

BILAG III

REVIDERET PRODUKT RESUMÉ FOR REFERENCE MEDLEMSLANDET

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 7(5) arbitreringssag vedrørende Lisinopril Biochemie og associerede lægemidler. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Særnavn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En tablet indeholder 5,44 mg, 10,88 mg eller 21,77 mg lisinoprildihydrat, svarende til henholdsvis 5 mg, 10 mg eller 20 mg lisinopril.

Indholdsstoffer, se punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter

5 mg tabletter: Hvide, runde, ikke overtrukne, flade 8 mm tabletter med delekærv på begge sider.
10 mg tabletter: Lys pink farve, runde, ikke overtrukne, bikonvekse 7 mm tabletter med delekærv.
20 mg tabletter: Pink farve, runde, ikke overtrukne, bikonvekse 9 mm tabletter med delekærv.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Arteriel hypertension.

Kan anvendes alene eller samtidig med andre antihypertensive stoffer, f.eks. thiazid diuretika.

Behandling af hjersteinsufficiens sammen med ikke-kaliumbesparende diuretika, og om nødvendigt med digitalis.

Behandling af akut myokardieinfarkt, inden for 24 timer efter start på AMI, hos hæmodynamisk stabile patienter (systolisk blodtryk > 100 mmHg, serumkreatinin < 177 mikromol/l (2,0 mg/dl) og proteinuri < 500 mg/24 timer).

Lisinopril bør gives som supplement til sædvanlig standardbehandling af myokardieinfarkt (nitrater, thrombolytica, acetylsalicylsyre og β -blokerende stoffer).

Nyrekomplikationer ved diabetes mellitus:

Behandling af nyresygdom hos hypertensive patienter med type 2 diabetes mellitus og begyndende nyresygdom.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Forsigtighedsregler:

Udpræget førstedosis hypotension kan forekomme i højrisiko gruppen af patienter (patienter som er væske- og/eller saltdepleterede, f.eks. efter dialyse, opkastning, diarré eller ved samtidig behandling med diuretika, patienter med hjersteinsufficiens, svær hypertension eller renovaskulær hypertension). Salt og/eller væskedepleterede patienter bør om muligt have disse forhold korrigeret inden behandling påbegyndes, eventuelt diuretikum bør seponeres eller dosis nedsættes 2 til 3 dage før behandling med ACE-hæmmer, og behandlingen bør indledes med den laveste enkeltdosis på 2,5 mg lisinopril om morgenen.

Ved høj risiko for svær akut hypotension bør patienten være under nøje lægelig overvågning, helst på hospital, i den tid som svarer til den forventede maksimale effekt efter indgift af den første dosis (sædvanligvis i mindst 8 timer), og hver gang dosis af ACE-hæmmer og/eller diuretikum øges. Dette gælder også for patienter med angina pectoris eller cerebrovaskulær sygdom, hvor et stort fald i blodtrykket kan medføre myokardieinfarkt eller blodprop i hjernen.

Hos patienter med malign hypertension eller alvorlig hjertesygdom bør behandlingen og dosisjustering foregå på hospital.

Medmindre andet er foreskrevet, anbefales følgende dosering:

Arteriel hypertension

Den anbefalede initialdosis er 5–10 mg om morgenen. Dosis bør titreres, til der opnås maksimal kontrol af blodtrykket. Tidsintervallet mellem dosis-forøgelser bør være mindst 3 uger.

Sædvanlig vedligeholdelsesdosis er 20 mg lisinopril 1 gang daglig, men doser på op til 80 mg 1 gang daglig kan anvendes.

En lavere initialdosis (2,5 mg lisinopril om morgenen) er nødvendig ved nedsat nyrefunktion, ved hjerteinsufficiens, til patienter som ikke tåler seponering af diuretikum, til patienter, som er væske- og/eller saltdepleterede (f.eks. efter opkastning, diarré eller diuretikabehandling), til patienter med svær eller renovaskulær hypertension og til ældre.

Hjerteinsufficiens

Lisinopril kan gives som supplement til en igangværende behandling med diuretika og digitalis.

Initialdosis er 2,5 mg lisinopril om morgenen. Vedligeholdelsesdosis bør titreres trinvis med en forøgelse på 2,5 mg hver gang.

Dosisforøgelser bør afhænge af patientens respons på behandlingen.

Tidsintervallet mellem dosisforøgelser bør være mindst 2 uger og helst 4 uger.

