

LIITE III

VIITEJÄSENVALTION MUUTETTU VALMISTEYHTEENVETO

Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli Lisinopril Biochemie ja sen rinnakkaisnimiä käsittelevän 7(5) artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen Jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto ei välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kauppanimi 5 mg tabletti
Kauppanimi 10 mg tabletti
Kauppanimi 20 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg, 10 mg tai 20 mg lisinopriilia lisinopriilidihydraattina.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

5 mg tablettia: Tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, päällystämättömiä ja kaksoiskupera. Niiden halkaisija on 8 mm ja niissä on jakouurre.

10 mg tablettia: Tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä, päällystämättömiä ja kaksoiskupera. Niiden halkaisija on 7 mm ja niissä on jakouurre.

20 mg tablettia: Tabletit ovat pinkinvärisiä, pyöreitä, päällystämättömiä ja kaksoiskupera. Niiden halkaisija on 9 mm ja niissä on jakouurre.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio

Valmistetta voidaan käyttää joko yksinään tai yhdessä muihin ryhmiin kuuluvien verenpainelääkkeiden, esim. tiatsididiureettien, kanssa.

Sydämen vajaatoiminnan hoito yhdessä diureettien (ei kaliumia säästävien), ja jos tarpeen, digitaliksen kanssa.

Akuutin sydäninfarktin hoito hemodynaamisesti vakailla potilailla [systolinen verenpaine > 100 mmHg, seerumin kreatiniini < 177 mikromol/l (2,0 mg/10 ml) ja proteinuria < 500 mg/24 tuntia]. Hoito aloitetaan 24 tunnin sisällä akuutista sydäninfarktista.

Lisinopriilia tulisi antaa tavanomaisen sydäninfarktihoidon lisänä (nitraatit, trombolyyttiset aineet, asetyylisalisyylihappo ja beetasalpaajat).

Sokeritaudin munuaiskomplikaatiot

Munuaistaudin hoito verenpainepotilailla, joilla on 2-tyypin sokeritauti (diabetes mellitus) ja alkava nefropatia.

4.2 Annostus ja antotapa

Varoitus:

Selvää hypotoniaa alkuannoksen jälkeen saattaa esiintyä riskiryhmään kuuluvilla potilailla (neste- ja/tai suolavajauspotilailla, esim. dialyysin, oksentelun tai ripulin jälkeen, samanaikaisen diureettihoidon yhteydessä, sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, vaikean hypertension tai renovaskulaarisen hypertension yhteydessä). Mikäli mahdollista, nämä tilat olisi suola- ja/tai

nestevajauspotilailla korjattavamahdollinen diureettihoito keskeytettävä tai annosta pienennettävä 2-3 päiväksi ennen ACE-estäjähoidon aloitusta. Hoito tulee aloittaa pienimmällä, eli 2,5 mg:n, kerta-annoksella lisinopriilia aamuisin.

Milloin vaikean äkillisen hypotension vaara on suuri olisi lääkärin tarkoin, ja mieluiten sairaalassa, seurattava potilaan tilannetta kunnes oletettu maksimivaikutus ensimmäisen annoksen jälkeen on saavutettu (yleensä vähintään 8 tuntia). Sama koskee jokaista kertaa, kun ACE-estäjän ja/tai diureetin annosta nostetaan. Tämä seuranta on tarpeen myös aivoverisuonisairautta tai angina pectorista sairastavilla potilailla, joilla verenpaineen huomattava lasku saattaa aiheuttaa sydän- tai aivoinfarktin.

Malignia hypertensiota tai vaikeaa sydänsairautta sairastavien potilaiden hoito ja annoksen sovittaminen tulee tehdä sairaalassa.

Seuraavaa annostusta suositellaan, ellei muutoin ole määrätty:

Essentiaalinen hypertensio

Suositeltu alkuannos on 5-10 mg aamuisin. Annosta suurennetaan kunnes verenpaine on saatu hallintaan. Annosten suurentamisten välillä tulee olla vähintään 3 viikkoa.

Tavallinen ylläpitoannos on 20 mg lisinopriilia kerran päivässä. Enimmäisannos on 80 mg kerran päivässä.

Tavallista pienempi alkuanno (2,5 mg lisinopriilia aamuisin) tulee antaa potilaille, joilla on munuaisten tai sydämen vajaatoiminta, jotka eivät siedä diureettihoidon lopettamista, joilla on neste-/suolavajaus (esim. oksentelun, ripulin tai diureettihoidon jälkeen), joilla on vaikea tai renovaskulaarinen hypertensio tai jotka ovat iäkkäitä.

Sydämen vajaatoiminta

Lisinopriilia voidaan antaa aiemman diureetti- ja digitalishoidon lisänä.

Alkuannos on 2,5 mg lisinopriilia aamuisin. Sopivaa ylläpitoannosta on haettava suurentamalla annosta asteittain (2,5 mg kerrallaan). Annoksen suurentamisen tulee perustua potilaan hoitovasteeseen. Annosten suurentamisten välillä tulee olla vähintään 2 viikkoa ja mieluiten 4 viikkoa. Tavallinen ylläpitoannos on 5-20 mg kerran päivässä. Enimmäisannosta, 35 mg lisinopriilia päivässä, ei pidä ylittää (ks. edellä oleva varoituskappale).

