

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, INDGIVELSESVej, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE,
EMBALLAGE OG PAKNINGSSTØRRELSER I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel- form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Østrig	Acemin	2.5 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Østrig	Acemin	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Østrig	Acemin	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Østrig	Acemin	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28
Østrig	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Østrig	Acemin	30 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemidd el-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
Belgien	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/56
Belgien	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28
Belgien	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/56
Belgien	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danmark	Zestril	2.5 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	14

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemidd el-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danmark	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/98
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danmark	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/98
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danmark	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/98
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danmark	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Zestril	2.5 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	14
Finland	AstraZeneca Oy	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC	28/98

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemidd el-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
	Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finnland					blisterpakning	
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/98
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/98
Frankrig	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Frankrig	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/100
Frankrig	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Frankrig	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/100
Tyskland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Tyskland	Acerbon Aceday	2.5 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	30/40/50/100 samples : 20

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemidd el-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
		Listen					hospital : 400
Tyskland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Tyskland	Acerbon Aceday Listen	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Tyskland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Tyskland	Acerbon Aceday Listen	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Germany	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Germany	Acerbon Aceday Listen	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Grækenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grækenland	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	14/28
Grækenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	14

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemidd el-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
	Athens Grækenland						
Grækenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grækenland	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	14
Grækenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grækenland	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	14
Grækenland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grækenland	Zestril	40 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green	Zestril	5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemidd el-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
	Luton LU1 3LU						
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	10 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	20 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	30 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	
Italien	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	14
Italien	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	10 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	14

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemidd el-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
Italien	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	20 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	14
Italien	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	30 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	
Luxembourg	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/56
Luxembourg	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	20 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/56

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel- form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
Nederlandene	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederlandene	Zestril	5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning and Aluminium PVC/PVDC blisterpakning HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Nederlandene	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederlandene	Zestril	10	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning and Aluminium PVC/PVDC blisterpakning HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Nederlandene	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederlandene	Zestril	20	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning and Aluminium PVC/PVDC blisterpakning HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
Nederlandene	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederlandene	Zestril	30 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Nederlandene	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederlandene	Zestril	40 mg	Tablet	Oral anvendelse		
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	2.5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	14/100
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/98/100
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	10 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/98/100

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemidd el-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	20 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/98/100
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	30 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	14/28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	10 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/56

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	20 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	30 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	
Spanien	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spanien	Zestril	5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	60/500
Spanien	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spanien	Zestril	20 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/500

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemidd el-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
Spanien	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spanien	Zestril	30 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	
Sverige	Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Sverige	Zestril	2.5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	14
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal	Zestril	5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/98/100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal	Zestril	5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Polypropylen rør	100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal	Zestril	10 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/98/100

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemidd el-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal	Zestril	10 mg	Tablet	Oral anvendelse	Polypropylen rør	100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal	Zestril	20 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/98/100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal	Zestril	20 mg	Tablet	Oral anvendelse	Polypropylen rør	100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal	Zestril	30 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28/98/100
Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemidd el-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Paknings-størrelser</u>
Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	5 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28
Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	10 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28
Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	20 mg	Tablet	Oral anvendelse	Aluminium/PVC blisterpakning	28
Det Forenede Kongerige	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	30	Tablet	Oral anvendelse		

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEERNE FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF ZESTRIL OG TILKNYTTET DE NAVNE (se bilag I)

Kvalitet

Der er ikke identificeret væsentlige spørgsmål vedrørende kvalitet.

De farmaceutiske oplysninger i produktresuméet er blevet harmoniseret med undtagelse af de afsnit, der skal indføres nationalt af medlemsstaterne ved gennemførelsen af det harmoniserede produktresumé (afsnit 6).

Virkning

De enkelte EU-medlemsstaters tidligere produktresuméer var bl.a. forskellige på følgende områder:

Afsnit 4.1 Terapeutiske indikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at foreslå og fagligt begrunde en fælles fremgangsmåde for hele EU, idet der eksisterede forskellige nationale godkendelser af brugen af Zestril til:

- behandling af hypertension (henholdsvis arteriel og renovaskulær hypertension) og anvendelse af produktet alene eller sammen med forskellige thiaziddiuretika
- behandling af begyndende diabetisk nefropati karakteriseret ved mikroalbuminuri (30-300 mg/24h). Ikke alle medlemsstater havde godkendt denne indikation.

Hypertension

Den ubegrænsede indikation underbygges af mangeårig klinisk erfaring og adskillige publikationer, som omtales i svardokumentet.

Akut myokardieinfarkt

I de fælles retningslinjer for behandling anføres det, at ACE-hæmmere er gennemprøvede til behandling af akut myokardieinfarkt. De centrale lisinopril-specifikke data stammer fra GISSI-3, hvor der redegøres for et vedvarende gavnligt resultat efter seks ugers behandling med lisinopril, såfremt behandlingen påbegyndes inden for 24 timer efter AMI hos hæmodynamisk stabile patienter. Formålet med behandlingen beskrives i produktresuméets farmakodynamiske afsnit.

Hjerteinsufficiens

Til behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens anvendes evidensbaseret behandling med ACE-hæmmere som gruppe. For lisinopril gælder det, at de relevante indholdsspecifikke resultatdata hovedsageligt stammer fra ATLAS-forsøget. Formålet med at behandle symptomatisk hjerteinsufficiens med ACE-hæmmere beskrives grundigt i almindelige medicinske lærebøger, og resultaterne af ATLAS-forsøget angives i afsnit 5.1 af produktresuméet for Zestril.

Renale komplikationer ved diabetes mellitus

De indikationer, der foreslås i forhold til begyndende nefropati, er specifikke for lisinopril sammenlignet med andre ACE-hæmmere og vil blive undersøgt nærmere:

Den indholdsspecifikke dokumentation af lisinoprils virkning ved nyre- og nethindekomplikationer i forbindelse med diabetes mellitus kommer fra to forsøg: undersøgelse 306 (EUCLID) udført på

normotensive patienter med IDDM og undersøgelse 298 (BRILLIANT) på hypertensive patienter med NIDDM.

Normotensive patienter med IDDM med begyndende nefropati (undersøgelse 306)

EUCLID er en europæisk randomiseret multicenterundersøgelse af lisinopril (n=265) og placebo (n=265) udført på normotensive patienter med IDDM, hvis diastoliske blodtryk var 75-90 mmHg og systoliske blodtryk ≤ 155 mmHg. Patienterne var i alderen 20-59 år, <36 år ved påbegyndelse af IDDM og behov for insulinbehandling inden for 12 måneder efter stillet diagnose.

Efter en måneds indkøringsperiode med placebo, blev patienterne randomiseret til at modtage enten lisinopril 2,5 mg eller placebo efterfulgt af lisinopril 10 mg eller placebo en gang dagligt. Dosis blev fordoblet, såfremt det diastoliske blodtryk var >75 mmHg på ethvert tidspunkt efter tre måneder. Undersøgelsen varede 24 måneder. Det var tilladt at give nifedipin 20 mg to gange dagligt (ikke blindet) på ethvert tidspunkt i løbet af undersøgelsen, hvis det systoliske blodtryk var >160 mmHg eller det diastoliske blodtryk var >95 mmHg ved to på hinanden følgende lejligheder inden for en fireugers periode.

Det primære effektslutmål var ændringshastigheden for albuminudskillelseshastighed i urinen (AER) efter 24 måneder. De sekundære slutmål var glomerulær filtrationshastighed (GFR), retinopati, vaskulære risikofaktorer (lipide og hæmostatiske faktorer), glykosyleret hæmoglobin (HbA_{1c}), blodtryk, hjertefrekvens og livskvalitet.

Som basislinje havde patienterne, hvis gennemsnitsalder var 34 år og gennemsnitsvarighed for IDDM 14-15 år, en gennemsnitlig AER på 8 $\mu\text{g}/\text{min}$. Kun 13 % af patienterne i placebogruppen og 17 % i lisinoprilgruppen viste tegn på mikroalbuminuri (AER 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$), mens der ved beregning af undersøgelsens statistiske styrke var forudsat 40 %. Det gennemsnitlige systoliske blodtryk var 122 ± 11 og 123 ± 11 mmHg og det gennemsnitlige diastoliske blodtryk 80 ± 5 og 80 ± 4 mmHg for henholdsvis lisinopril- og placebogruppen.

De primære effektresultater

Lisinopril frembragte en 2,2 $\mu\text{g}/\text{min}$ lavere gennemsnitlig AER end placebo ($p=0,03$) efter 24 måneders behandling og efter korrektion for basislinjeværdien af AER og for forsøgscenter, som foreskrevet i protokollen (tabel 1). Når forskellen korrigeredes for blodtryk, blev den reduceret til 17,3 % ($p=0,05$).

Tabel 1 Albuminudskillelseshastighed i urinen ved basislinje og efter 24 måneders behandling

Behandling	Basislinje			24 måneder		
	n	Geometrisk middeltal	25-; 75-percentil	n	Geometrisk middeltal	25-; 75-percentil
Lisinopril	262	8,0	4,4; 14,8	230	7,4	4,4; 10,7
Placebo	263	8,0	4,7; 14,0	226	9,5	4,5; 15,2

Virkningen af lisinopril sammenlignedes desuden med placebo hos patienter med normoalbuminuri (AER <20 $\mu\text{g}/\text{min}$) eller mikroalbuminuri (AER 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$) som basislinje (tabel 2). Behandlingsgrupperne afveg ikke signifikant med hensyn til relativ procentuel forskel i AER, dog var der en tendens til fordel for lisinopril.