Den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 5–20 mg 1 gang daglig.

Den maksimale daglige dosis på 35 mg lisinopril bør ikke overskrides. (se noten om forsigtighedsregler ovenfor).

Akut myokardieinfarkt

Lisinopril bør gives som supplement til den almindelige standardbehandling af myocardiinfarkt.

Behandling med lisinopril kan indledes inden for 24 timer, efter at symptomerne er indtrådt, forudsat patienten er hæmodynamisk stabil. Initialdosis er 5 mg lisinopril og derefter 5 mg efter 24 timer, 10 mg efter 48 timer og derefter 10 mg én gang daglig. Patienter med lavt systolisk blodtryk (120 mmHg eller derunder) ved behandlingens start eller i løbet af de første 3 dage efter infarkt, bør behandles med en lavere dosis - 2,5 mg (se punkt 4.4). I tilfælde af hypotension (systolisk blodtryk lavere end 100 mmHg) kan en daglig vedligeholdelsesdosis på højst 5 mg gives, med eventuel reduktion til 2,5 mg. Såfremt hypotensionen vedvarer (systolisk blodtryk < 90 mmHg i mere end 1 time) på trods af dosisreduktion til 2,5 mg lisinopril daglig, bør lisinopril seponeres. Behandlingen bør fortsættes i 6 uger. Den mindste vedligeholdelsesdosis er 5 mg lisinopril daglig. Patienter med symptomer på hjerteinsufficiens bør fortsætte med behandlingen (se punkt 4.4).

Lisinopril er kompatibel med intravenøs eller transdermal administration af nitroglycerin.

Renale komplikationer ved diabetes mellitus

Doseringen til hypertensive patienter med type 2 diabetes mellitus er dosis 10 mg lisinopril én gang daglig, hvilken om nødvendigt kan øges til 20 mg én gang daglig for at få et diastolisk blodtryk under 90 mm HG i hvile.

Dosering ved moderat nedsat nyrefunktion:

Ved kreatinin clearance på 30-70 ml/min og til ældre patienter (over 65 år):

Initialdosis er 2,5 mg lisinopril om morgenen.

Sædvanlig vedligeholdelsesdosis er 5-10 mg lisinopril daglig afhængigt af blodtryksrespons.

Den maksimale dosis på 20 mg lisinopril daglig bør ikke overskrides.

Det anbefales at ophøre med administration af diuretika 2-3 dage før behandling med lisinopril begyndes. Muligheden for hypotensive virkninger med lisinopril kan minimeres ved enten at ophøre med diuretika eller forøge saltindtag forud for behandling med lisinopril.

Lisinopril kan tages uafhængig af føde, men bør tages med tilstrækkelig væske. Lisinopril bør kun tages én gang daglig.

Børn

Effekt og sikkerhed ved brug til børn er ikke fastlagt. Derfor er anvendelse til børn ikke rekommanderet.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for lisinopril, hjælpestoffer eller andre ACE-hæmmere
- Tidligere angioneurotisk ødem i forbindelse med behandling med en ACE-hæmmer, arvelig eller idiopatisk angioneurotisk ødem (se punkt 4.4).
- Hæmodynamisk relevant stenose i aorta eller mitralklapperne eller hypertrofisk kardiomyopati.
- Systolisk blodtryk ≤ 100 mmHg før behandlingsstart med lisinopril.
- Graviditet eller amning (se punkt 4.6).
- Samtidig anvendelse af lisinopril og højpermeable membraner af poly(acrylnitril, natrium-2-methylallyl-sulfonat) (f.eks. AN69) til krisedialyse indebærer risiko for anafylaktiske reaktioner (overfølsom-hedsreaktioner grænsende til chok). Denne kombination bør derfor undgås enten ved at anvende andre lægemidler end ACE-hæmmere til behandling af hypertension og/eller hjertheinsufficiens eller ved at anvende andre membraner til dialyse (se punkt 4.4).
- Kardiogent chok.
- Alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min.).
- Hæmodynamisk ustabile patienter efter akut myokardieinfarkt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Behandling med lisinopril bør indledes på sygehus, når det drejer sig om patienter, der får store eller gentagne doser af diuretika (> 80 mg furosemid), patienter med hypovolæmi, hyponatriæmi (serumnatrium < 130 mmol/l), forud eksisterende hypotension, ustabil hjertheinsufficiens, nedsat nyrefunktion eller værende i behandling med høje doser af vasodilatorer samt for patienter, der er 70 år eller ældre.