Akuutti sydäninfarkti

Lisinopriilia tulisi antaa tavanomaisen sydäninfarktihoidon lisänä.

Lisinopriilihoito voidaan aloittaa 24 tunnin sisällä oireiden ilmaantumisesta edellyttäen, että potilaan tila on hemodynaamisesti vakaa. Alkuannos on 5 mg lisinopriilia ja tämän jälkeen 5 mg 24 tunnin kuluttua, 10 mg 48 tunnin kuluttua ja sen jälkeen 10 mg kerran vuorokaudessa. Pienempää annosta, 2,5 mg (katso kohta 4.4), olisi käytettävä potilaille, joilla on alhainen systolinen verenpaine (120 mmHg tai alempi) hoidon alussa tai ensimmäisten kolmen päivän aikana infarktista. Hypotonian yhteydessä (systolinen verenpaine alle 100 mmHg) voidaan käyttää enintään ylläpitoannosta 5 mg päivässä, mahdollisesti pienentäen sitä 2,5 mg:aan. Jos hypotonia jatkuu (systolinen verenpaine alle 90 mmHg yli tunnin ajan) riippumatta annoksen pienentämisestä 2,5 mg:aan päivässä, lisinopriilihoito tulee keskeyttää.

Hoidon kesto on 6 viikkoa. Pienin ylläpitoannos on 5 mg lisinopriilia päivässä. Potilaiden, joilla on sydämen vajaatoiminnan oireita, tulee jatkaa hoitoa (katso 4.4).

Lisinopriili on yhteensopiva laskimoon tai ihon läpi annetun nitroglyseriinin kanssa.

Sokeritaudin munuaiskomplikaatiot

Verenpainepotilailla, joilla on 2-tyypin sokeritauti, annos on 10 mg lisinopriilia kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annosta voidaan suurentaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa, jotta istuen mitattu diastolinen verenpaine saataisiin alle 90 mmHg.

Annostus kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma 30 – 70 ml/min ja iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat):

Alkuannos on 2,5 mg lisinopriilia aamuisin. Tavallinen ylläpitoannos on 5 – 10 mg lisinopriilia vuorokaudessa riippuen verenpainevasteesta. Enimmäisannosta, 20 mg lisinopriilia vuorokaudessa, ei pidä ylittää.

Mahdollinen diureettihoito olisi mieluiten keskeytettävä 2-3 vuorokautta ennen lisinopriilihoidon aloittamista. Verenpaineen liiallisen laskun vaaraa hoidon alkuvaiheessa voidaan vähentää keskeyttämällä diureettihoito tai käyttämällä suolalisää ennen lisinopriilihoidon aloittamista.

Lisinopriili voidaan ottaa riippumatta aterioista, mutta se on otettava riittävän nestemäärän kera. Lisinopriili otetaan vain kerran päivässä.

Lapset

Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta lapsipotilaille ei ole osoitettu. Valmisteen antoa lapsille ei siksi suositella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys lisinopriilille, apuaineille tai muille ACE-estäjille.
- Aiempi angioedeema ACE-estäjähoitoon yhteydessä, perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema (katso kohta 4.4).
- Hemodynaamisesti merkittävä aortta- tai mitraaliläppästennoosi tai hypertrofinen kardiomyopatia.
- Systolinen verenpaine < 100 mmHg ennen lisinopriilihoidon aloitusta.
- Raskaus tai imetys (katso kohta 4.6).
- Lisinopriilin ja ensihoitodialyysissä käytettävien ”High flux”- poly(akryyliniiriili- tai natrium-2-metyyliallyylisulfonaatti)-dialyysikalvojen (esim. AN69) samanaikaiseen käyttöön liittyy anafylaktisen reaktion vaara (sokkiin johtava yliherkkyysreaktio). Siksi tätä yhdistelmää on vältettävä joko käyttämällä muita lääkkeitä kuin ACE-estäjiä hypertension ja/tai sydämen vajaatoiminnan hoidossa tai käyttämällä muita dialyysikalvoja (katso kohta 4.4).
- Kardiogeeninen sokki.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).
- Potilaat, joiden tila on hemodynaamisesti epävakaa akuutin sydäninfarktin jälkeen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lisinopriilihoito on aloitettava sairaalassa, jos potilas saa suuriannoksista tai jatkuvaa diureettihoitoa (> 80 mg furosemidia), jos potilaalla on hypovolemia, hyponatremia (seerumin natrium < 130 mmol/l), aiempi hypotonia, epästabiili sydämen vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, jos potilas saa suuriannoksista vasodilataattorihoitoa, tai jos potilas on yli 70-vuotias.