Tabel 2 AER-forskellen mellem de to grupper faldt efter 24 måneder (lisinopril - placebo) og i relativ procentuel forskel i AER (som er det procenttal, hvormed AER er lavere i lisinopril- end placebogruppen) hos patienter med normoalbuminuri eller mikroalbuminuri som basislinje

Ved basislinje	Fald i AER-forskel mellem grupperne			
	$\mu\text{g}/\text{min}$	%	95 % CI	p=
Normoalbuminurisk	1,0	12,7	-2,9; 26	0,1
Mikroalbuminurisk*	34,2	49,7	-14,5; 77,9	0,1

* n=39 for lisinoprilgruppen og n=34 for placebogruppen.

Behandlingseffekten blev også analyseret efter AER-basislinjeværdi ved inddeling i fire kategorier: <5, 5-<10, 10-<20 og 20-200 µg/min, og der var ingen statistisk forskel i nogen af kategorierne.

Efter korrektion af tallene for AER-basislinjeværdi og behandlingscenter udførtes en separat analyse (ikke prædefineret), hvori kun patienter, som mødte frem til det afsluttende besøg, indgik. Analysen viste, at forskellen mellem de to behandlingsgrupper var 0,23 µg/min for patienter med normoalbuminuri (p=0,6) og 38,5 µg/min for patienter med mikroalbuminuri (p<0,001).

Der var ikke nogen signifikant forskel på ændringerne i albuminuri-status mellem de to behandlingsgrupper.

Ændringer i AER og andre faktorer: Den relative procentuelle forskel i AER-værdi ved 24 måneder var kun signifikant i de patientundergrupper, der henholdsvis havde dårlig glykæmisk kontrol (HbA_{1c}>7%), bestod af kvinder eller havde diastolisk blodtryk <80 mmHg som basislinje.

Sekundære slutmål

GFR: Ca. 10 % af GFR-målingerne blev udelukket fra analysen, da værdierne var under 30 ml/min/1,73 m², hvilket blev bedømt til at være uforeneligt med andre undersøgelser af nyrernes funktion og kunne tilskrives problemer med indsamling af blodprøver. Efter 24 måneder steg GFR fra basislinjeværdierne både for lisinoprilgruppen (4,7 ml/min/1,73 m²) og placebogruppen (4,6 ml/min/1,73 m²).

Blodtryk målt i siddende stilling: Hvad angår behandlingsforskellene, var den gennemsnitlige reduktion af både det systoliske og det diastoliske blodtryk signifikant (henholdsvis 8,2 og 6,7 for lisinoprilgruppen mod 4,5 (p<0,0004) og 4,7 (p<0,006) mmHg for placebogruppen). Denne forskel kan skyldes, at blodtryksreduktionen for det diastoliske blodtryk blev forsøgt nedbragt til <75mmHg ved at fordoble lisinopril- eller placebodosis, hvorimod det kun var tilladt at give nifedipin til begge grupper, såfremt det systoliske blodtryk var >160, eller det diastoliske blodtryk var >95 mmHg.

Retinopati

Professionelle fotografer tog nethindefotografier af to 45°-områder af hvert øje både ved basislinje og efter 24 måneder. Derefter blev diapositiverne klassificeret af en ekspert fra nethindeklassificeringscenteret, som ikke havde kendskab til behandlingsmetoden.

Patienterne blev inddelt efter seks niveauer på basis af det øje, der var værst ramt:

- Niveau 0 – ingen retinopati
- Niveau 1 – minimal non-proliferativ retinopati
- Niveau 2 – moderat non-proliferativ retinopati
- Niveau 3 – svær non-proliferativ retinopati
- Niveau 4 – fotokoagulerende retinopati
- Niveau 5 – proliferativ retinopati

Det vigtigste resultatparameter var progression af retinopati med mindst 1 niveau. Patienter, hvis retinopati ikke udviklede sig (niveau 4 og 5), blev udelukket fra analyserne.

Man undersøgte også tilfælde, hvor retinopati var fremadskridende med mindst 2 niveauer, men her blev patienter med niveau 3, 4 eller 5 som basislinje udelukket.

Endvidere undersøgte forekomsten af ny retinopati hos patienter, der ikke havde den som basislinje. Progression til proliferativ retinopati eller fotokoagulation (niveau 4 eller 5) blev undersøgt hos patienter, der havde ingen eller non-proliferativ retinopati som basislinje.

Der blev foretaget beregninger på størrelsesforholdet, og man medtog korrektion for center i protokollen. Korrektionerne blev foretaget ved at anvende logistisk regression.

Patienter med retinopati som basislinje udgjorde 59 % (103/175) af lisinoprilgruppen og 65 % (117/179) af placebogruppen (p=0,2).

I henseende til progression og regression var der signifikante behandlingsforskelle til fordel for lisinopril (tabel 3). Men efter korrektion for center og/eller glykæmisk kontrol var den eneste statistiske signifikans forskellen i progression til niveau 4 eller 5.

Tabel 3 Progression eller regression af retinopati efter 24 måneder

	Lisinopril (%)	Placebo (%)	Størrelsesforhold (95 % CI)	p-værdi
Progression med mindst 1 niveau	21/159 (13)	39/166 (23)	0,50 (0,28; 0,89)	0,02 ¹
Progression med mindst 2 niveauer	3/157 (2)	11/166 (7)	0,27 (0,07; 1,00)	0,05 ²
Progression til niveau 4 eller 5	2/159 (1)	11/166 (7)	0,18 (0,04; 0,82)	0,03
Forekomst af ny retinopati	13/72 (18)	15/62 (24)	0,69 (0,30; 1,59)	0,4
Regression med mindst 1 niveau	33/103 (32)	28/117 (24)	1,48 (0,82; 2,68)	0,2

Efter korrektion for center og center plus glykæmisk kontrol blev størrelsesforholdet henholdsvis 0,5 (0,28; 0,92; p=0,03) og 0,55 (p=0,06).

1. Korrektion for HbA_{1c} ved basislinje reducerede størrelsesforholdet til 0,30 (p=0,07).

I undersøgelsesperioden var det systoliske blodtryk 3 mmHg lavere i lisinoprilgruppen end i placebogruppen. Efter korrektion for denne forskel i systolisk blodtryk mindskedes størrelsesforholdet for progression til niveau 4 eller 5 til 0,57 og blev signifikant (p=0,09).

Kort beskrevet er undersøgelse 306 (EUCLID) dårligt egnet som grundlag for den ansøgte reklamation omhandlende begyndende nefropati. Kun et mindretal af de inkluderede patienter tilhørte den ansøgte målpopulation af normotensive patienter med IDDM og mikroalbuminuri, og i denne gruppe var der ingen statistisk signifikant forskel mellem virkningen af lisinopril og placebo i de prædefinerede analyser.

Lisinopril havde heller ikke en signifikant bedre effekt på retinopati hos patienter med IDDM, når der ses bort fra blodtryksreduktion og glykæmisk kontrol.

Hypertensive patienter med IDDM med begyndende nefropati (undersøgelse 298)

Undersøgelse 298 (BRILLIANT) er en randomiseret undersøgelse med parallelle grupper, der sammenligner virkningen af lisinopril (n=168) og nifedipin (n=167) på AER og blodtrykskontrol i 59 centre i Europa. Patienterne var mænd i alderen 18-75 år eller kvinder efter klimakteriet/ikke-frugtbare kvinder i alderen 40-75 år med type 2-diabetes. Det skulle være mindst 3 måneder siden, diagnosen blev stillet, og patienterne skulle være klinisk stabile ved hjælp af oral hypoglykæmi og/eller kostvejledning og have haft begyndende nefropati (AER 20-300 µg/min) i et stykke tid inden for en seks måneders screeningsperiode før deltagelse i indkøringsperioden og bekræftet før randomisering. Det diastoliske blodtryk i siddende stilling skulle i løbet af indkøringen være 90-110 mmHg og anti-hypertensiv behandling være stoppet mindst 2-4 uger før indkøringsstart.

Der blev indgivet lisinopril 10 mg en gang dagligt eller nifedipin-depottabletter 20 mg to gange dagligt oralt. Dosis skulle fordobles, hvis det diastoliske blodtryk på noget tidspunkt efter randomisering var over 90 mmHg, og senere ændres tilbage, hvis undersøgeren fandt det forsvarligt. Der kunne gives yderligere medicin i form af furosemid, såfremt det diastoliske blodtryk på trods af højere behandlingsdoser var over 90 mmHg. Patienter, der på ethvert tidspunkt i løbet af undersøgelsen havde et diastolisk blodtryk i siddende stilling på ≥120 mmHg, blev udelukket.

De primære effektslutmaal var ændringer i albuminudskillelse i urinen (AER) og blodtryk målt ved basislinje og 12 måneder efter. Sekundære slutmaal var HbA_{1c}, kreatininclearance samt lipide og hæmostatiske faktorer.

