så är lämpligt, tillsammans med digitalis eller beta-blockerare. Lisinopril Grindeks 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. Lisinoprialdosen ökas stegvis:

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

Dosjusteringar ska baseras på den enskilde patientens kliniska svar.

Patienter med hög risk för symptomatisk 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 Grindeks sätts in. Njurfunktion och serumkalium bör kontrolleras (se avsnitt 4.4).

### **Akut hjärtinfarkt**

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

#### Begynnelsesdos (första 3 dagarna efter infarkt)

Behandling med Lisinopril Grindeks kan påbörjas inom 24 timmar efter symptomdebut. Behandling bör inte påbörjas vid ett systoliskt blodtryck lägre än 100 mm Hg. Begynnelsesdoserna Lisinopril Grindeks är 5 mg oralt, följt av ytterligare 5 mg efter 24 timmar, 10 mg efter 48 timmar och därefter 10 mg en gång dagligen. Patienter som har ett lågt systoliskt blodtryck (120 mm Hg eller lägre) när behandling påbörjas eller under de tre första dagarna efter 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 Grindeks justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se Tabell 1).

#### Underhållsdos

Underhållsdosen är 10 mg en gång dagligen. Om hypotoni uppträder (systoliskt blodtryck på 100 mm Hg 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 mm Hg i mer än 1 timme) ska Lisinopril Grindeks sättas ut.

Behandling bör fortgå i 6 veckor och därefter bör patienten åter utvärderas. Patienter som utvecklar symptom på hjärtsvikt bör fortsätta med Lisinopril Grindeks (se avsnitt 4.2).

### **Njurkomplikationer av diabetes mellitus**

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

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) ska den initiala doseringen av Lisinopril Grindeks 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 Grindeks rekommenderas inte till barn med andra indikationer än hypertoni.

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

### **Användning hos äldre**

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 Grindeks. Därefter justeras dosen utifrån blodtryckssvaret.

### **Användning hos patienter som genomgått njurtransplantation**

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

#### Administreringssätt

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

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den lisinopril eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller någon annan ACE-hämmare.
- Angioödem i anamnesen, förknippad med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med Lisinopril Grindeks får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra eller tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Lisinopril Grindeks och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

#### 4.4 Varningar och försiktighetsmått

##### **Symptomatisk hypotoni**

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

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

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

##### **Hypotoni vid akut hjärtinfarkt**

Behandling med Lisinopril Grindeks 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 mm Hg 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 mm Hg eller lägre. Underhållsdosen bör reduceras till 5 mg, eller tillfälligt till 2,5 mg, om det systoliska blodtrycket är 100 mm Hg eller lägre. Om hypotonin består (systoliskt blodtryck lägre än 90 mm Hg i mer än 1 timme) bör Lisinopril Grindeks sättas ut.

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

I likhet med andra ACE-hämmare bör Lisinopril Grindeks 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 Grindeks justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se Tabell 1 i avsnitt 4.2), och därefter utifrån patientens svar på behandlingen. Rutinkontroll av kalium och kreatinin utgör del av normal medicinsk praxis för dessa patienter.

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

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

Vissa hypertonipatienter utan tidigare känd renovaskulär sjukdom har fått förhöjda koncentrationer av blodurea och serumkreatinin, speciellt när Lisinopril Grindeks 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 Grindeks kan vara nödvändigt.

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

### **Överkänslighet /Angioödem**

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

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

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

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

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

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

### **Anafylaktoida reaktioner vid hemodialys**

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

### **Anafylaktoida reaktioner vid LDL-afäres**

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

### **Hyposensibilisering**

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

### **Leversvikt**

I mycket sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som startar med kolestatisk ikterus och utvecklas till fulminant nekros och (i vissa fall) dödsfall. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får Lisinopril Grindeks och som utvecklar ikterus eller får kraftigt förhöjda leverenzymhalter ska avbryta behandlingen med Lisinopril Grindeks och erhålla lämplig medicinsk uppföljning.

### **Neutropeni/Agranulocytos**

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

### **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.

### **Ras**

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

### **Hosta**

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

### **Kirurgi/anestesi**

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

### **Serumkalium**

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

### **Patienter med diabetes**

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

### **Litium**

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

### **Graviditet**

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 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 4.6).