Hypotonia

Lisinopriili saattaa aiheuttaa huomattavan verenpaineen laskun, varsinkin alkuannoksen jälkeen. Oireista hypotoniaa tavataan harvoin potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio, mutta sitä tavataan tätä todennäköisemmin potilailla, joilla on nestevajaus diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, dialyysin, ripulin tai oksentelun seurauksena. Oireista hypotoniaa on raportoitu pääasiassa potilailla, joilla on joko vaikea sydämen vajaatoiminta tai sydämen ja munuaisten vajaatoiminta. Hypotonia on tavallista todennäköisempää potilailla, jotka saavat suuriannoksista loop-diureettihoitoa tai potilailla, joilla on hyponatremia tai heikentynyt munuaisten toiminta. Näiden potilaiden hoito on aloitettava tarkasti valvottuna ja mieluiten sairaalassa. Hoito on aloitettava pienellä

annoksella, ylläpitoannoksen sovittaminen on tehtävä huolellisesti, ja munuaisten toimintaa sekä seerumin kaliumtasoa seurattava samalla. Mikäli mahdollista, diureettihoito tulee keskeyttää tilapäisesti. Sama pätee potilaisiin, joilla on iskeeminen sydän- tai aivoverisuonisairaus, jolloin verenpaineen huomattava lasku saattaa aiheuttaa sydän- tai aivoinfarktin.

Jos hypotoniaa esiintyy, potilas asetetaan vaakasuoraan asentoon ja jos tarpeen, annetaan nestettä (9 mg/ml NaCl) laskimoon. Atropiini saattaa olla tarpeen tähän liittyvän bradykardian hoitoon. Vaikka alkuannos aiheuttaisikin hypotoniaa, tämä ei ole esteenä lääkeannoksen varovaiselle nostamiselle ylläpitotasolle sen jälkeen, kun hypotonia on hoidettu tehokkaasti.

Jos oireeton hypotonia sydäntautipotilaalla tulee oireiseksi, annoksen pienentäminen tai diureetti- ja/tai lisinopriilihoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen.

Mikäli mahdollista, diureettihoito tulisi keskeyttää 2-3 päiväksi ennen lisinopriilihoidon aloittamista.

Hypotonia akuutin sydäninfarktin yhteydessä

Lisinopriilihoitoa ei saa aloittaa potilaalle, jolla on akuutti sydäninfarkti, jos on hemodynaamisen tilan pahenemisen vaara vasodilataattorihoitoon yhteydessä. Sama pätee potilailla, joiden systolinen verenpaine on <100 mmHg tai joilla on kardiogeeninen sokki. Ylläpitoannosta olisi pienennettävä 5 mg:ksi tai väliaikaisesti 2,5 mg:ksi, jos systolinen verenpaine on < 100 mmHg. Lisinopriilihoito saattaa aiheuttaa vaikean hypotonian potilaalle, jolla on akuutti sydäninfarkti.

Jos hypotonia on jatkuvaa (systolinen verenpaine < 90 mmHg yli 1 tunnin ajan), lisinopriilihoito tulee lopettaa.

Potilaille, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen, tulee antaa lisinopriilia vain, jos potilaan tila on hemodynaamisesti vakaita.

Renovaskulaarinen hypertensio/munaisvaltimostennoosi

Vaikean hypotonian ja munuaistoiminnan heikentymisen vaara on suurentunut, kun lisinopriilia käytetään potilaille, joilla on renovaskulaarinen hypertensio ja joilla on aiempi bilateraalinen munaisvaltimostennoosi tai yhden munuaisen valtimostennoosi, jos toinen munuainen puuttuu. Diureettihoito saattaa lisätä tämän haitan vaaraa. Munuaisten toiminta saattaa pettää ilman suuria muutoksia seerumin kreatiniiniarvoissa myös sellaisilla potilailla, joilla on unilateraalinen munaisvaltimostennoosi. Näillä potilailla hoito tulee aloittaa sairaalassa lääkärin huolellisessa valvonnassa, pienellä annoksella ja huolellisella annoksen sovittamisella. Diureettihoito tulee keskeyttää ja munuaisten toimintaa tulee seurata ensimmäisen hoitoviikon ajan.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Lisinopriili on kontraindisoitu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (katso kohta 4.3). Lisinopriilia on käytettävä varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ja näillä potilailla tavallista pienempien tai harvempien annosten käyttö saattaa olla tarpeen (katso kohta 4.2). Muutoksia munuaisten toiminnassa voi lääkkeen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estovaikutuksen seurauksena olla odotettavissa herkällä potilailla. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden munuaistoimintaa olisi hoidon aikana seurattava huolellisesti ja sopiviksi katsotuin väliajoin. Munuaisten toiminnan heikentymistä lisinopriilihoidon aikana esiintyy pääasiassa potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai aiempi munuaissairaus, mukaan lukien munaisvaltimostennoosi. Munuaisten toiminnanvajausta lisinopriilihoidon aikana on yleensä korjaantuva, jos se huomataan välittömästi ja hoidetaan asianmukaisesti.

Joillakin potilailla, joilla ei ole aiempaa munuaissairautta, on tavattu veren ureatypen ja seerumin kreatiniinitason nousua, kun lisinopriilia on annettu yhdessä diureettien kanssa. Tällöin lisinopriiliannoksen pienentäminen ja/tai diureettihoitoon keskeyttäminen voi olla tarpeen.