De primære effektsresultater

Lisinopril-behandlede patienter påvistes at få en 20 µg/min større reduktion i AER-medianværdi end patienter behandlet med nifedipin-depottabletter efter både 6 (p=0,0002) og 12 måneder (p=0,0006) (tabel 4). Der var imidlertid ingen forskel i kreatininclearance mellem de to behandlingsgrupper (tabel 5).

Tabel 4 AER (µg/min) i behandlingsgrupperne

	Lisinopril	Nifedipin-depottabletter	Behandlingsforskel (lisinopril-nifedipin)*
Basislinje	n=156; middelværdi=91,4 Median=65,5; Værdiområde=20-297	n=158; middelværdi=86,6 Median=63,0; Værdiområde=20-289	
12 måneder	n=123; middelværdi=73,6 Median=39,0; Værdiområde=2-510	n=123; middelværdi=100,0 Median=58,0; Værdiområde=9-1192	
Ændring fra basislinje til 6 måneder efter	n=134; Median= -24,5	n=130; Median= -8,0	-20 (median); 95 % CI: -30; -10 p=0,0002
Ændring fra basislinje til 12 måneder efter	n=123; Median= -17,0	n=123; Median= -2,0	-20 (median); 95 % CI: -32; -9 p=0,0006

* Behandlingsforskellen var ikke lisinopril-median – nifedipin-median.

Tabel 5 Kreatininclearance (middelværdi og SD)

	Lisinopril	Nifedipin
Basislinje	102; 46	99; 40
Efter 6 måneder	105; 50	108; 46
Efter 12 måneder	105; 54	105; 60

Analyse af blodtrykket i siddende stilling viste numeriske, men dog ikke statistisk signifikante forskelle i reduktion af det systoliske og diastoliske blodtryk mellem behandlingsgrupperne efter 12 måneder (henholdsvis 13 og 9,5 mmHg for lisinoprilgruppen og 11 (p=0,27) og 10 mmHg (p=0,49) for nifedipin-depottabletgruppen).

Den højst tilladte dosis blev givet til 48 % af de lisinopril-behandlede patienter (20 mg en gang dagligt) og til 46 % af patienter behandlet med nifedipin-depottabletter (40 mg to gange dagligt) (p=0,6). En større andel af lisinopril-behandlede patienter modtog yderligere behandling med furosemid (27 %) sammenlignet med patienter, der blev behandlet med nifedipin-depottabletter (17 %; p=0,055).

HbA_{1c} steg svagt hos begge grupper fra basislinje til 12 måneder efter (fra 7,5 til 7,8 hos lisinoprilgruppen og fra 7,6 til 7,8 hos nifedipin-depottabletgruppen, p=0,27).

Øvrige data, der kan underbygge indikationen, kan opsummeres som følger:

Normotensive patienter med IDDM

Der er blevet gennemført en række undersøgelser med forskellige ACE-hæmmere på denne population, som viser reduceret AER og reduceret progression til makroalbuminuri. Så vidt vides er der ikke yderligere undersøgelser omhandlende ACE-hæmmere, der fokuserer på retinopati.

Hypertensive patienter med NIDDM

I ekspertrapporten henvises til undersøgelserne micro-HOPE (ramipril) og RENAAL (losartan), der danner baggrund for de kliniske resultatdata. IDNT- og IRMA-2-undersøgelserne (irbesartan) bør ligeledes tages i betragtning.

Det er anerkendt, at behandling med ACE-hæmmere er førstevalgsbehandling til patienter med IDDM og enhver grad af hypertension. Det kan være vanskeligt at definere "normotension" i denne population. ACE-hæmmere under ét nedsætter mikroalbuminuri hos patienter med IDDM i en grad, som ikke blot kan tilskrives blodtryksreduktion. Resultaterne af EUCLID-undersøgelsen er for dårlige til at kunne berettige til en indikation, der specifikt gælder Zestril: Generelt var reduktionen af AER i forhold til placebo i denne undersøgelse kun marginalt signifikant efter korrektion for blodtryk, og der kunne ikke påvises nogen virkning hos målpopulationen med mikroalbuminuri som basislinje. Populationen var i øvrigt ikke tilstrækkeligt repræsenteret i undersøgelsen. Der kunne ikke spores en overbevisende effekt på retinopati hos den undersøgte population efter korrektion for blodtryk og glykæmisk kontrol, og virkningen støttes ikke yderligere af eksterne data.

Der er stærk ekstern dokumentation for den gavnlige virkning af modulation af RAAS hos hypertensive patienter med NIDDM med (begyndende) nefropati. Men BRILLIANT-undersøgelsen var mangelfuld på grund af sin korte tidshorisont, og fordi den ikke kunne påvise nogen virkning på GFR.

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Zestril blev følgende anset for at være den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.1 om indikation:

4.1 Terapeutiske indikationer

Hypertension

Behandling af hypertension.

Hjerteinsufficiens

Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens.

Akut myokardieinfarkt

Korttidsbehandling (6 uger) af hæmodynamisk stabile patienter inden for 24 timer efter akut myokardieinfarkt.

Renale komplikationer ved diabetes mellitus

Behandling af nyresygdom hos hypertensive patienter med diabetes mellitus type 2 og begyndende nefropati (se afsnit 5.1).

Afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om fagligt at underbygge medlemsstaternes forskellige oplysninger og begrunde en foreslået fælles ordlyd, navnlig med hensyn til daglig dosis.

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Zestril blev følgende anset for at være den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.2 om dosering:

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Zestril bør indgives oralt som en enkelt daglig dosis. Som andre præparater, der tages en gang dagligt, bør Zestril tages på omtrent samme tidspunkt hver dag. Zestril-tabletternes absorption påvirkes ikke af fødeindtagelse.

Doseringen bør korrigeres efter den enkeltes patientprofil og blodtryksrespons (se afsnit 4.4).

Hypertension

Zestril kan anvendes alene eller i kombination med andre antihypertensive lægemidler.

Startdosis

Normalt anbefales en startdosis på 10 mg til patienter med hypertension. Patienter med et kraftigt aktiveret renin-angiotensin-aldosteron-system (navnlig renovaskulær hypertension, salt- og/eller volumentab, cardial dekomensation eller svær hypertension) kan opleve, at blodtrykket falder voldsomt efter initialdosis. Det anbefales, at sådanne patienter får en startdosis på 2,5-5 mg. Endvidere skal påbegyndelse af behandling ske under lægetilsyn. En lavere initialdosis er nødvendig ved forekomst af nedsat nyrefunktion (se tabel 1 nedenfor).

Vedligeholdelsesdosis

En effektiv vedligeholdelsesdosis er normalt 20 mg en gang dagligt. Hvis den ønskede terapeutiske effekt ikke opnås inden for 2-4 uger ved en vis dosis, kan dosis øges yderligere. Der er maksimalt blevet indgivet en dosis på 80 mg/dag ved længerevarende, kontrollerede undersøgelser.

Patienter i behandling med diuretika

Efter påbegyndt behandling med Zestril kan der opstå symptomatisk hypotension. Det ses oftest hos patienter, som allerede behandles med diuretika. I sådanne tilfælde anbefales forsigtighed, da disse patienter kan være volumen- og/eller saltdepleterede. Om muligt bør diuretikum seponeres to til tre dage før påbegyndelse af behandling med Zestril. Hos hypertensive patienter, som ikke tåler seponering af diuretikum, bør Zestril-behandlingen initieres med en dosis på 5 mg. Nyrefunktion og serumkalium bør monitoreres. Den efterfølgende dosering af Zestril bør korrigeres efter patientens blodtryksrespons. Diuretikumbehandling kan genoptages, såfremt det skønnes nødvendigt (se afsnit 4.4 og 4.5).

Korrektion af dosering ved nedsat nyrefunktion

Doseringen til patienter med nedsat nyrefunktion bør baseres på kreatininclearance som skitseret i tabel 1 nedenfor.

Tabel 1 Korrektion af dosering ved nedsat nyrefunktion

Kreatininclearance (ml/min.)	Startdosis (mg/dag)
Under 10 ml/min. (inklusive patienter i dialyse)	2,5 mg*
10–30 ml/min.	2,5–5 mg
31–80 ml/min.	5–10 mg

* Dosering og/eller administrationsfrekvens skal korrigeres i overensstemmelse med blodtryksrespons.

Dosis kan titreres op, indtil blodtrykket er under kontrol, eller til maksimalt 40 mg i døgnet.

Hjerteinsufficiens

For patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens gælder det, at Zestril bør anvendes som supplement til behandling med diuretika og om nødvendigt digitalis eller betablokkere. Zestril-behandlingen kan initieres med en dosis på 2,5 mg en gang i døgnet og skal indgives under lægeligt tilsyn, så blodtryksvirkningen kan bestemmes. Zestril-dosis må kun øges:

- trinvist med højst 10 mg ad gangen.
- med mindst to ugers interval.
- til højeste tålelige dosis, dog maksimalt 35 mg en gang dagligt.

Korrektion af dosis bør baseres på den kliniske respons hos den enkelte patient.