Hypotension

Lisinopril kan medføre et betydeligt fald i blodtrykket, især efter første dosis. Symptomatisk hypotension ses sjældent hos patienter med ukompliceret hypertension. Det vil mere sandsynligt forekomme hos patienter, der er væske- depleterede som følge af diuretikabehandling, saltfattig diæt, dialyse, diarré eller opkastning. Det er især set hos patienter med alvorlig hjertheinsufficiens med eller uden samtidig renal insufficiens. Det er mere sandsynligt hos patienter, der behandles med høje doser loop-diuretika, eller som lider af hyponatriæmi eller nedsat nyrefunktion. Hos disse patienter bør behandlingen initieres under nøje lægelig overvågning, helst på hospital, med lave doser, omhyggelig dosis-titrering og samtidig kontrol af nyrefunktion og serumkalium-niveauer. Hvis det er muligt, bør behandling med diuretika stoppes midlertidigt. Det samme gælder for patienter med iskæmisk hjerte- eller cerebrovaskulær sygdom, hvor et stort fald i blodtrykket kan forårsage myokardieinfarkt eller blodprop i hjernen.

I tilfælde af hypotension bør patienten placeres i liggende stilling. Væsketilførsel med intravenøst saltvand kan blive nødvendigt. Atropin kan være nødvendig til behandling af en hermed forbundet bradykardi. Hypotension forårsaget af initialdosis, udelukker ikke yderligere omhyggelig dosistitrering med lægemidlet, efter at hypotensionen er effektivt behandlet.

Hvis en ikke akut hypotension hos patienter med hjertesygdom bliver symptomatisk, kan en reduktion af dosis og/eller seponering af behandlingen med diuretika og/eller lisinopril blive nødvendig.

Hvis det er muligt, bør behandling med diuretika standses i 2-3 dage før påbegyndelse af lisinopril-behandlingen.

Hypotension ved akut myokardieinfarkt

Behandling med lisinopril må ikke indledes hos patienter med akut myokardieinfarkt, såfremt der er risiko for yderligere alvorlige hæmo-dynamiske forværringer efter behandling med en vasodilator. Det drejer sig om patienter med et systolisk blodtryk på 100 mmHg eller lavere eller med kardiogent shock. Vedligeholdelsesdosis bør reduceres til 5 mg eller midlertidigt til 2,5 mg, hvis det systoliske blodtryk er 100 mmHg eller lavere. Behandling af patienter med akut myokardieinfarkt med lisinopril kan med-føre alvorlig hypotension.

Ved vedvarende hypotension (systolisk blodtryk på < 90 mmHg i mere end 1 time) bør lisinopril seponeres.

Patienter med alvorligt nedsat hjertefunktion efter et akut anfald af blodprop i hjertet, bør kun få lisinopril, hvis de er hæmodynamisk stabile.

Hypertension i nyrenes blodkar/nyrearteriestenose

Der er en øget risiko for alvorlig hypotension og nedsat nyrefunktion, når patienter med renovaskulær hypertension, præeksisterende bilateral renal arteriestenose eller arteriestenose i den ene nyre behandles med lisinopril.

Behandling med diuretika kan være en medvirkende årsag til dette. Tab af nyrefunktion kan forekomme med kun mindre ændringer i serumkreatinin, selv hos patienter med unilateral renal arteriestenose. For disse patienter bør behandlingen indledes på hospital under nøje lægelig overvågning med lave doser og omhyggelig dosistitrering. Behandling med diuretika bør ophøre og nyrefunktionen kontrolleres i den første uge af behandlingen.

Nedsat nyrefunktion

Lisinopril er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance <30 ml/min) (se punkt 4.3). Lisinopril bør anvendes med forsigtighed til patienter med nyreinsufficiens, hvor lavere eller færre doser kan være nødvendigt (se punkt 4.2). Forandringer i nyrefunktionen kan forventes hos følsomme individer på grund af hæmning af renin-angiotensin-aldosteron systemet. Nøje monitorering af nyrefunktionen under behandling bør i det omfang, som anses hensigtsmæssigt, foretages hos patienter med nyreinsufficiens.

Nedsat nyrefunktion i forbindelse med lisinopril er fortrinsvis set hos patienter med alvorlig hjertesygdom eller med underliggende nyresygdom, inklusiv renal arteriestenose. Nyresvigt i forbindelse med lisinopril er normalt reversibelt, hvis det opdages straks og behandles på passende måde.