Akuutin sydäninfarktin yhteydessä lisinopriilihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on merkkejä munuaisten toiminnan heikentymisestä, kuten seerumin kreatiniini ≥ 177 mikromol/l (2,0 mg/10 ml) ja/tai proteinuria yli 500 mg/24 h. Jos munuaisten toiminnanvajausta kehittyy lisinopriilihoidon aikana (seerumin kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min tai ennen hoitoa mitatun arvon kaksinkertaistuminen), lisinopriilihoito pitää keskeyttää.

Lisinopriilin käytöstä munuaissiirtopotilaille ei ole kokemusta. Lisinopriilihoitoa ei siksi suositella.

Hemodialyysi

Lisinopriilin ja ensihoitodialyysissä tai hemofiltraatiossa käytettävien ”High flux”- poly(akryyliniiri- tai natrium-2-metyyliylisulfonaatti)-dialyysikalvojen (esim. AN69) samanaikaiseen käyttöön liittyy anafylaktisen reaktion vaara. Anafylaktisen reaktion ensimmäisiä merkkejä ovat kasvojen turvotus, punoitus, verenpaineen lasku ja hengenahdistus, jotka ilmaantuvat muutamassa minuutissa hemodialyysin aloittamisen jälkeen. Vaihtoehtoisten dialyysikalvojen tai vaihtoehtoisten verenpainelääkkeiden käyttöä hypertension tai sydämen vajaatoiminnan hoidossa suositellaan (katso kohta 4.3).

Hyperkalemia

Hyperkalemiata saattaa esiintyä lisinopriilihoidon aikana, varsinkin potilailla, joilla on munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminta. Kaliumlisää tai kaliumia säästäviä diureetteja ei yleensä suositella lisinopriilihoidon yhteydessä, sillä tämä voi johtaa seerumin kaliumtason merkittävään nousuun. Jos edellä mainittujen aineiden yhdistelmähoito katsotaan aiheelliseksi, on kaliumtasoa seerumissa seurattava riittävän tihein väliajoin hoidon aikana.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat potilaat eivät yleensä reagoi verenpainelääkkeille, joiden teho perustuu reniini-angiotensiini –järjestelmän estoon. Lisinopriilin käyttöä ei siksi suositella.

Proteinuria

Harvinaisena saattaa esiintyä proteinuriaa, varsinkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai joita hoidetaan suurehkoilla lisinopriiliannoksilla. Lisinopriilia tulee käyttää vain kriittisen hyöty/haitta- arvioinnin jälkeen potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä proteinuria (yli 1 g/vrk). Kliinisiä oireita ja laboratorioarvoja tulee seurata säännöllisesti.

Iäkkäät potilaat

Jotkut iäkkäät potilaat saattavat reagoida herkemmin ACE-estäjähoitoon kuin nuoret. Iäkkäille potilaille suositellaan pienempää alkuannosta (2,5 mg lisinopriilia) ja verenpaineen, munuaisten toiminnan ja/tai asianmukaisten laboratorioarvojen seuranta hoidon alussa.

LDL-lipidiafereesi/siedätyshoito

ACE-estäjien käyttö dekstraanisulfaatin kanssa tehtävän LDL-afereesin aikana saattaa aiheuttaa henkeä uhkaavan anafylaktisen reaktion.

Hengenvaarallisia anafylaktisia reaktiota (s.o. verenpaineen lasku, hengenahdistus, oksentelu, allergiset ihoreaktiot) saattaa myös esiintyä lisinopriilin ja siedätyshoitona käytetyn hyönteisen myrkyin (s.o. mehiläisen ja ampiaisen pistos) samanaikaisen käytön yhteydessä.

Jos LDL-afereesi tai siedätyshoito hyönteisen myrkyllä on välttämätön, tulisi verenpaineen tai sydämen vajaatoiminnan hoidossa käytettävä lisinopriili väliaikaisesti korvata jollain muulla lääkeaineella (ei ACE-estäjällä).

Angioedeema (katso kohta 4.3)

Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, nielun ja/tai kurkunpään angioedeema saattaa esiintyä potilailla, jotka saavat ACE-estäjähoitoa, mukaan lukien lisinopriili. Oireet yleensä ilmenevät ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Harvoissa tapauksissa vaikea angioedeema voi kuitenkin myös

kehittyä jo pitkään jatkuneen ACE-estäjähoidon yhteydessä. Angioedeemataapauksissa lisinopriilihoito tulee keskeyttää välittömästi, ja lisinopriili korvata muuhun ryhmään kuuluvalla verenpainelääkkeellä.