Patienter med høj risiko for symptomatisk hypotension, såsom saltdepleterede patienter med eller uden hyponatriæmi, volumendepleterede patienter eller patienter, som er blevet behandlet med høje doser diuretika, bør om muligt have disse forhold korrigeret, inden behandling med Zestril påbegyndes. Nyrefunktion og serumkalium bør monitoreres (se afsnit 4.4).

Akut myokardieinfarkt

Patienter bør, hvor dette er hensigtsmæssigt, modtage de anbefalede standardbehandlinger, f.eks. trombolyse, aspirin og betablokkere. Glyceryltrinitrat kan anvendes intravenøst eller transdermalt sammen med Zestril.

Startdosis (de første 3 dage efter infarkt)

Behandling med Zestril kan påbegyndes inden for 24 timer efter symptomernes indtræden. Den bør dog ikke igangsættes, hvis det systoliske blodtryk er under 100 mmHg. Første dosis Zestril på 5 mg indgives oralt. Herefter gives 5 mg efter 24 timer, 10 mg efter 48 timer og endelig 10 mg en gang dagligt. Patienter, som har et lavt systolisk blodtryk (120 mmHg eller herunder) ved behandlingens start eller i løbet af de første tre dage efter infarkt, bør gives en lavere dosis – 2,5 mg oralt (se afsnit 4.4).

I tilfælde af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bør initialdosis med Zestril korrigeres til patientens kreatininclearance (se tabel 1).

Vedligeholdelsesdosis

Vedligeholdelsesdosis er 10 mg en gang dagligt. Hvis der opstår hypotension (systolisk blodtryk mindre end eller lig med 100 mmHg), kan der anvendes en daglig vedligeholdelsesdosis på 5 mg med midlertidige reduktioner til 2,5 mg, hvis det er nødvendigt. Ved vedvarende hypotension (systolisk blodtryk mindre end 90 mmHg i mere end én time) bør Zestril seponeres.

Behandlingen bør fortsætte i 6 uger, og derefter skal der foretages en ny vurdering af patienten. Patienter, som udvikler symptomer på hjerteinsufficiens, bør fortsætte med Zestril-behandlingen (se afsnit 4.2).

Renale komplikationer ved diabetes mellitus

Hos hypertensive patienter med diabetes mellitus type 2 og begyndende nefropati er dosis 10 mg Zestril en gang dagligt. Den kan om nødvendigt øges til 20 mg en gang dagligt, så patienten får et diastolisk blodtryk under 90 mmHg i siddende stilling.

I tilfælde af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bør initialdosis med Zestril korrigeres til patientens kreatininclearance (se tabel 1).

Anvendelse til børn

Virkning og sikkerhed i forhold til børn er endnu ikke fuldstændig undersøgt. Det anbefales derfor ikke at anvende præparatet til børn.

Anvendelse til ældre

I kliniske undersøgelser fandtes ingen aldersrelaterede ændringer i Zestrils virkning eller sikkerhedsprofil. Når høj alder er associeret med nedsat nyrefunktion, bør retningslinjerne i tabel 1 anvendes til at fastsætte startdosis af Zestril. Derefter bør dosis korrigeres efter respons på blodtrykket.

Anvendelse til nyretransplanterede patienter

Man har ingen erfaring med indgivelse af Zestril til patienter, der for nylig har gennemgået en nyretransplantation. Derfor kan behandling med Zestril ikke anbefales.

Sikkerhed

Afsnit 4.3 Kontraindikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at foreslå og fagligt begrunde en fælles fremgangsmåde for hele EU, idet der var stor forskel mellem medlemsstaternes udgaver af teksten til kontraindikationsafsnittet, navnlig i forbindelse med:

- Bilateral eller unilateral nyrearteriestenose hos patienter med kun én nyre.
- Efter nyretransplantation.
- Et systolisk blodtryk på ≤ 100 mmHg før påbegyndelse af behandling med lisinopril.
- Hæmodynamisk relevant aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk kardiomyopati.
- Graviditet og amning.
- Samtidig anvendelse af lisinopril og poly- (acrylonitril, natrium-2-methylallyl-sulfonat) high flux-membraner (f.eks. AN 69) til akut dialyse.
- Kardiogent chok.
- Stærkt nedsat nyrefunktion.
- Dialyse.
- Hæmodynamisk ustabile patienter efter akut myokardieinfarkt.

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Zestril blev følgende anset for at være den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.3 om kontraindikationer. Teksten i det harmoniserede produktresumé afviger ikke så meget fra det allerede godkendte produktresumé, at det vil medføre væsentlig ændring af klinisk praksis:

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for Zestril, produktets indholdsstoffer eller andre ACE-hæmmere.
- Patienter, der tidligere har haft angioneurotisk ødem i relation til behandling med en ACE-hæmmer.
- Arveligt eller idiopatisk angioneurotisk ødem.
- Graviditet i andet eller tredje trimester (se afsnit 4.6).

Afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Zestril godkendtes den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.4 om særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen (se bilag III). Teksten i det harmoniserede produktresumé afviger ikke så meget fra de allerede godkendte produktresuméer, at det vil medføre væsentlig ændring af klinisk praksis.

Alle øvrige afsnit i produktresuméet blev harmoniseret som følge af henvisningsproceduren (med undtagelse af nedenstående afsnit om administrative forhold).

Administrative forhold

Øvrige afsnit i produktresuméet, der ikke er harmoniseret, og som skal indføres nationalt af de enkelte medlemsstater ved gennemførelsen af det harmoniserede produktresumé, er følgende: Indehaver af markedsføringstilladelsen, markedsføringstilladelsesnummer, dato for første tilladelse/fornyelse af tilladelsen, dato for ændring af teksten.

Risk/benefit-overvejelser

På grundlag af den dokumentation, der er forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og den faglige dokumentation i udvalget anser CPMP, at risk/benefit-forholdet for Zestril er positivt ved anvendelse i forbindelse med behandlingsresistente skizofrene patienter og psykotiske sygdomme, der opstår i forbindelse med Parkinsons sygdom i de tilfælde, hvor standardbehandling ikke har haft en effekt.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉET

Ud fra følgende betragtninger:

- Henvisningens formål var harmonisering af produktresuméet.
- Det produktresumé, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og den faglige diskussion i udvalget -

har CPMP anbefalet, at markedsføringstilladelsen ændres. Produktresuméet fremgår af bilag III til udtalelsen. De væsentligste forskelle, som var identificeret på henvisningstidspunktet, er afklaret.

BILAG III

PRODUKTRESUME

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 30 arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende Lisinopril. 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

Zestril 2,5 mg, tabletter.

Zestril 5 mg, tabletter.

Zestril 10 mg, tabletter.

Zestril 20 mg, tabletter.

Zestril 30 mg, tabletter.

Zestril 40 mg, tabletter.

[Implementeres nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder lisinopril dihydrat svarende til 2,5 mg anhydrat lisinopril.

Hver tablet indeholder lisinopril dihydrat svarende til 5 mg anhydrat lisinopril.

Hver tablet indeholder lisinopril dihydrat svarende til 10 mg anhydrat lisinopril.

Hver tablet indeholder lisinopril dihydrat svarende til 20 mg anhydrat lisinopril.

Hver tablet indeholder lisinopril dihydrat svarende til 30 mg anhydrat lisinopril.

Hver tablet indeholder lisinopril dihydrat svarende til 40 mg anhydrat lisinopril.

Hjælpestoffer, se 6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer.

[Implementeres nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

2,5 mg tabletten er hvid, rund og bikonveks med en diameter på 6 mm.

5 mg tabletten er lyserød, rund og bikonveks med en diameter på 6 mm.

10 mg tabletten er lyserød, rund og bikonveks med en diameter på 8 mm.

20 mg tabletten er lyserød, rund og bikonveks med en diameter på 8 mm.

30 mg tabletten er lyserød, rund og bikonveks med en diameter på 9 mm.

40 mg tabletten er gul, rund og bikonveks med en diameter på 9 mm.

Alle tabletterne er mærket på den ene side med et tal, der angiver tablettens styrke.

[Implementeres nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hypertension

Behandling af hypertension.

Hjerteinsufficiens

Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens.

Akut myokardieinfarkt

Korttidsbehandling (6 uger) af hæmodynamisk stabile patienter, indenfor 24 timer efter et akut myokardieinfarkt

Renale komplikationer som følge af Diabetes mellitus

Behandling af nyresygdom hos hypertensive patienter med type 2 diabetes mellitus og læggydende nefropati (se punkt 5.1)

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Zestril bør administreres peroralt som en enkel daglig dosis. Som med alt andet medicin der tages dagligt, bør Zestril tages på omkring samme tidspunkt hver dag. Absorption af Zestril tabletter påvirkes ikke af mad.

Dosis bør tilpasses den enkelte patient i forhold til profil og blodtryksrespons (se punkt 4.4).