Hos nogle patienter uden klar præeksisterende nyresygdom er der set stigninger i blod-urinstof og serumkreatinin, når et diuretikum er givet samtidig med lisinopril. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af lisinopril og/eller seponere det anvendte diuretikum.

Ved akut myokardieinfarkt bør behandling med lisinopril ikke påbegyndes hos patienter med tegn på nedsat nyrefunktion, defineret som serum-kreatinin koncentration ≥ 177 mikromol/l (2,0 mg/10 ml) og/eller proteinuri over 500 mg/døgn. Hvis der udvikles nedsat nyrefunktion under behandling med

lisinopril (serum-kreatinin clearance <30 ml/min eller en fordobling af værdierne før behandling), bør lisinopril seponeres.

Der er ingen erfaring hvad angår anvendelse af lisinopril til nyre-transplanterede patienter. Behandling med lisinopril rekommanderes derfor ikke.

Hæmodialyse

Samtidig anvendelse af lisinopril og højpermeable membraner af poly(acrylnitril, natrium-2-methylallyl-sulfonat) (f.eks. AN69) under kriesdialyse eller hæmofiltrering indebærer risiko for anafylaktiske reaktioner som opsvulmen af ansigtet, rødmen, hypotension og dyspnø indenfor få minutter efter start af hæmodialyse. Det anbefales at anvende alternative membraner til dialysen eller et alternativt antihypertensivt lægemiddel ved behandling af hypertension eller hjertesvigt (se punkt 4.3).

Hyperkaliæmi

Hyperkaliæmi kan forekomme under behandling med lisinopril, især hos patienter med nyreinsufficiens og/eller hjertesygdom. Kaliumtilskud eller kaliumbesparende diuretika anbefales generelt ikke, da de kan medføre signifikant stigning i serumkalium. Hvis samtidigt brug af ovennævnte midler anses for hensigtsmæssigt, bør serum kalium kontrolleres jævnlige.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme reagerer almindeligvis ikke på antihypertensive lægemidler, der virker ved at hæmme renin-angiotensin-systemet. Anvendelse af lisinopril anbefales derfor ikke.

Proteinuri

Kan forekomme, især hos patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion, eller som får relativt store doser lisinopril. Lisinopril bør kun gives efter kritisk vurdering af risk/benefit ved behandling af patienter med klinisk relevant proteinuri (mere end 1g/dag), og de kliniske parametre såvel som laboratorie-parametre bør jævnligt kontrolleres.

Ældre

Nogle ældre kan reagere kraftigere på en ACE-hæmmer end yngre patienter. Det anbefales at anvende en lav initialdosis (2,5 mg lisinopril) med kontrol af blodtryk, vurdering af nyrefunktion og/eller repræsentative laboratorie-parametre ved behandlingens start.

LDL-lipid aferese/desensibilisering

Anvendelse af en ACE-hæmmer under LDL (low-density lipoprotein) aferese med dextransulfat kan medføre livstruende anafylaktiske reaktioner.

Livstruende anafylaktiske reaktioner (f.eks. blodtryksfald, dyspnø, opkastning, allergiske hudreaktioner) kan også opstå ved samtidig anvendelse af lisinopril med desensibiliserende insektgiftbehandling (f.eks. bi- og hvepsestik).

Hvis LDL aferese eller desensibiliserende behandling for insektgift er nødvendig, bør lisinopril midlertidigt erstattes af andre lægemidler (ikke ACE-hæmmere) til behandling af hypertension eller hjerterinsufficiens.

Angioneurotisk ødem (se punkt 4.3)

Angioneurotisk ødem af ansigt, ekstremiteter, læber, slimhinder, tunge, glottis og/eller larynx er set hos patienter i behandling med ACE-hæmmere, inkl. lisinopril og især i løbet af de første uger af behandlingen. Dog er der i sjældne tilfælde udviklet alvorlig angioødem efter længerevarende behandling med en ACE-hæmmer. I disse tilfælde bør lisinopril straks seponeres og erstattes af et stof tilhørende en anden produktgruppe.

I de tilfælde, hvor hævelserne er begrænset til ansigt og læber, vil tilstanden i reglen ophøre uden behandling, antihistaminer kan dog forsøges for at lindre symptomerne.