Jos turvotus rajoittuu kasvoihin ja huuliin, tila yleensä korjaantuu ilman hoitoa. Antihistamiineja voidaan kuitenkin käyttää oireiden lievitykseen.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa ilman yhteyttä ACE-estäjähoitoon, saattaa olla suurentunut vaara saada angioedeema ACE-estäjähoidon yhteydessä. Kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeema saattaa johtaa kuolemaan. Seuraava ensihoito tulee heti aloittaa (joskaan hoitotoimenpiteiden ei tarvitse rajoittua vain näihin): 0,3 – 0,5 mg adrenaliiniliuosta (1:1000) ihon alle tai 1 mg/ml adrenaliiniliuosta hitaasti laskimoon (tukkeutumista seurattava, huomioi laimennusohjeet), EKG:n seuranta ja verenpaineen mittaaminen. Potilaan toimittaminen sairaalahoitoon on välttämätöntä. Potilasta on seurattava vähintään 12 – 24 tunnin ajan, jotta varmistuttaisiin oireiden täydellisestä häviämisestä ennen kuin potilas kotiutetaan.

ACE-estäjien aiheuttamaa angioedeemaa esiintyy useammin mustaihoisilla kuin muilla potilailla.

Aorttastenoosi/sydänlihahypertrofia

ACE-estäjiä tulee käyttää varoen potilaille, joilla on ahtauma vasemman kammion ulosvirtauskanavan alueella. Lisinopriili on kontraindisoitu, jos hypertrofia on hemodynaamisesti merkittävä.

Neutropenia/agranulosytoosi

Neutropeniavaara näyttäisi olevan annokseen ja tyyppiin liittyvä sekä sidoksissa potilaan kliiniseen tilaan. Neutropeniaa ilmenee harvoin potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio, mutta saattaa esiintyä potilailla, joilla on jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta, etenkin jos potilaalla on myös kollageenitautiin liittyvä verisuonisairaus (esim. SLE tai skleroderma) tai samanaikainen immunosuppressiivinen lääkitys. Näiden potilaiden leukosyyttejä tulee seurata säännöllisesti. Neutropenia korjaantuu ACE-estäjähoidon loputtua.

Yskä

Yskää on raportoitu ACE-estäjähoidon yhteydessä. Yskä on yleensä kuivaa eikä siihen liity ysköksiä ja se häviää hoidon loputtua.

Leikkaus/anestesia

Lisinopriili saattaa aiheuttaa hypotensiota tai jopa hypotensiivisen sokin suurten leikkausten tai anestesian yhteydessä käytettävien muiden verenpainetta alentavien lääkeaineiden kanssa. Tämä verenpaineen lasku voidaan korjata plasmavolyymin lisääjillä (katso kohta 4.5). Lisinopriilihoito olisi keskeytettävä leikkausta edeltävänä päivänä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit

Kun lisinopriilia ja diureettia käytetään samanaikaisesti, verenpainetta alentava vaikutus on yleensä additiivinen. Potilaat, joita jo hoidetaan diureeteilla, ja varsinkin jos heillä on neste- ja/tai suolavajaus, saattavat kokea liiallisen verenpaineen laskun, kun lisinopriili lisätään hoitoon. Oireisen hypotonian ilmaantumisen vaara lisinopriilihoidon aikana voidaan pienentää keskeyttämällä diureettihoidon ennen lisinopriilihoidon aloitusta (katso kohdat 4.2. ja 4.4), käyttämällä neste- tai suolalisää ennen hoidon aloittamista sekä aloittamalla ACE-hoito tavallista alhaisemmalla annoksella. Erityistä varovaisuutta on noudatettava annosten suurentamisen yhteydessä.

Kaliumia säästävät diureetit ja kaliumlisä

Lisinopriilin käytön yhteydessä kaliumia säästävät diureetit saattavat nostaa kaliumtasoa tavallista enemmän, ja varsinkin munuaisten vajaatoiminnassa. ACE-estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliumkatoa. Kaliumia säästävien diureettien (eli esim. spironolaktonin, triamterenin tai amiloridin), kaliumlisän tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden anto saattavat aiheuttaa merkittävän seerumin

kaliumtason nousun. Jos lisinopriiliin ja yllä mainittujen lääkeaineiden samanaikainen käyttö todetun hypokalemian takia katsotaan välttämättömäksi, niitä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumtasoa seurattava tiheästi.

Natriumkloridi

Vähentää lisinopriilin verenpainetta laskevaa ja sydämen vajaatoiminnan oireita vähentävää vaikutusta.

Verenpainetta alentavat lääkeaineet

Voimistavat lisinopriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Analgeetit ja tulehduskipulääkkeet (eli asetyylisalisyylihappo, indometasiini)

Saattavat vähentää lisinopriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Litium

ACE-estäjän ja litiumin yhteiskäyttö saattaa vähentää litiumin eritystä. Seerumin litiumtasoa on tämän vuoksi seurattava tarkoin, jos litiumsuoloja aiotaan käyttää. Annostusta on tarvittaessa säädettävä.

Alkoholi

ACE-estäjät lisäävät alkoholin vaikutusta. Alkoholi voimistaa ACE-estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Anesteetit/narkootiset aineet/unilääkkeet

ACE-estäjät saattavat lisätä tiettyjen anestesia-aineiden verenpainetta laskevaa vaikutusta (nukutuslääkärin tulee tietää lisinopriilihoidosta).

Sympatomimeetit

Saattavat vähentää ACE-estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti, jotta toivottu teho saadaan aikaiseksi.