Hypertension

Zestril kan anvendes som monoterapi eller i kombination med andre typer af antihypertensive lægemidler

Startdosis

Hos patienter med hypertension er den anbefalede startdosis normalt på 10 mg. Hos patienter med et stærkt aktiveret renin-angiotensin-aldosteron-system (især ved renovaskulær hypertension, salt og/eller volumendepletion, hjerterinsufficiens eller svær hypertension) kan der forekomme et markant blodtryksfald efterfølgende den første dosis. Der anbefales en startdosis på 2,5-5 mg til denne patienttype og initiering bør ske under medicinsk overvågning. En lavere startdosis bør anvendes i tilfælde af nedsat nyrefunktion (se tabel 1 nedenfor).

Vedligeholdelsesdosis

Den almindelige effektive vedligeholdelsesdosis er på 20 mg og administreres en gang dagligt. Hvis den ønskede terapeutiske effekt ikke kan opnås efter en periode på 2 til 4 uger ved et bestemt dosis niveau kan dosis stige yderligere. Maksimal dosis i længerevarende kontrollerede kliniske forsøg var 80 mg/dag.

Patienter i behandling med diuretika

Symptomatisk hypotension kan forekomme efter behandlingsstart med Zestril. Dette forekommer oftere hos patienter, som er i behandling med diuretika. Forsigtighed anbefales, eftersom sådanne patienter kan være volumen- og/eller saltdepleterede. Diuretikum bør om muligt seponeres 2 til 3 dage før behandlingsstart med Zestril. Hos hypertensive patienter, hvor seponering af diuretikum ikke er muligt, bør Zestril-behandlingen initieres med en dosis på 5 mg. Nyrefunktion og serum kalium bør monitoreres. Den efterfølgende dosering af Zestril bør justeres efter blodtryksrespons. Om nødvendigt kan diuretikumbehandling genoptages (se punkt 4.4 og punkt 4.5).

Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion

Doseringen til patienter med nedsat nyrefunktion bør baseres på kreatinin clearance, således som vist i tabel 1.

Tabel 1. Justering af dosering ved nedsat nyrefunktion.

Kreatinin clearance (ml/min)	Startdosis (mg/døgn)
mindre end 10 ml/min (inkl. patienter i dialysebehandling)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

*Dosering og/eller administrationshyppighed bør justeres afhængig af blodtryksrespons. Dosis kan titreres op, indtil blodtrykket er kontrolleret eller til maksimalt 40 mg i døgnet.

Hjerterinsufficiens

Hos patienter med symptomatisk hjerterinsufficiens bør Zestril anvendes som tillægsbehandling til diuretika og når det er passende til digitalis eller beta-blokkere. Zestril kan initieres med en startdosis på 2,5 mg en gang dagligt og bør administreres under medicinsk overvågning, for at bestemme den initiale blodtrykseffekt. Zestril dosen bør øges:

- Trinvist med højest 10 mg ad gangen
- Med mindst 2 ugers interval
- Til den højeste dosis tolereret af patienten med et maksimum på 35 mg en gang dagligt.

Dosisjustering bør være baseret på de enkelte patienters kliniske respons.

Patienter med høj risiko for symptomatisk hypotension, såsom saltdepleterede patienter med eller uden hyponatriæmi, volumendepleterede patienter eller patienter, som er blevet behandlet med høje doser diuretika, bør om muligt have disse forhold korigeret, inden behandling med Zestril påbegyndes. Nyrefunktion og serum kalium bør monitoreres (se punkt 4.4).

Akut myokardieinfarkt

Patienter bør modtage passende anbefalede standardbehandlinger som trombolytika, aspirin og beta blokkere. Intravenøs eller transdermal glyceryl trinitrat kan anvendes sammen med Zestril.

Startdosis (første 3 dage efter infarkt)

Behandling med Zestril kan påbegyndes indenfor 24 timer efter symptomerne er indtrådt. Behandling bør ikke påbegyndes hvis det systoliske blodtryk er på under 100 mm Hg. Den første dosis er 5 mg Zestril administreret peroralt og derefter 5 mg efter 24 timer, 10 mg efter 48 timer og derefter 10 mg én gang dagligt. Patienter, som har et lavt systolisk blodtryk (120 mmHg eller derunder) ved behandlingens start eller i løbet af de første 3 dage efter infarkt, bør gives en lavere dosis - 2,5 mg peroralt (se punkt 4.4).

I tilfælde af nyresvigt (kreatinin clearance på <80 ml/min), bør den initiale Zestril dosis tilpasses patientens kreatinin clearance (se tabel 1).

Vedligeholdelsesdosis

Vedligeholdelsesdosis er 10 mg en gang dagligt. Ved hypotension (systolsk blodtryk på 100 mm Hg eller derunder) kan der gives en daglig vedligeholdelsesdosis på 5 mg med midlertidig reduktion til 2,5 mg om nødvendigt. Ved længerevarende hypotension (systolsk blodtryk på mindre end 90 mm Hg i mere end 1 time) bør Zestril behandlingen seponeres.

Behandlingen skal fortsættes i 6 uger, hvorefter patienten bør reevalueres. Patienter der udvikler symptomer på hjerteinsufficiens bør fortsætte med Zestril behandlingen (se punkt 4.2).

Renale komplikationer som følge af Diabetes mellitus

Hos hypertensive patienter med type 2 diabetes mellitus og begyndende nefropati, er dosis 10 mg Zestril en gang dagligt, som om nødvendigt kan forhøjes til 20 mg en gang dagligt for at opnå et diastolisk blodtryk ved hvile på under 90 mm Hg.

I tilfælde af nyresvigt (kreatinin clearance <80 ml/min), bør den initiale Zestril dosis tilpasses patientens kreatinin clearance (se tabel 1).

Anvendelse til børn

Effekt og sikkerhed hos børn er ikke endeligt fastlagt. Derfor anbefales Zestril ikke til behandling af børn.

Anvendelse hos ældre

I kliniske undersøgelser sås ingen aldersrelaterede forandringer i præparatets effekt eller sikkerhedsprofil. Når høj alder er ledsaget af nedsat nyrefunktion, bør retningslinierne i tabel 1 dog anvendes til at fastsætte startdosis af Zestril. Derefter bør dosis justeres efter blodtryksrespons.

Anvendelse hos patienter med transplanteret nyre

Der er ingen erfaring med brugen af Zestril hos patienter der for nylig har fået en nyretransplantation. Zestril behandling kan derfor ikke anbefales.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed overfor Zestril, produktets hjælpestoffer eller nogen anden angiotensin konverterende enzym (ACE)-hæmmer
- Tidligere angioneurotisk ødem i relation til behandling med ACE-hæmmere
- Arveligt eller idiopatisk angioneurotisk ødem
- Anden eller tredje trimester af graviditeten (se punkt 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension ses sjældent hos patienter med ukompliceret hypertension. Blandt hypertensive patienter i Zestril behandling forekommer hypotension oftere, hvis patienten er volumendepleteret, f.eks. som følge af behandling med diuretika, saltfattig diæt, dialyse, diarré eller opkast eller svær renin afhængig hypertension (se punkt 4.5 og punkt 4.8). Hos patienter med hjertheinsufficiens, med eller uden samtidig nyreinsufficiens, er der observeret symptomatisk hypotension. Dette forekommer oftest hos patienter med mere udtalt hjertheinsufficiens, som er afspejlet af behandling med høje doser loop-diuretika, med hyponatriæmi eller med nedsat nyrefunktion. Hos patienter med forøget risiko for symptomatisk hypotension bør behandlingens start og justering af dosis monitoreres nøje. Lignende overvejelser bør gøres med hensyn til patienter med iskæmisk hjerte- eller cerebrovaskulær sygdom, for hvilke et stort fald i blodtrykket kan forårsage myokardieinfarkt eller blodprop i hjernen.

Hvis der opstår hypotension, bør patienten placeres i liggende stilling og, om nødvendigt, have tilført en intravenøs infusion af fysiologisk saltvand. Et forbigående hypotensivt respons kontraindicerer ikke yderligere doser, som almindeligvis kan administreres uden vanskeligheder, så snart blodtrykket er steget efter volumenekspansion.

Hos nogle patienter med hjertheinsufficiens, der har normalt eller lavt blodtryk, kan der under behandling med Zestril opstå yderligere sænkning af det systemiske blodtryk. Denne effekt er forudsigelig og sædvanligvis ikke årsag til seponering af behandlingen. Hvis hypotensionen bliver symptomatisk, kan en reduktion af dosis eller seponering af behandlingen blive nødvendig.

Hypotension ved akut myokardieinfarkt

Behandling med Zestril må ikke påbegyndes hos patienter med akut myokardieinfarkt, hvis der er risiko for yderligere alvorlig hæmodynamisk forværring efter behandling med en vasodilator. Dette er patienter med et systolisk blodtryk på 100 mm Hg eller mindre eller med kardiogent shock. I løbet af de første 3 dage efter infarkt bør dosis reduceres, hvis det systoliske blodtryk er 120 mm Hg eller lavere. Vedligeholdelsesdosis bør reduceres til 5 mg eller midlertidigt 2,5 mg, hvis det systoliske blodtryk er 100 mm Hg eller lavere. Hvis hypotensionen vedvarer (systolisk blodtryk på under 90 mm Hg i mere end 1 time), bør Zestril seponeres.