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

### **Blodtryckssänkande läkemedel**

Samtidig användning av dessa läkemedel kan öka den blodtryckssänkande effekten av Lisinopril Grindeks. 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-angiotensinaldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin IIreceptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

### **Läkemedel som medför ökad risk för angioödem**

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

Samtidig behandling av ACE-hämmare med däggdjur mål för rapamycin (mTOR)-hämmare (t. ex. temsirolimus, sirolimus, everolimus) eller neutrala endopeptidas- (NEP)-hämmare (t.ex. racekadotril), vildagliptin eller vävnadspasminogenaktivator kan öka risken för angioödem (se avsnitt 4.4).

### **Diuretika**

När diuretika ges tillsammans med Lisinopril Grindeks är den antihypertensiva effekten vanligen additiv. Patienter som redan står på diuretika kan ibland uppleva ett överdrivet blodtrycksfall då

Lisinopril Grindeks läggs till, särskilt i de fall där diuretikabehandlingen nyligen inletts. Risken för symtomatisk hypotoni kan minimeras genom att göra uppehåll i diuretikabehandlingen innan behandling med Lisinopril Grindeks påbörjas (se avsnitt 4.4 och 4.2).

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

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med Lisinopril Grindeks. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iaktas när Lisinopril Grindeks ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av Lisinopril Grindeks med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

Om Lisinopril Grindeks ges med ett diuretika som ökar kaliumutsöndringen kan diuretika-inducerad hypokalemi förbättras.

### **Ciklosporin**

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

### **Heparin**

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

### **Litium**

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

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

När ACE-hämmare ges samtidigt med NSAID-preparat (t.ex. acetylsalicylsyra vid antiinflammatoriska doser, COX-2 hämmare och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt och en ökning av kalium i serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Denna effekt är vanligtvis reversibel. Kombinationen bör ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

### **Guld**

Nitritoida reaktioner (med symptom på vasodilatation såsom rodnad, illamående, yrsel och hypotension, som kan vara mycket allvarlig) har rapporterats mer frekvent hos patienter som använder ACE-hämmare efter att guld injicerats (t.ex. natriumaurotiomalat).

### **Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika**

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

### **Sympatomimetika**

Sympatomimetika kan minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

### **Antidiabetika**

Epidemiologiska studier har indikerat att samtidig administrering av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin och orala antidiabetika) kan orsaka förstärkt blodsockersänkande effekt med risk för



hypoglykemi. Denna effekt verkar troligast uppträda under de första veckorna av samtidig användning och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

#### **Acetylsalicylsyra, trombolytika, betablockerare, nitrater**

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ 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.

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

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

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

#### Amning

Eftersom ingen information angående användning av Lisinopril Grindeks under amning finns, rekommenderas inte Lisinopril Grindeks 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 hantering av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel och trötthet ibland kan förekomma.

### **4.8 Biverkningar**

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med Lisinopril Grindeks 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: minskat hemoglobinvärde, minskad hematokrit.

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

#### Immunsystemet

ingen känd frekvens: anafylaktisk/anafylaktoid reaktion.

#### Metabolism och nutrition

mycket sällsynta: hypoglykemi.

#### Centrala och perifera nervsystemet/psykiska störningar

vanliga: yrsel, huvudvärk.

mindre vanliga: humörsvängningar, parestesier, svindel, smakstörningar, sömnstörningar, hallucinationer

sällsynta: mental förvirring, störningar i luktsinne

ingen känd frekvens: depressiva symtom, svimning.

#### Hjärtat/blodkär!

vanliga: ortostatiska effekter (inklusive hypotension).

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

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

vanliga: hosta.

mindre vanliga: rinit.

mycket sällsynta: bronkospasm, sinuit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni.

#### Mag-tarmkanalen

vanliga: diarré, kräkningar.

mindre vanliga: illamående, buksmärtor och matsmältningsproblem.

sällsynta: muntorrhet.

mycket sällsynta: pankreatit, intestinalt angioödem, hepatocellulär eller kolestatisk hepatit, ikterus, leversvikt (se avsnitt 4.4).