Leukopenian riski on suurentunut allopurinolin, sytostaattien, immunosuppressiivisten lääkeaineiden, systeemisten kortikosteroidien tai prokainamidin samanaikaisen käytön aikana.

Oraaliset sokeritautilääkkeet (eli sulfonyyliurea/biguanidit), insuliini

ACE-estäjät saattavat voimistaa sokeritautilääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta, varsinkin yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Antasidit

Saattavat vähentää ACE-estäjien biologista hyväksikäytettävyyttä.

Nonsteroidaaliset tulehduskipulääkkeet

Nonsteroidaaliset tulehduskipulääkkeet voivat vähentää lisinopriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Lisinopriili saattaa nostaa kaliumtasoa seerumissa, kun taas munuaisten toiminta saattaa huonontua. Nämä vaikutukset ovat periaatteessa palautuvia, ja niitä esiintyy etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on huonontunut.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: Lisinopriili on kontraindisoitu raskauden aikana (katso kohta 4.3).

Asianmukaisia ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty ihmisellä. ACE-estäjät läpäisevät istukan ja voivat aiheuttaa sikiön ja vastasyntyneen sairauden tai kuoleman, jos niitä käytetään raskauden aikana.

Jos sikiö altistuu ACE-estäjille raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana, saattaa seurauksena olla vastasyntyneen hypotonia, munuaisten vajaatoiminta, kasvojen tai kallon epämuodostumia ja/tai kuolema. Lapsiveden niukkuutta on raportoitu, mikä viittaa sikiön munuaistoiminnan heikkenemiseen. Normaalialue lyhyemmät raajat, kallon epämuodostumia, keuhkojen hypoplasiaa ja kohdunsisäisen kasvun estymistä on myös tavattu lapsiveden niukkuuden yhteydessä.

Vastasyntyneitä, jotka ovat altistuneet ACE-estäjille sikiöaikana, tulee seurata tarkoin hypotonian, oligurian ja hyperkalemian varalta. Jos oliguriaa esiintyy, verenpainetta ja munuaisten toimintaa tulee hoitaa.

Kohdunsisäisen kasvun estymistä, ennenaikaisia synnytyksiä, avoimia ductus arteriosuksia ja sikiökuolemia on raportoitu, mutta on epäselvää johtuvatko nämä ACE-estäjien käytöstä vai äidin sairaudesta.

Ei tiedetä aiheuttaako ACE-estäjien käyttö pelkästään ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana haittaa sikiölle. Naisille, jotka tulevat raskaaksi ACE-estäjähoitoa aikana, tulee kertoa mahdollisista sikiölle koituvista vaaroista.

Imetys:

ACE-estäjät erittyvät äidinmaitoon. Vaikutuksia rintaruokittuun lapseen ei ole tutkittu. Imetystä ei suositella, jos äiti saa ACE-estäjähoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ei ole tutkittu. Autolla ajettaessa ja koneita käytettäessä on huomioitava, että huimausta ja väsymystä saattaa esiintyä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu lisinopriilin ja muiden ACE-estäjien käytön yhteydessä:

Sydän ja verisuonisto

Hypotoniaa hoidon alussa tai lisinopriili- ja/tai diureettiannosta suurennettaessa saattaa esiintyä ajoittain. Tätä esiintyy erityisesti riskipotilailla, eli potilailla, joilla on suola- tai nestevajaus diureettihoidon jälkeen, joilla on sydämen vajaatoimintaa ja vaikea tai renovaskulaarinen hypertensio. Huimausta, uupumuksen tunnetta, näköhäiriöitä, joskus pyörtymistä (synkopee) saattaa esiintyä.

Yksittäisissä tapauksissa takykardiaa, sydämen tykytystä, rytmihäiriöitä, rintakipua, angina pectorista, sydäninfarkteja, ohimeneviä iskeemisiä kohtauksia ja halvauksia on raportoitu huomattavaan verenpaineen laskuun liittyen ACE-estäjien käytön yhteydessä.

Jos lisinopriilia annetaan potilaille, joilla on akuutti sydäninfarkti, voi joskus esiintyä II tai III asteen AV-katkoksia ja/tai vaikeaa hypotoniaa ja/tai munuaisten vajaatoimintaa ja harvinaisena kardiogeenista sokkia. Tämä etenkin ensimmäisten 24 tunnin aikana akuutin infarktin jälkeen.

Munuaiset

Munuaisten vajaatoimintaa saattaa esiintyä tai se voi pahentua. Yksittäisiä akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia on raportoitu. Proteinuriaa, joskus samanaikaisesti munuaisten toiminnan heikentymisen kanssa, on havaittu.

Hengityselimet

Joskus saattaa esiintyä kuivaa yskää, kurkkukipua, käheyttä ja bronkiittia, harvoin hengenahdistusta, sinuiittia, nuhaa, bronkospasmeja/astmaa, keuhkoinfiltraatteja, stomatiittia, glossiittia ja suun kuivumista.