Aorta og mitral klap stenose /hypertrofisk hjertemyopati

Som det er tilfældet med andre ACE-hæmmere, bør Zestril gives med forsigtighed til patienter med mitral klap stenose eller obstruktion i outflow fra venstre ventrikel så som aorta stenose eller hypertrofisk hjertemyopati.

Nedsat nyrefunktion

I tilfælde af nyresvigt (kreatinin clearance <80mg/min), bør den initiale dosis tilpasses patientens kreatinin clearance (se tabel 1 under punkt 4.2) og efterfølgende patientens respons til behandlingen. Rutine monitorering af kalium og kreatinin er normal medicinsk praksis hos disse patienter.

Hos patienter med hjerterinsufficiens kan hypotension, som følge af initialbehandling med ACE-hæmmere, føre til yderligere nedsættelse af nyrefunktionen. Akut nyresvigt, sædvanligvis reversibel, har været rapporteret i sådanne situationer.

Hos nogle patienter med enkel eller bilateral nyrearteriestenose, der har været i behandling med ACE-hæmmere, er der set stigninger i blod-urinstof og serum-kreatinin som sædvanligvis er reversible ved behandlingsophør. Dette er specielt tilfældet for patienter med nyreinsufficiens. Hvis renovaskulær hypertension også er tilstede, er der en øget risiko for svær hypotension og nyreinsufficiens. Hos sådanne patienter bør behandlingen initieres under tæt medicinsk overvågning med lav dosis og forsigtig dosis titrering. Da diuretika behandling kan medvirke til ovenstående, bør denne behandling afbrydes, og nyrefunktionen bør monitoreres igennem de første uger af behandlingen med Zestril.

Nogle hypertensive patienter uden åbenbar forudeksisterende vaskulær nyresygdom har udviklet, sædvanligvis mindre og forbigående, forhøjelser i blod-urinstof og serum-kreatinin, især når Zestril er blevet givet samtidig med et diuretikum. Dette forekommer oftere hos patienter med forudeksisterende nedsat nyrefunktion. Dosisreduktion af Zestril og/eller seponering af diuretikum og/eller Zestril kan blive nødvendig.

Ved akut myokardieinfarkt bør Zestril behandling ikke initieres hos patienter med bevis på renal dysfunktion, defineret som en serum-kreatininkoncentration over 177 mikromol/l og/eller proteinuri, der overstiger 500 mg pr. døgn. Hvis der udvikles renal dysfunktion under behandling med Zestril (serum-kreatininkoncentration større end 265 mikromol/l eller en fordobling af værdien før behandling), bør det overvejes at seponere Zestril.

Hypersensibilitet/angioneurotisk ødem

Angioneurotisk ødem i ansigtet, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx er sjældent rapporteret hos patienter behandlet med ACE-hæmmere, inkl. Zestril. Dette kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. I sådanne tilfælde bør Zestril straks seponeres, og passende behandling og monitorering iværksættes for at sikre, at symptomerne forsvinder fuldstændigt, før patienten hjemsendes. Selv i de tilfælde, hvor hævelsen er afgrænset til tungen, uden åndedrætsbesvær, kan patienten behøve forlænget observation eftersom behandling med antihistaminer og kortikosteroider kan være utilstrækkelig.

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret dødsfald som følge af Angioneurotisk ødem i forbindelse med larynxødem og tungeødem. Når tunge, glottis eller larynx er involveret er det sandsynligt at det fører til luftvejsobstruktion, især hos patienter med en foregående luftvejsoperation. I sådanne tilfælde, bør en passende akut terapi straks initieres. Denne kan inkludere administration af adrenalin og/eller vedligeholdelse af frie luftveje. Patienten bør være under tæt medicinsk overvågning, indtil symptomerne er aftaget fuldstændigt og vedvarende.

Der ses en øget hyppighed af angioneurotisk ødem i forbindelse med ACE-hæmmere hos sorte patienter.

Patienter, der tidligere har haft angioneurotisk ødem uden forbindelse til ACE-hæmmer behandling, kan have en højere risiko for angioneurotisk ødem under behandling med ACE-hæmmere (se 4.3 Kontraindikationer).

Anafylaktiske reaktioner hos patienter i hæmodialyse

Der er rapporteret om anafylaktiske reaktioner hos patienter, i dialyse med high flux membraner (f. eks. AN 69) og samtidig i behandling med en ACE-hæmmer. Hos sådanne patienter bør man overveje at bruge en anden type dialysemembran eller en anden gruppe af antihypertensiva.

Anafylaktiske reaktioner i forbindelse med low-density lipoproteins (LDL) apheresis

I sjældne tilfælde har patienter i ACE-hæmmer behandling under low-density lipoprotein (LDL) apheresis med dextran sulfat haft livstruende anafylaktiske reaktioner. Disse symptomer kunne undgås ved midlertidigt at seponere ACE hæmmer behandlingen før hver apheresis.

Desensibilisering

Patienter der anvender ACE-hæmmere under desensibiliserende behandling (f.eks. hymenoptera venom) har vedvarende anafylaktiske reaktioner. I de samme patienter har disse reaktioner været undgået, når ACE-hæmmerne midlertidigt blev holdt tilbage, men de kom igen ved utilsigtet udsættelse for ACE-hæmmere.

Leversvigt

I meget sjældne tilfælde, har ACE-hæmmere været forbundet med et syndrom, der begynder med kolestatisk gulsot eller hepatitis og som udvikler sig til voldsom nekrose og (undertiden) død. Mekanismen bag dette syndrom er ikke klarlagt. Patienter i Zestril behandling der udvikler gulsot eller markant stigning i leverenzymen bør seponere Zestril behandlingen og modtage passende medicinsk opfølgning.

Neutropeni/Agranulocytose

Neutropeni/Agranulocytose, trombocytopeni og anæmi er set hos patienter under ACE-hæmmer behandling. Hos patienter med normal nyrefunktion og uden andre komplikationer, ses neutropeni sjældent. Neutropeni og agranulocytose er reversibelt ved seponering af ACE-hæmmer behandlingen. Zestril bør administreres med yderste forsigtighed hos patienter med collagen vaskulær sygdom, under immunsupprimerende behandling, i behandling med allopurinol eller procainamid, eller ved kombination af disse omstændigheder, især ved præ-eksisterende nedsat nyrefunktion. Nogle af disse patienter fik alvorlige infektioner og i få tilfælde reagerede de ikke på intensiv antibiotika behandling. Hvis Zestril bruges hos denne type patienter, bør koncentrationen af hvide blodlegemer monitoreres regelmæssigt og patienter bør instrueres i at melde tilbage ved et hvilket som helst tegn på infektion.

Race

Andelen af patienter der får angioneurotisk ødem som følge af ACE-hæmmer behandling er større blandt sorte patienter end ikke sorte patienter.

Som det også er tilfældet med andre ACE-hæmmere, kan Zestril være mindre effektiv til blodtrykssænkning hos sorte patienter end hos ikke sorte patienter, det kan muligvis skyldes en større hyppighed af lav-renin tilstande hos disse patienter.

Hoste

Hoste har været rapporteret i forbindelse med brug af ACE-hæmmere. Der er typisk tale om en tør, vedvarende hoste, der forsvinder ved behandlingens ophør. ACE-hæmmere induceret hoste bør betragtes som en særskilt diagnose.

Operation/anæstesi

Hos patienter, der gennemgår en større operation eller er i anæstesi med stoffer, der forårsager hypotension, kan Zestril blokere angiotensin-II-dannelsen sekundært til den kompensatoriske reninfrigørelse. Hvis der opstår hypotension som følge af denne mekanisme, kan der korrigeres med volumenekspansion.

Hyperkaliæmi

Stigning i serum kalium har været rapporteret hos patienter i ACE-hæmmer behandling deriblandt Zestril. Risikopatienter for udvikling af hyperkaliæmi er patienter med nedsat nyrefunktion, diabetes mellitus, eller dem der samtidig får kalium besparende diuretika, kalium tilskud eller kaliumholdig salt tilskud, eller patienter som tager andre lægemidler som fører til en stigning i serum kalium (f.eks. heparin). Hvis samtidig brug af nogen af de ovennævnte lægemidler anses for at være nødvendig, anbefales regelmæssig monitorering af serum kalium (se punkt 4.5).

Diabetikere

Hos diabetikere der behandles peroralt med antidiabetika eller insulin, bør den glycaemiske kontrol monitoreres nøje den første måned af ACE-hæmmer behandlingen (se punkt 4.5).

Lithium

Kombinationen af Zestril og lithium kan generelt ikke anbefales (se punkt 4.5).

Graviditet og amning

Lisinopril bør ikke anvendes under det første trimester af graviditeten. Zestril er kontraindiceret i det andet og tredje trimester af graviditeten (se punkt 4.3). Når graviditeten opdages, bør lisinopril behandlingen ophøre så hurtigt som muligt (Se punkt 4.6).

Brug af lisinopril anbefales ikke under amning.

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktioner

Diuretika

Når et diuretikum lægges oveni en Zestril behandlingen er den antihypertensive effekt almindeligvis additiv.