Patienter, som tidligere har haft angioneurotisk ødem uden forbindelse med ACE-hæmmer behandling, kan have en øget risiko for at udvikle angioneurotisk ødem efter indtagelse af en ACE-hæmmer. Angioneurotisk ødem, hvor tunge, glottis og/eller larynx er involveret, kan være dødelig. Straksbehandling initieres med blandt andet, og ikke nødvendigvis begrænset til, øjeblikkelig subkutan injektion af 0,3 - 0,5 mg adrenalin opløsning 1:1000 eller langsom intravenøs indgift af adrenalin 0,1 mg/ml (vær opmærksom på tilstopninger og fortyndingsinstruktioner), måling af EKG og blodtryk. Det er nødvendigt, at patienterne er indlagt på hospital. Der initieres passende kontrol i minimum 12-24 timer for at sikre, at symptomerne er fuldstændigt forsvundet, før patienten udskrives.

ACE-hæmmere forårsager oftere angioødem hos negroide end hos ikke-negroide patienter.

Aorta stenosis/myokardiehypertrofi

ACE-hæmmere bør anvendes med forsigtighed til patienter med obstruktion af udløbet fra venstre ventrikel. Lisinopril er kontraindiceret, hvis hypertrofien er hæmodynamisk relevant.

Neutropeni/agranulocytose

Risikoen for neutropeni synes at være dosis- og typerelateret og er afhængig af patientens kliniske status. Det ses sjældent hos patienter med ukompliceret hypertension, men kan forekomme hos patienter med nogen grad af nedsat nyrefunktion, især hvis den er associeret med kollagen vaskulær sygdom (f.eks. systemisk lupus erythematosus eller sclerodermi) og i behandling med immunsupprimerende stoffer. Disse patienter bør jævnligt have foretaget kontrol af de hvide blodlegemer. Den er reversibel ved seponering af ACE-hæmmeren.

Hoste

Hoste er rapporteret under behandling med ACE-hæmmere. Hosten er sædvanligvis tør og non-produktiv og forsvinder ved ophør med behandling.

Operation/anæstesi

Lisinopril kan forårsage hypotension eller endog hypotensive shock hos patienter, der gennemgår større operation eller under anæstesi ved en forstærkning af andre hypotensive potentialer. Denne hypotension kan korrigeres ved volumenekspansion (se punkt 4.5). Behandling med lisinopril bør seponeres dagen før operationen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Diuretika

Når et diuretikum gives samtidig med lisinopril, er den antihypertensive effekt almindeligvis additiv. Patienter, der er i behandling med diuretika og især dem, som er væske- og/eller saltdepleterede, kan få et udtalt fald i blodtrykket efter start med lisinopril. Muligheden for symptomatisk hypotension ved behandling med lisinopril kan mindskes ved seponering af diuretikum før start af lisinoprilbehandling (se punkt 4.2 og 4.4), ved at forøge væske- og saltindtag forud for indtagelse og ved begynde behandling med en lavere dosis af ACE-hæmmer. Yderligere forøgelse af dosis bør ske med forsigtighed.

Kaliumbesparende diuretika og kaliumtilskud

Kaliumbesparende diuretika kan give additiv kalium-forøgende effekt, især ved nedsat nyrefunktion. ACE-hæmmere forstærker et diuretisk induceret kaliumtab. Anvendelse af kaliumbesparende diuretika (som f.eks. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan medføre en signifikant forhøjelse af serumkalium. Såfremt samtidig behandling er indiceret på grund af påvist hypokaliæmi, bør de anvendes med forsigtighed og med hyppig kontrol af serumkalium.

Natriumklorid

Reducerer blodtryksfald og symptomer på hjertesvigt og forbedrer derved virkningen af lisinopril.

Antihypertensive stoffer

Forstærker den hypotensive effekt af lisinopril.

Analgetika og anti-inflammatoriske stoffer (f.eks. acetylsalicylsyre, indometacin).

Kan reducere den antihypertensive effekt af lisinopril.

Litium

Samtidig administration af ACE-hæmmere og litium kan reducere litiumudskillelsen. Serum-litium-niveau bør derfor følges nøje, hvis litiumsalte skal anvendes. Dosis bør tilpasses om nødvendigt.

Alkohol

ACE-hæmmere øger effekten af alkohol. Alkohol forstærker den antihypertensive effekt af ACE-hæmmere.

Anæstetika/narkotika/hypnotika

ACE-hæmmere kan forøge den hypotensive virkning af visse anæstesimidler (anæstesiologen bør informeres om lisinopril-behandling).