Yksittäisinä tapauksina on esiintynyt angioedeeman aiheuttamia kuolemaan johtaneita ylempien hengitysteiden salpautumisia (katso kohta 4.4).

Yksittäisissä tapauksissa allergista alveoliittia (eosinofiilinen pneumonia) on raportoitu liittyneen lisinopriilihoitoon.

Ruoansulatuskanava/maksa

Joskus saattaa esiintyä pahoinvointia, vatsakipuja ja ruoansulatushäiriöitä, harvoin oksentelua, ripulia, ummetusta ja ruokahaluttomuutta.

ACE-estäjät voivat harvinaisena aiheuttaa ikteruksen, äkillisen vaikean maksanekroosin ja kuoleman. Tämän oireyhtymän mekanismeja ei tunneta.

Jos keltaisuutta ilmaantuu ACE-estäjähoiton aikana, hoito tulee lopettaa ja potilas tulee tutkia.

Yksittäisiä tapauksia maksan vajaatoimintaa, hepatiittia, maksan toimintahäiriöitä, pankreatiittia ja suolen tukkeumia on kuvattu.

Iho, verisuonet

Joskus saattaa esiintyä allergisia ihoreaktioita, kuten ihottumaa, harvoin kutinaa, urtikariaa ja kasvojen, huulten ja/tai raajojen angioedeemaa.

Yksittäisiin raportoituhiin vakaviin ihoreaktioihin kuuluvat pemfigus, eryteema, hilseilevä dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Ihoreaktioihin saattaa liittyä kuumetta, lihas- ja nivelsärkyä, vaskuliittia, eosinofiliaa, leukosytoosia ja/tai positiivisia tumavasta-aineita. Jos epäillään vakavaa ihoreaktiota, tulee välittömästi ottaa yhteyttä lääkäriin ja lisinopriilihoito on keskeytettävä.

Yksittäisiä tapauksia psoriasiksen kaltaisia ihomuutoksia, valoyliherkkyyttä, punoitusta, hikoilutaipumusta, alopesiaa, onykolyysia ja Raynaudin taudin pahenemista on kuvattu.

Hermosto

Joskus päänsärkyä ja uupumusta. Harvoin uneliaisuutta, masennusta, unihäiriöitä, impotenssia, perifeeristä neuropatiaa ja tuntoharhoja, tasapainohäiriöitä, lihaskouristuksia, hermostuneisuutta, sekavuutta, tinnitusta, näön hämärtymistä, makuhäiriöitä ja ajoittaista makuaistin menetystä.

Laboratorioarvot (veri, virtsa)

Joskus saattaa esiintyä pienentyneitä hemoglobiini-, hematokriitti-, valkosolu- ja trombosyyttiarvoja. Harvoin anemiaa, trombosytopeniaa, neutropeniaa ja eosinofiliaa.

Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu agranulosytoosia ja pansytopeniaa, varsinkin potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, kollageenitauti tai jotka käyttävät samanaikaisesti allopurinolia, prokainamidia tai tiettyjä immunosuppressiivisia aineita.

Hemolyyttistä anemiaa on raportoitu potilailla, joilla on synnynnäinen glukosi-6-fosfaattidehydrogenaasientsyymien (G6-PD) puutos.

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, vaikea sydämen vajaatoiminta tai renovaskulaarinen hypertensio, voi harvoin esiintyä seerumin kreatiniinin, urean ja kaliumtason nousua tai seerumin natriumtason laskua. Diabeetikoilla on havaittu hyperkaleemiaa.

Proteinuria voi lisääntyä erityistapauksissa (katso kohta 4.4).

Yksittäisiä tapauksia maksaentsyymi- ja seerumin bilirubiinitason nousua on havaittu.

Erityisesti huomioitavaa

Yllä mainitut laboratorioarvot tulee määrittää ennen lisinopriilihoiton aloitusta sekä säännöllisesti hoidon aikana. Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniiniarvojen määrittäminen samoin kuin täydellisen verenkuvan määrittäminen tulee tehdä varsinkin hoidon alussa, riskipotilailla (potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja kollageenitauti) sekä jos käytetään samanaikaisesti immunosuppressiivisia lääkkeitä tai sytostaatteja, allopurinolia ja prokainamidia.

Leukosyytit on tutkittava mahdollisimman pian potilailta, joilla lisinopriilihoidon aikana ilmenee kuumetta, turvonneita imusolmukkeita ja/tai kurkkukipua.

4.9 Yliannostus

Tietoa yliannostuksesta ihmisellä ei ole saatavilla. Todennäköisin merkki yliannostuksesta on hypotonia, jonka tavanomaisena hoitona on fysiologisen suolaliuoksen anto infuusiona. Lisinopriili voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä.

Yliannoksen ottanutta potilasta tulee seurata tarkoin, mieluiten sairaalan teho-osastolla. Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinitasoa on seurattava säännöllisesti. Imeytymistä tulisi pyrkiä estämään mahan tyhjennyksellä, adsorbenteilla ja natriumsulfaatilla 30 minuutin kuluessa lääkkeen otosta ja eliminaatiota tulisi pyrkiä nopeuttamaan, jos yliannos on otettu äskettäin.