Hos patienter, der allerede er i diuretika behandling, og især hos dem, der for nyligt er sat i diuretika behandling, kan der ses et lejlighedsvis svært blodtryksfald, når Zestril adderes. Risikoen for symptomatisk hypotension under Zestril behandling kan mindskes ved seponering af diuretikum før behandlingsstart med Zestril (se punkt 4.4 samt punkt 4.2).

Kalium tilskud, kalium besparende diuretika eller kalium holdig salt-tilskud

I kliniske forsøg forblev serum-kalium sædvanligvis indenfor normalområdet. Dog er der i enkelte tilfælde observeret hyperkaliæmi. Risikofaktorer for udvikling af hyperkaliæmi inkluderer nyreinsufficiens, diabetes mellitus og samtidig anvendelse af kaliumbesparende diuretika (såsom spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salttilskud. Anvendelsen af kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika eller kaliumholdige salt-tilskud, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, kan føre til en signifikant stigning i serumkalium.

Hvis Zestril ordineres sammen med et kaliumtabende diuretikum, kan den diuretika inducerede hypokaliæmi forbedres.

Lithium

Der er rapporteret om reversible stigninger i serum lithium koncentration og toksicitet ved samtidig brug af lithium og ACE-hæmmere. Samtidig behandling med thiazid diuretika, kan øge risikoen for lithium toksicitet der allerede er øget p.g.a samtidig behandling med ACE-hæmmere. Samtidig behandling med Zestril og lithium er ikke anbefalet, men hvis det er nødvendigt bør lithium serum niveauet monitoreres nøje (se punkt 4.4).

Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) inklusiv acetylsalicylsyre ³ 3g/dag

Kronisk administration af NSAID'er kan nedsætte den antihypertensive effekt af en ACE-hæmmer. Nonsteroidale anti-inflammatoriske stoffer og ACE-hæmmere udøver en additiv effekt på stigningen af serum kalium, hvilket kan føre til en forværring af nyrefunktionen. Disse virkninger er som regel reversible. I sjældne tilfælde kan der forekomme akut nyresvigt især hos patienter med nedsat nyrefunktion så som ældre eller dehydrerede patienter.

Andre antihypertensiva

Samtidig brug af disse lægemidler kan øge Zestrils hypotensive effekt. Samtidig brug af glyceryl trinitrat og andre nitrater eller andre vasodilatorer, kan sænke blodtrykket yderligere.

Tricykliske antidepressiva

Samtidig brug af visse bedøvelsesmidler, tricykliske antidepressiva og antipsykotika med ACE-hæmmere kan føre til yderligere blodtryksnænkning (se punkt 4.4)

Sympatikomimetika

Sympatikomimetika kan nedsætte ACE-hæmmernes antihypertensive effekt.

Antidiabetika

Epidemiologiske studier tyder på at samtidig administration af ACE-hæmmere og antidiabetiske lægemidler (insuliner, orale hypoglycæmiske midler) kan føre til en øgning i den blodsukker dæmpende effekt med risiko for hypoglycæmi. Dette fænomen ser ud til at være mere sandsynligt under de to første ugers kombinationsbehandling og hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Acetylsalicylsyre, trombolitika, beta-blokkere og nitrater

Zestril kan bruges samtidig med acetylsalicylsyre (ved kardiologiske doser), trombolitika, beta-blokkere og/eller nitrater.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Zestril bør ikke anvendes under det første trimester af graviditeten. Når graviditeten planlægges eller konstateres, bør der skiftes til en alternativ behandling så hurtigt som muligt. Der er ikke udført nogen kontrollerede forsøg med ACE-hæmmere hos mennesker, men i et begrænset antal tilfælde med udsættelse for toksicitet under første trimester, er der ikke set misdannelser, der er i overensstemmelse med human fostertoksicitet som beskrevet nedenfor.

Zestril er kontraindiceret under det andet og tredje trimester af graviditeten (se punkt 4.3).

Det er kendt at længerevarende anvendelse af ACE-hæmmere under anden og tredje trimester inducere human fostertoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket kranieknogledannelse) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi (se også punkt 5.3)).

Hvis udsættelse for Zestril fra andet trimester har fundet sted tilrådes en ultralydsundersøgelse af nyrefunktion og kranie.

Spædbørn hvis mødre har fået Zestril skal observeres nøje for hypotension, oligouri og hyperkaliæmi. Zestril der passerer placenta kan med nogen klinisk fordel fjernes fra det neonatale kredsløb ved hjælp af peritoneal dialyse og kan teoretisk fjernes ved transfusion.

Amning

Det vides ikke, om Zestril udskilles i human modermælk. Lisinopril udskilles i modermælken hos rotter. Zestril anbefales ikke til ammende mødre.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ved bilkørsel eller maskinbetjæning bør det tages i betragtning at svimmelhed eller træthed kan forekomme lejlighedsvis.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er set og rapporteret i forbindelse med Zestril behandling og andre ACE-hæmmere med følgende hyppighed: Meget almindelig ($\geq 10\%$), almindelig ($\geq 1\%$, $<10\%$), usædvanlig ($\geq 0,1\%$, $<1\%$), sjældnen ($\geq 0,01\%$, $<0,1\%$), meget sjældnen ($<0,01\%$) inklusiv isolerede tilfælde.

Sygdomme i blod og lymfe systemet

Sjælden: Fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit.
Meget sjælden: Knoglemarvsdepression, anæmi, trombocytopeni, leukopeni , neutropeni
Agranulocytose (se punkt 4.4) , hæmolytisk anæmi. Lymfeknudesvulster, autoimmun sygdom.

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme

Meget sjælden: Hypoglycæmi

Sygdomme i nervesystemet og psykiske lidelser

Almindelig: Svimmelhed, hovedpine.
Usædvanlig: Humørsvingninger, paræstesi, vertigo, smagsforstyrrelser , søvnforstyrrelser
Sjælden: Mentale forstyrrelser

Hjerte og karsygdomme

Almindelig: Ortostatiske manifestationer (herunder hypotension)
Usædvanlig: Myokardieinfarkt eller blodprop i hjernen formentlig som følge af svær hypotension hos høj-risiko patienter (se punkt 4.4) , palpitationer , takykardi, Raynauds fænomen.

Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum

Almindelig: Hoste
Usædvanlig: Rhinitis
Meget sjældne: Bronchospasme, sinusitis.. Allergisk alveolitis / eosinofil pneumoni.

Gastrointestinale sygdomme

Almindelig: Diarré, opkast.
Usædvanlig: Kvalme, smerter i abdomen og dårlig fordøjelse.
Sjælden: Mundtørhed
Meget sjælden: Pancreatitis , intestinal angioneurotisk ødem , hepatitis - enten hepatocellulær eller cholestatisk gulsot , leversvigt (50).

Sygdomme i hud og subkutane væv

Usædvanlig: Udslæt, kløe.
Sjælden: Hypersensitivitet/angioneurotisk ødem i ansigtet, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx (se punkt 4.4) , urticaria , alopecia , psoriasis.
Meget sjælden: Øget svedtendens, pemphigus, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson´s syndrom og erythema multiforme.

Et syndrom er rapporteret, der kan inkludere en eller flere af følgende symptomer: feber, vaskulitis, myalgia, arthralgi/arthritis, positiv ANA, forhøjet ESR-værdi, eosinofilia og leukocytose, udslæt, fotosensitivitet eller andre dermatologiske manifestationer.

Sygdomme i nyre og urinveje

Almindelig: Renal dysfunktion
Sjælden: Uræmi, akut nyresvigt.
Meget sjælden: Oliguri/anuri

Lidelser i det reproduktive system og brystlidelser

Usædvanlig: Impotence
Sjælden: Gynækomasti

Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet

Usædvanlige: Træthed, asteni

Undersøgelser

Usædvanlig: Stigning af urinstof i serum, serumkreatinin og leverenzymmer . Hyperkaliami .

Sjælden: Stigning i serum bilirubin, hyponatræmi.

4.9 Overdosering

Der findes kun begrænset data vedrørende overdosering hos mennesker. Symptomer på overdosering med ACE-hæmmere kan være svær hypotension, kredsløbssjok, elektrolytforstyrrelser, nyresvigt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, svimmelhed, angst og hoste.

Ved overdosering anbefales intravenøs infusion af fysiologisk saltvand. I tilfælde af hypotension, bør patienten placeres i liggende position. Hvis det er muligt kan behandling med angiotensin II og/eller katekolin overvejes. Ved nylig optagelse, bør det forsøges at fjerne Zestril (f.eks. ved opkast, maveudskyldning, administration af absorbanter og natrium sulfat). Zestril kan fjernes fra blodomløbet ved hæmodialyse (se punkt 4.4). Pacemaker behandling er indiceret i tilfælde af behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serum-elektrolytter og serum-kreatinin bør monitoreres jævnligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin konverterende enzym hæmmere, ATC kode: C09A A03

Zestril er en peptidyl dipeptidase hæmmer. Det hæmmer det angiotensin konverterende enzym (ACE), der katalyserer omdannelsen af angiotensin I til det vasokonstriktoriske peptid, angiotensin II. Angiotensin II stimulerer endvidere aldosteronsekretionen i binyrebarken. Inhibition af ACE resulterer i nedsat plasma angiotensin II koncentration, hvilket medfører en nedsat vasokonstriktorsk aktivitet og en reduceret aldosteronsekretion. Det sidst nævnte kan endvidere medføre en forhøjelse af serum-kaliumkoncentrationen.