Sympatomimetika

Kan nedsætte den antihypertensive effekt af ACE-hæmmere. Patienter bør følges nøje for at bestyrke at den ønskede effekt opnås.

Risikoen for leucopeni er øget ved samtidig behandling med allopurinol, cytostatika eller immunsupprimerende stoffer, systemiske kortikosteroider eller prokainamid.

Orale antidiabetika (f.eks. sulfonylurinstoffer/biguanider), insulin

ACE-hæmmere kan forstærke den hypoglykæmiske effekt af antidiabetika, især i de første uger med kombinationsbehandling.

Antacida

Kan nedsætte biotilgængeligheden af ACE-hæmmere.

Non-steroide anti-inflammatoriske stoffer

Administration af et non-steroidt anti-inflammatorisk stof kan reducere den antihypertensive virkning af lisinopril. Lisinopril udøver en additiv effekt på stigningen i serumkalium, mens nyrefunktionen formindskes. Disse virkninger er i princippet reversible og indtræffer især hos patienter med dårlig nyrefunktion.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: lisinopril er kontraindiceret under graviditet (se punkt 4.3).

Der er ikke foretaget passende og velkontrollerede studier på mennesker. ACE-hæmmere passerer placenta og kan forårsage føtal og neonatal sygdom og død, når de gives til gravide kvinder.

Udsættes fostre for ACE-hæmmere i løbet af andet eller tredje trimester, kan det medføre neonatal hypotension, nyresvigt, deformiteter af ansigt eller kranium og/eller død. Der er rapporteret oligohydramnia hos moderen, hvilket afspejler nedsat føtal nyrefunktion. Forkortelse af lemmerne, deformiteter af kraniet, udvikling af hypoplastiske lunger og intrauterin væksthæmning, er også sat i forbindelse med oligohydramnia.

Nyfødte, der som fostre har været udsat for ACE-hæmmere, bør observeres nøje for hypotension, oliguri og hyperkaliæmi. Ved oliguri bør der foretages behandling af blodtryk og nyreperfusion.

Intrauterin væksthæmning, for tidlig fødsel, åben ductus arteriosus og fosterdød er rapporteret, men det er uklart, om det skyldes ACE-hæmning eller underliggende sygdom hos moderen.

Det vides ikke, om fosteret påvirkes ugunstig, hvis udsættelsen for ACE-hæmmer er begrænset til det første trimester. Kvinder, som bliver gravide under behandling med en ACE-hæmmer, bør informeres om den mulige risiko for fosteret.

Amning: ACE-hæmmere udskilles i modermælk. Effekten på det ammede barn er ikke undersøgt. Det anbefales ikke at amme, når moderen behandles med ACE-hæmmer.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ingen studier af effekten på evnen til at køre bil. Ved bilkørsel eller håndtering af maskiner, bør der tages højde for, at der kan forekomme svimmelhed og træthed.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er set ved behandling med lisinopril og andre ACE-hæmmere:

Kardiovaskulære system

Lejlighedsvis kan der forekomme hypotension ved behandlingsstart eller ved øgning af dosis af lisinopril og/eller diuretika. Det ses især hos højrisiko patienter, f.eks. patienter, der er salt- eller væskedepleterede efter diuretikabehandling, hjerteinsufficiens og alvorlig eller renal hypertension. Symptomer som svimmelhed, følelse af svaghed, forstyrret syn, sjældent ledsaget af bevidsthedstab (synkope) kan forekomme.

Individuelle tilfælde af takykardi, palpitationer, arytmier, bryst smerter, angina pectoris, myokardieinfarkt, forbigående iskæmiske anfald og slagtilfælde er rapporteret for ACE-hæmmere i forbindelse med udtalt blodtryksfald.

Hvis lisinopril gives til patienter med akut myokardieinfarkt, kan der forekomme – især inden for de første 24 timer – AV blok af anden eller tredje grad og/eller alvorlig hypotension og/eller nyresvigt, i sjældne tilfælde kardiogent shock.

Nyrer

Nyreinsufficiens kan forekomme eller intensiveres. Enkelte tilfælde af akut nyresvigt er rapporteret. Proteinuri, delvis med samtidig forringelse af nyrefunktionen, er set.

Respiratoriske system

Lejlighedsvis kan forekomme tør hoste, ondt i halsen, hæshed og bronkitis, sjældent dyspnø, sinusitis, rhinitis, bronkospasmer/astma, lungeinfiltration, stomatitis, glossitis og mundtørhed.