Jos ilmenee hypotensiota, potilas tulee asettaa sokkiasentoon ja suolaliuosta sekä plasmavolyymiin lisääjiä antaa laskimoon nopeasti. Angiotensiini II –hoitoa olisi harkittava. Bradykardia hoidetaan atropiinilla. Sydämen tahdistajan käyttöä tulee harkita. ACE-estäjät voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä. ”High –flux” -polyakrylinitriilidialyysikalvojen käyttöä olisi vältettävä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: C09AA03

Lisinopriili estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE). Angiotensiinikonvertaasi on peptidyyldipeptidaasi, joka katalysoi angiotensiini I:n muuttumista vasokontraktori-peptidiksi, angiotensiini II:ksi. ACE:n esto johtaa angiotensiini II:n pitoisuuden laskuun plasmassa, mikä taas johtaa plasman reniiniaktiivisuuden kasvuun (koska negatiivinen palaute reniinin vapautumisesta puuttuu) ja vähentyneeseen aldosteronin erittymiseen.

ACE on identtinen kinaasi II:n kanssa. Tämän takia lisinopriili voi myös estää tehokkaasti vasodepressorin bradykiniinin hajoamista. Tämän merkitystä lisinopriilin terapeuttiselle vaikutukselle ei ole vielä selvitetty.

Vaikka mekanismin, jolla lisinopriili alentaa verenpainetta, on oletettu olevan pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteroni –järjestelmän suppressio, on osoitettu, että lisinopriililla on verenpainetta alentava vaikutus myös verenpainepotilailla, joilla on matala reniinipitoisuus.

5.2 Farmakokinetiikka

Mittaamalla virtsaan erittymistä on kliinisissä tutkimuksissa osoitettu keskimääräisen absorptiofraktion olevan noin 29 % (22-50 %) annoksesta. Imeytyneen lääkeaineen osuus vaihteli 6-60 % eri potilaiden välillä kaikilla testatuilla annoksilla (5-80 mg). Huippupitoisuus plasmassa saavutettiin noin 7 tunnissa oraalisen annostelun jälkeen. Ruoan läsnäolo ruoansulatuskanavassa ei vaikuta lisinopriilin imeytymiseen.

Lisinopriili ei metaboloidu, ja se osa joka imeytyy erittyy täydellisesti ja muuttumattomana virtsaan. Toistuvasti annosteltuna lisinopriilin puoliintumisaika oli 12,6 tuntia. Pääosa lisinopriilista eliminoiduu varhaisessa vaiheessa, jota seuraa pitkä terminaalivaihe, jolloin lisinopriilin pitoisuus on matala, eikä lääkeaineen kertymistä tapahdu. Tämä terminaalivaihe ilmeisesti edustaa saturoituvaa sitoutumista ACE:hen ja on riippumaton annoksesta. Lisinopriili ei ilmeisesti sitoudu muihin plasmaproteiineihin. Akuutin sydäninfarktin saaneilla potilailla on kuitenkin taipumusta edellä mainittuja hieman pidempiin aikoihin huippupitoisuuden saavuttamiseksi.

Heikentynyt munuaisten toiminta vähentää lisinopriilin erityistä munuaisista. Annostuksen säätämistä suositellaan potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on <70 ml/min (ks. 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläintutkimuksissa lisinopriilin on havaittu omaavan omalle lääkeaineryhmälleen tyypillisiä vaikutuksia, ja että suuret annokset aiheuttavat munuaisen tubulaarista degeneraatiota. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Lääkeaineen farmakologisille vaikutuksille ominaista sikiötoksisuutta on voitu osoittaa hiiri- ja kanikokeissa. Lisinopriili ei ole osoittautunut mutageeniseksi eikä karsinogeenisuustutkimuksissa ole havaittu haitallisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

5 mg: Mannitoli, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, esigelatinoitu maissitärkkelys, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti.

10 mg: Mannitoli, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, esigelatinoitu maissitärkkelys, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, Pigment Blend PB-24823 [esigelatinoitu maissitärkkelys sekä punainen, musta ja keltainen rautaoksidi (E 172)].

20 mg: Mannitoli, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, esigelatinoitu maissitärkkelys, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, Pigment Blend PB 24824 [esigelatinoitu maissitärkkelys sekä punainen, musta ja keltainen rautaoksidi (E 172)].

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

5 mg:
Säilytä alle 25°C.

10 mg:
Ei erityisiä säilytysohjeita.

20 mg:
Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/alumiini läpipainopakkaus ja/tai PP-muovipurkki, jossa kuivausainetta.

Pakkauskoot:

5 mg tablettia: 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 100x1, 250 ja 500 tablettia.

10 mg tablettia: 28, 30, 100, 100x1 ja 250 tablettia.

20 mg tablettia: 14, 28, 30, 56, 98, 100, 100x1, 250 ja 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- ohjeet

Ei erityisiä käyttöohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

<Täydennetään asianmukaisesti>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

<Täydennetään asianmukaisesti>

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<Täydennetään asianmukaisesti>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<Täydennetään asianmukaisesti>