#### Hud och subkutan vävnad

mindre vanliga: utslag, klåda.

sällsynta: urtikaria, alopeci, psoriasis, överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem av ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4).

mycket sällsynta: diafores, pemfigus, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnson syndrom, erytema multiforme, kutant pseudolymfom.

Ett symptomkomplex bestående av en eller flera av följande symptom har rapporterats: feber, vaskulit, myalgi, artralgi/artrit, positivt test på ANA, förhöjd sänka (SR), eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensibilisering eller andra dermatologiska störningar kan förekomma.

#### Njur- och urinvägar

vanliga: nedsatt njurfunktion.

sällsynta: uremi, akut njursvikt.

mycket sällsynta: oliguri/anuri.

#### Endokrina systemet

sällsynta: otillräcklig sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)

#### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

mindre vanliga: impotens.

sällsynta: gynekomasti.

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället

mindre vanliga: trötthet, asteni.

#### Undersökningar

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

sällsynta: förhöjt serumbilirubin, hyponatremi.

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Det finns endast begränsad information från överdosering hos människa. Symtom som förknippas med överdos av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, tackykardi, hjärtklappning, bradykardi, yrsel, ångest och hosta.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

Lisinopril är en peptidyldipeptidashämmare. Lisinopril hämmar angiotensin converting enzyme (ACE) som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till vasokonstriktionspeptiden angiotensin II. Angiotensin II stimulerar också aldosteronsekretionen från binjurebarken. Hämmning av ACE resulterar i sänkt koncentration av angiotensin II, vilket ger minskad vasokonstriktion och minskad aldosteronutsöndring. Den senare minskningen kan resultera i en ökad serumkaliumkoncentration.

#### Farmakodynamisk effekt

Trots att den blodtryckssänkande effekten av lisinopril primärt tros bero på en hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har lisinopril antihypertensiv effekt även hos patienter med en låg renin-hypertoni. ACE är identiskt med kinas II, ett enzym som bryter ner bradykinin. Huruvida förhöjda nivåer av bradykinin, en potent vasodilaterande peptid, bidrar till den terapeutiska effekten av lisinopril återstår att utvärdera.

#### Klinisk effekt och säkerhet

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

hocanalyser var antalet sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt reducerad med 24 % ( $p=0,002$ ) för patienter behandlade med högdos lisinopril jämfört med lågdos. Symtomatisk förbättring var jämförbar hos patienter som behandlades med hög dos och låg dos lisinopril.

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

Lisinopril gav en statistiskt signifikant riskreduktion för mortalitet på 11 % jämfört med kontrollgruppen ( $2p=0,03$ ) i GSSI-3-studien, där man använde en  $2 \times 2$  faktordesign för att jämföra effekterna av lisinopril och nitroglycerin givet enbart eller i kombination i 6 veckor jämfört med kontrollgruppen på 19394 patienter som fick behandlingen inom 24 timmar efter en akut hjärtinfarkt. Riskreduktionen med nitroglycerin var inte signifikant, men kombinationen med lisinopril och nitroglycerin gav en signifikant riskreduktion på mortaliteten på 17 % jämfört med kontrollgruppen ( $2p=0,02$ ). I subgruppen med äldre patienter ( $>70$  år) och kvinnor, tidigare definierade som patienter med hög risk för mortalitet, observerades signifikanta fördelar på en kombinerad endpoint av mortalitet och hjärtfunktion. Den kombinerade endpointen för alla patienter, inklusive högriskgruppen, vid 6 månader visade också en signifikant fördel för de patienter som behandlats med lisinopril eller lisinopril plus nitroglycerin i 6 veckor, vilket indikerar att lisinopril har en preventiv effekt. Som förväntat vid all vasodilaterande behandling, medförde lisinopril-behandlingen ökad incidens av hypotoni och försämrad njurfunktion. Detta resulterade dock inte i en proportionell ökning i mortalitet.