I individuelle tilfælde er der forekommet fatal blokering af luftvejene på grund af angioneurotisk ødem i de øvre luftveje (se punkt 4.4).

Isolerede tilfælde af allergisk alveolitis (eosinofil pneumoni) er relateret til lisinoprilbehandling.

Mavetarmkanalen/ lever

Lejlighedsvis kan forekomme kvalme, abdominalsmerter og fordøjelsesbesvær, sjældent ses opkastning, diarré, forstoppelse og appetitløshed.

ACE-hæmmere kan i sjældne tilfælde medføre et syndrom af gulsot, pludselig alvorlig levernekrose og død. Mekanismen for dette syndrom kendes ikke. Hvis der udvikles gulsot under behandling med ACE-hæmmere, bør behandlingen seponeres og patienten undersøges af en læge.

Individuelle tilfælde af leversvigt, hepatitis, nedsat leverfunktion, pankreatitis og ileus er beskrevet.

Hud, kar

Der kan lejlighedsvis forekomme allergiske hudreaktioner som udslæt, sjældent pruritus, urtikaria og angioneurotisk ødem i ansigt, læber og/eller lemmer.

Isolerede tilfælde af alvorlige hudreaktioner omfatter pemfigus, erytem, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson's syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Hudreaktioner kan ledsages af feber, myalgi, artralgi, vaskulitis, eosinofili, leukocytose og /eller positive antistoffer. Hvis der er mistanke om en alvorlig hudreaktion, bør den ansvarlige læge øjeblikkeligt konsulteres, og behandlingen med lisinopril seponeres.

Individuelle tilfælde af psoriasislignende hudforandringer, fotosensitivitet, rødmen, svedtendens, alopeci, onykolyse og forværring af Raynaud's sygdom er beskrevet.

Nervesystemet

Af og til hovedpine og træthed. Sjældent somnolens, depressioner, søvnforstyrrelser, impotens, perifer neuropati med paræstesier, forstyrrelser i balanceevnen, muskelkramper, nervøsitet, konfusion, tinnitus, sløret syn, smagsforstyrrelser og midlertidigt tab af smagssansen.

Laboratorieparametre (blod, urin)

Af og til kan der forekomme reduktion af hæmoglobin, hæmatokrit, antal af hvide blodlegemer og blodplader. Sjældent forekommende er anæmi, trombocytopeni, neutropeni og eosinofili.

Der er set isolerede tilfælde af agranulocytose og pancytopeni, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, kollagen sygdom eller samtidig behandling med allopurinol, procainamid eller visse immunsuppressive lægemidler.

Der er rapporteret tilfælde af hæmolytisk anæmi hos patienter med medfødt mangel på enzymet glucose-6-fosfatdehydrogenase (G6-PD).

Hos patienter med nyreinsufficiens, alvorligt hjertesvigt og renovaskulær hypertension kan der i sjældne tilfælde forekomme stigninger i serum-kreatinin, serumurinstof og serumkalium eller fald i koncentrationen af serumnatrium. Hos diabetespatienter er der set hyperkaliaemi.

Proteinuri kan øges i særlige tilfælde (se punkt 4.4).

Der er set isolerede tilfælde af forhøjelse af leverenzzymer og serumbilirubin.

Særlige bemærkninger

De ovennævnte laboratorieparametre bør kontrolleres før behandling med lisinopril initieres og jævnligt under behandlingen.

Måling af serumelektrolytter og serum-kreatinin samt fuldblod-tælling bør foretages, specielt i behandlingens første fase og hos højrisiko patienter (patienter med nyreinsufficiens med kollagen sygdom) samt hvis der samtidig behandles med immunsuppressiva eller cytostatika, allopurinol og procainamid.

Hvis patienter i behandling med lisinopril viser tegn på feber, hævede lymfeknuder og/eller ondt i halsen, bør der hurtigst muligt foretages en kontrol af de hvide blodlegemer.

4.9 Overdosering

Der findes ingen tilgængelige data vedrørende overdosering hos mennesker. Det mest sandsynlige tegn på overdosering vil være hypotension, hvor sædvanlig behandling vil være infusion med standard saltvandsopløsning. Lisinopril kan fjernes fra blodet ved hæmodialyse.