Selv om lisinopril primært menes at sænke blodtrykket via en suppression af renin-angiotension-aldosteron systemet, er det vist, at lisinopril også har en antihypertensiv effekt hos patienter med lav-renin hypertension. ACE er identisk med kininase II, et enzym, der nedbryder bradykinin. Bradykinin er et potentielt vasodepressivt peptid, og hvorvidt det forhøjede bradykinin-niveau spiller en rolle for lisinopriils terapeutiske effekt er endnu ikke klarlagt.

Zestrils effekt på mortalitet og morbiditet ved hjersteinsufficiens er undersøgt ved at sammenligne en høj dosis (32,5 mg eller 35 mg en gang dagligt) med en lav dosis (2,5 mg eller 5 mg en gang dagligt). I et studie med 3164 patienter med en median opfølgningsperiode på 46 måneder på patienter i live, reducerede en høj dosis af Zestril i forhold til en lav dosis risikoen for 'alle typer af mortalitet' i kombination med 'alle typer af hospitalsindlæggelser' med 12% ($p=0,002$). Høj dosis i forhold til lav dosis reducerede risikoen med 8% i 'alle typer af mortalitet' og 'kardiovaskulær hospitalsindlæggelse' ($p=0,036$). Der sås en reduktion af risikoen for 'alle typer af mortalitet' (8%; $p=0,128$) og 'kardiovaskulær mortalitet' (10%; $p=0,073$).

Post-hoc analyser viste, at antallet af hospitalsindlæggelser for hjersteinsufficiens blev reduceret med 24% ($p=0,002$) hos patienter i behandling med høj-dosis Zestril sammenlignet med lav dosis. De symptomatiske fordele ved behandling med høj og lav dosis af Zestril var sammenlignelige.

Studiets resultater viste, at de overordnede bivirkningsprofiler hos patienter i behandling med høj eller lav dosis af Zestril var sammenlignelige i både art og antal. Forudsigelige hændelser som følge af ACE-hæmning såsom hypotension eller ændret nyrefunktion var håndterbare og medførte sjældent tilbagetrækning fra behandlingen. Hoste sås mindre hyppigt hos patienter i behandling med høj dosis Zestril i forhold til lav dosis.

I GISSI-3 forsøget, der havde et 2x2 faktorielt design, blev Zestril og glyceryl trinitrat sammenlignet alene eller i kombination versus en kontrolgruppe. Forsøget omfattede 19,394 patienter, som fik behandlingen i 6 uger indenfor 24 timer efter et akut myokardieinfarkt. I gruppen der fik Zestril alene,

sås en signifikant risikonedsettelse af mortalitet med 11 % i forhold til kontrolgruppen ($2p = 0,03$). Glyceryl trinitrat alene gav ikke en signifikant risikonedsettelse. Men ved Zestril og Glyceryl trinitrat kombineret sås derimod en signifikant risikonedsettelse af mortalitet med 17 % i forhold til kontrolgruppen ($2p=0,02$). Hos en subgruppe af ældre (alder > 70 år) og kvinder, prædefineret som patienter med en høj mortalitetsrisiko, sås en signifikant fordel ved det kombinerede endepunkt mortalitet og hjertefunktion. Det kombinerede endepunkt for alle patienter, inklusiv højrisiko patienter, efter 6 måneder viste også en signifikant fordel for de der var blevet behandlet i 6 uger med Zestril eller Zestril + glyceryl trinitrat kombineret, hvilket er et tegn på at Zestril har en forebyggende effekt. Som det kan forventes med enhver vasodilator behandling, sås en øget hyppighed af hypotension og nedsat nyrefunktion i forbindelse med Zestril behandling, men medførte ikke en proportionel stigning i mortalitet.

I et dobbelt blindt, randomiseret, multicenter forsøg hvor Zestril blev sammenlignet med en calcium kanal hæmmer i 335 hypertensive type 2 diabetikere med begyndende nefropati karakteriseret ved mikroalbuminuri, reducerede 10-20 mg Zestril administreret en gang dagligt i et år systolsk/diastolsk blodtryk med 13/10 mmHg og urinalbuminudskillelseshastighed med 40%. Sammenlignet med calcium kanal hæmmeren, som gav en blodtryksnænkning i samme størrelsesorden, sås et signifikant større fald i urinalbuminudskillelseshastighed for Zestril, hvilket giver evidens for at Zestrils ACE-hæmmende effekt reducerede mikroalbuminuri ved en direkte effekt på nyrevævet ud over dets blodsænkende effekt.

Lisinopril behandling indvirker ikke på den glycemiske kontrol hvilket kan ses på den manglende effekt på niveauet af glukosyleret hæmoglobin (HbA_{1c}).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Lisinopril er en peroralt aktiv ACE-hæmmer som ikke indeholder sulphydryl.

Absorption

Efter peroral administration af lisinopril opnås den maksimale plasmakonzentration indenfor ca. 7 timer. AMI patienter har dog udvist en tendens til lidt længere tid til peak plasmakonzentration. Urinudskillelsesmålinger viser at middel absorptionsfraktionen af lisinopril er cirka 25 %, med en variation imellem patienter på 6-60 % i dosis intervallet 5-80 mg.. Den absolute biotilgængelighed hos patienter med hjertheinsufficiens er omkring 16 % lavere. Lisinoprilabsorptionen påvirkes ikke af føde.

Fordeling

Lisinopril synes ikke at bindes til andre serumproteiner end cirkulerende angiotensin konverterende enzym (ACE). Forsøg med rotter har vist, at lisinopril passerer blod-hjerne-barrieren i ringe omfang.

Eliminering

Lisinopril metaboliseres ikke og udskilles fuldstændigt og uforandret i urinen. Ved gentagen dosering har lisinopril en effektiv halveringstid på 12,6 timer. Lisinopril clearance hos raske individer er på omkring 50 ml/min. Faldende serumkoncentrationer udviser en forlænget terminal fase, der ikke bidrager til lægemiddel akkumulering. Denne terminale fase repræsenterer sandsynligvis en mættet binding til ACE og er ikke proportional med dosis.

Nedsat leverfunktion

Ved nedsat leverfunktion i forbindelse med levercirrose sås nedsat lisinopril absorption (omkring 30 % bestemt ud fra urin udskillelsen) men en øget eksponering (omkring 50%) sammenlignet med raske individer på grund af nedsat clearance.

Nedsat nyrefunktion

Ved nedsat nyrefunktion nedsættes udskillelsen af lisinopril gennem nyrerne. Dette bliver dog kun klinisk vigtigt, når den glomerulære filtrationshastighed er lavere end 30 ml/min.

Ved mild til moderat nyresvigt (kreatinin clearance 30-80 ml/min) steg AUC med kun 13%, hvorimod en stigning på 4.5 gange i gennemsnits AUC blev observeret ved svær nyresvigt (kreatinin clearance 5-30 ml/min).

Lisinopril kan fjernes ved dialyse. Under 4 timers hæmodialyse, faldt plasma lisinopril koncentration med 60% i gennemsnit, med en dialyse clearance på mellem 40 til 55 ml/min.

Hjerteinsufficiens

Patienter med hjerteinsufficiens har en større lisinopril eksponering sammenlignet med raske individer (en stigning i AUC på 125% i gennemsnit), men baseret på urin udskillelsen af lisinopril, nedsættes absorptionen med 16% i sammenligning med raske individer.

Ældre

Ældre patienter har højere blod-værdier og højere AUC-værdier end unge patienter (stigning på omkring 60%).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen specielle risici for mennesker baseret på konventionelle generelle farmakologi forsøg, gentaget dosis toksicitet, gentoksicitet og det karcinogene potentiale. Som klasse er det vist at ACE-hæmmere kan inducere bivirkninger under den sene fosterudvikling, førende til fosterdød og medfødte misdannelser, med speciel indvirkning på kraniet. Fostertoksicitet, interuterin vækstretardering samt patent ductus arteriosus er set. Det anses at udviklingsanomalier skyldes ACE-hæmmernes direkte påvirkning af fosterets renin-angiotensin system samt delvis på grund af iskæmi som følge af moderens hypotension og nedsat blodgennemstrømning mellem foster og placenta og levering af ilt og næring til fosteret.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mannitol.

Calciumhydrogenphosphat.

Rød jernoxid, E 172 (i alle tabletter på nær 2,5mg og 40 mg)

Gul jerndioxid E172 i 40 mg tabletter

Majsstivelse

Stivelse, prægelatineret.

Magnesiumstearat.

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares under 30°C.

6.5 Emballage (art og indhold)

HDPE pakninger (60 og 100).

AL/PVC blisterpakning
Aluminium PVC/PVDC blisterpakning
Polypropylen rør

Registrerede pakkestørrelser:

14, 2x14, 4x14, 7x14, 3x10, 4x10, 5x10, 6x10, 10x10.

Hospital pakninger: 5x8, 400 og 500.

Ikke alle pakninger er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Ingen specielle instruktioner.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

27. september 1989

10. REVISION AF PRODUKTRESUMÉ