I en dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie jämfördes lisinopril med en kalciumantagonist hos 335 patienter med typ 2-diabetes, hypertoni och begynnande nefropati, kännetecknad av mikroalbuminuri. Patienterna fick 10 mg till 20 mg lisinopril en gång dagligen i 12 månader, vilket ledde till att systoliskt/diastoliskt blodtryck reducerades med 13/10 mm Hg och albuminexkretionshastigheten i urin med 40 %. Patienter behandlade med lisinopril visade en signifikant större reduktion i albuminexkretionshastigheten i urin jämfört med patienter behandlade med kalciumantagonisten. Kalciumantagonisten och lisinopril gav dock en liknande minskning av blodtrycket. Detta visar att den ACE-hämmande mekanismen hos lisinopril, utöver sin blodtryckssänkande effekt, också minskar mikroalbuminuri genom en direkt mekanism på renal vävnad. Lisinoprilbehandling påverkar inte blodsockerregleringen, vilket visas genom avsaknad av signifikant påverkan på nivån av glukosylerat hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ).

#### *Renin-angiotensin-system (RAS) verkande medel*

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 pediatriska 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 (dalvärdet) sjunkit på ett dosberoende sätt med en konsekvent blodtryckssänkande effekt för doser högre än 1,25 mg.

Effekten bekräftades när medicineringen utsattes då det diastoliska trycket ökade med ca 9 mm Hg mer hos patienter randomiserade till placebo än hos patienter 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 eller etnicitet.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

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

#### Absorption

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

#### Distribution

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

#### Eliminering

Lisinopril genomgår inte metabolism utan utsöndras helt oförändrat i urin. Vid upprepad dosering har lisinopril en effektiv ackumulationshalveringstid på 12,6 timmar. Lisinoprils clearance hos friska frivilliga är cirka 50 ml/min. Minskande serumkoncentrationer uppvisar en förlängd terminal fas, vilken inte bidrar till läkemedelsackumulering. Den terminala fasen beror troligen på mättnadsbar bindning till ACE och är inte dosproportionell.

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion minskar eliminationen av lisinopril, som utsöndras via njurarna. Minskningen blir dock kliniskt relevant först när den glomerulära filtrationshastigheten är lägre än 30 ml/min. Vid mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 30-80 ml/min) ökade medel-AUC endast med 13 %, medan en ökning av medel-AUC med 4,5 gånger noterades vid svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 5-30 ml/min).

Lisinopril kan avlägsnas genom dialys. Under 4 timmars hemodialys sjunker lisinoprils plasmakoncentration med i genomsnitt 60 %, med ett dialysclearance på mellan 40 och 55 ml/min.

### Hjärtsvikt

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

### Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen hos lisinopril har studerats hos 29 barn mellan 6 och 16 år med hypertoni, med GFR över 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Efter doser på 0,1 till 0,2 mg/kg uppnåddes steady-state peak plasmakoncentrationer av lisinopril inom 6 timmar och absorptionsgraden beräknat på urinutsöndring var ca 28 %. Dessa värden liknar dem som tidigare uppmätts hos vuxna. AUC och C<sub>max</sub>-värden hos barnen i studien var jämförbara med dem som observerats hos vuxna..

### Äldre

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kalciumvätefosfat (E341)  
Majsstärkelse  
Mannitol (E421)  
Krospovidon (E1202)  
Kiseldioxid, kolloidal,vattenfri (E551)  
Magnesiumstearat (E572)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Lisinopril Grindeks 5 mg tabletter:

18 månader

Lisinopril Grindeks 10 mg och Lisinopril Grindeks 20 mg tabletter:

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Lisinopril Grindeks 5 mg tabletter:

Förvaras vid högst 30 °C.

Lisinopril Grindeks 10 mg och Lisinopril Grindeks 20 mg tabletter:

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/PVC/PVDC-blisters.

En blister innehåller 10 eller 14 tabletter.

En kartong innehåller 14, 28, 30, 56, 60, 84 eller 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia

Tfn: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-post: grindeks@grindeks.lv

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

Lisinopril Grindeks 5 mg tabletter: 40428

Lisinopril Grindeks 10 mg tabletter: 40429

Lisinopril Grindeks 20 mg tabletter: 40430

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

Datum för det första godkännandet:

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

09.02.2023