Efter indtagelse af en overdosis bør patienten holdes under nøje overvågning, helst på intensiv afdeling på et hospital. Serumelektrolytter og serum-kreatinin bør jævnligt kontrolleres. Der bør tages forholdsregler for at hindre absorption, såsom maveudpumpning, indgift af adsorbenter og natriumsulfat indenfor 30 minutter efter indtagelse af overdosis og fremskyndet elimination, hvis overdosis er indtaget for nylig.

Hvis der opstår hypotension, skal patienten anbringes i shockstilling, og der bør hurtigt gives intravenøst salt og væsketilførsel. Behandling med angiotensin-II bør overvejes. Bradykardi bør behandles med atropin. Anvendelse af pacemaker kan overvejes. ACE-hæm-mere kan fjernes fra kredsløbet ved hæmodialyse. Anvendelse af højpermeable polyacrylnitril-membraner bør undgås.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: C 09 AA 03

Lisinopril hæmmer det angiotensin konverterende enzym (ACE). Det angiotensin konverterende enzym er en peptidyl-dipeptidase, der katalyserer omdannelsen af angiotensin-I til det karkontraherende peptid, angiotensin-II. Hæmning af ACE resulterer i fald af plasma-angiotensin-II koncentrationen, hvilket medfører en øget plasma renin aktivitet (på grund af fjernelse af den negative feedback fra reninfrigørelsen) og en reduceret aldosteronsekretion.

ACE er identisk med kininase-II. Derfor kan lisinopril også blokere nedbrydningen af bradykinin, der er et potentielt vasodepressivt peptid. Om dette spiller en rolle for lisinoprils terapeutiske effekt er endnu ikke klarlagt.

Selv om den mekanisme, hvorved lisinopril sænker blodtrykket, antages at være primært en suppression af renin-angiotensin-aldosteron systemet, er det vist, at lisinopril også har en antihypertensiv virkning hos patienter med lav-renin hypertension.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Målinger af udskillelsen i urinen i kliniske studier har vist, at den gennemsnitlige absorptionsfraktion er cirka 29% (22-50%) med en variation blandt patienterne på 6-60%, når alle doser blev testet (5-80mg). Den maksimale plasmakoncentration nås cirka 7 timer efter oral administration. Absorptionen af lisinopril påvirkes ikke af tilstedeværelsen af føde i mavetarmkanalen. Lisinopril metaboliseres ikke, og den adsorberede del udskilles fuldstændigt og uforandret i urinen. Efter indgift af flere doser viser lisinopril en effektiv halveringstid på 12,6 timer. Det meste af stoffet elimineres under en tidligere fase, som ikke bidrager til akkumulering af lægemiddel. Denne terminale fase repræsenterer muligvis en mættet binding til ACE og er ikke proportional med den givne dosis. Lisinopril synes ikke at binde sig til andre plasma-proteiner. Patienter med akut myocardiinfarkt viser tendens mod en let forlænget tid før maksimal plasmakoncentration nås. Ved nedsat nyrefunktion reduceres udskillelsen af lisinopril gennem nyrerne. Dosisjustering rekommanderes til patienter med kreatinin-clearance < 70 ml/min (se punkt 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I dyreforsøg har lisinopril vist sig at have virkninger relateret til dets farmakologiske klasse, idet store doser medfører tubulær renal degenerering. Der ikke fundet nogen teratogen virkning. Fostertoksicitet kan induceres hos mus og kaniner relateret til stoffet farmakologiske virkning. Der er ikke påvist

nogen mutagen virkning af lisinopril, og carcinogenisitsstudier har ikke vist nogle kedelige virkninger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mannitol. Calciumhydrogenphosphat. Prægelatiniseret majsstivelse. Croscarmellose natrium. Magnesiumstearat. Pigment Blend PB24823 (E 172) (kun 10 mg tabletter). Pigment Blend PB-24824 (E172) (kun 20 mg tabletter).

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

5 mg: Må ikke opbevares over 25°C.
10 mg og 20 mg: Ingen.

6.5 Emballage (art og indhold)

PVC/aluminium blisterpakning og/eller PP-sikkerhedsbeholder med tørremiddel.

Pakningsstørrelser:

5 mg tabletter: 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 100x1, 250 og 500 tabletter

10 mg tabletter: 28, 30, 100, 100x1 og 250 tabletter

20 mg tabletter: 14, 28, 30, 56, 98, 100, 100x1, 250 og 500 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Ingen

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<Udfyldes med den relevante information>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<Udfyldes med den relevante information>

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<Udfyldes med den relevante information>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<Udfyldesmed den relevante information>