

BILAGA III

REVIDERAD PRODUKTRESUMÉ FRÅN REFERENSMEDELSLANDET

Anmärkning: Denna produktresumé var bifogad till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 7(5) för Lisinopril Biochemie och besläktade namn. Texten var giltig vid detta tillfälle.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erfordrar. Därför representerar denna produktresumé inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fantasinamn

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 5 mg, 10 mg respektive 20 mg lisinopril.
Beträffande hjälpämnen se 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Tabletter

5 mg: Vit, rund, icke dragerad, platt tablett med skåra på båda sidorna, diameter: 8 mm.

10 mg: Ljusrosa, rund, icke dragerad, bikonvex tablett med skåra, diameter: 7 mm.

20 mg: Rosa, rund, icke dragerad, bikonvex tablett med skåra, diameter: 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Läkemedlet kan användas som monoterapi eller i kombination med andra typer av blodtryckssänkande medel, t.ex. tiaziddiuretika.

Behandling av hjärtsvikt i kombination med icke-kaliumsparande diuretika, och när så krävs med digitalis.

Behandling av akut hjärtinfarkt inom 24 timmar efter infarktdebut hos hemodynamiskt stabila patienter (systoliskt blodtryck > 100 mmHg, serumkreatinin < 177 mikromol/l (2,0 mg/10 ml) och proteinuri < 500 mg/24 timmar).

Lisinopril bör ges som tillägg till standardbehandling (nitrater, trombolytika, acetylsalicylsyra och betablockerare) vid hjärtinfarkt.

Njurkomplikationer vid diabetes mellitus

Behandling av njursjukdom hos hypertensiva patienter med diabetes mellitus typ 2 och begynnande nefropati.

4.2 Dosering och administreringssätt

Försiktighet:

Utpräglad hypotension efter den första dosen kan uppträda hos högriskpatienter (patienter med hypovolemi och/eller saltbrist, t. ex. efter dialys, kräkning, diarré eller vid samtidig behandling med diuretika, hos patienter med hjärtsvikt, allvarlig hypertoni eller renovaskulär hypertoni). Hos patienter med salt- och/eller vätskebrist bör dessa tillstånd om möjligt korrigeras innan behandlingen påbörjas, eventuellt diuretikum bör sättas ut, eller dosen minskas under 2 till 3 dagar före behandling med ACE-hämmare, och behandlingen bör inledas med den lägsta engångsdosen på 2,5 mg lisinopril på morgonen.

Vid stor risk för allvarlig akut hypotension, bör patienten övervakas noggrant av en läkare, helst på sjukhus, under tiden fram tills dess att maximal effekt förväntas efter tillförsel av den första dosen (vanligen minst 8 timmar), och varje gång dosen av ACE-hämmare och/eller diuretikum ökas. Detta

gäller även patienter med angina pectoris eller cerebrovaskulär sjukdom, där ett stort blodtrycksfall kan orsaka hjärtinfarkt eller cerebral trombos.

Hos patienter med malign hypertoni eller allvarlig hjärtsjukdom, bör behandling och dosjustering utföras på sjukhus.

Om inget annat föreskrivs, rekommenderas följande dosering:

Essentiell hypertoni

Den rekommenderade initialdosen är 5-10 mg på morgonen. Dosen bör titreras tills maximal kontroll av blodtrycket uppnås. Tidsintervallet mellan dosökningarna bör vara minst 3 veckor.

Vanlig underhållsdos är 20 mg lisinopril en gång dagligen, men doser upp till 80 mg en gång dagligen kan användas.

En lägre initialdos (2,5 mg lisinopril på morgonen) är nödvändig vid nedsatt njurfunktion, vid hjärtsvikt, till patienter som inte tolererar utsättande av diuretikabehandling, till patienter som har hypovolemi och/eller saltbrist (d.v.s. efter kräkning, diarré eller behandling med diuretika), till patienter med allvarlig eller renovaskulär hypertoni och till äldre.

Hjärtsvikt

Lisinopril kan ges som tillägg till pågående behandling med diuretika och digitalis.

Initialdosen är 2,5 mg lisinopril på morgonen. Underhållsdosen bör titreras stegvis i intervaller på 2,5 mg varje gång.

Dosökningar bör göras i enlighet med patientens svar på behandlingen. Tidsintervallet mellan dosökningarna bör vara minst 2 veckor och helst 4 veckor. Vanlig underhållsdos är 5-20 mg en gång dagligen.

Den maximala dygnsdosen på 35 mg lisinopril bör inte överskridas (notera försiktighetsåtgärder ovan).

Akut hjärtinfarkt

Lisinopril bör ges som tillägg till sedvanlig standardbehandling vid hjärtinfarkt.

Behandling med lisinopril kan påbörjas inom 24 timmar efter symptomdebut, förutsatt att patienten är hemodynamiskt stabil. Initialdosen är 5 mg lisinopril och därefter 5 mg efter 24 timmar, 10 mg efter 48 timmar, följt av 10 mg en gång dagligen. Patienter med lågt systoliskt blodtryck (120 mmHg eller lägre) när behandlingen påbörjas eller under de första 3 dagarna efter infarkten, bör behandlas med en lägre dos - 2,5 mg (se 4.4). Vid hypotension (systoliskt blodtryck lägre än 100 mmHg), kan en daglig underhållsdos på högst 5 mg ges, möjligen med en minskning till 2,5 mg. Om hypotensionen kvarstår (systoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg under mer än en timme) trots dosminskning till 2,5 mg lisinopril dagligen, bör lisinopril utsättas.

Behandlingen bör fortgå under 6 veckor. Lägsta underhållsdos är 5 mg lisinopril dagligen. Patienter med symptom på hjärtsvikt bör fortsätta behandlingen (se 4.4).

Lisinopril kan ges tillsammans med intravenöst eller transdermalt tillfört nitroglycerin.

Njurkomplikationer vid diabetes mellitus

Hos hypertensiva patienter med diabetes mellitus typ 2 är dosen lisinopril 10 mg en gång dagligen.

Vid behov bör dosen ökas till 20 mg dagligen, för att erhålla ett diastoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg i sittande.

Dosering vid måttligt nedsatt njurfunktion

Kreatinin-clearance på 30 till 70 ml/min och äldre patienter (över 65 år):

Initialdosen är 2,5 mg lisinopril på morgonen. Vanlig underhållsdos är 5 till 10 mg lisinopril dagligen beroende på blodtryckssvaret. Maximal dos på 20 mg lisinopril dagligen bör inte överskridas.

Behandling med diuretika bör avbrytas 2-3 dagar innan behandlingen med lisinopril påbörjas. Risken för hypotensiva effekter kan minimeras genom att antingen avbryta diuretikabehandlingen eller öka saltintaget innan behandlingen med lisinopril påbörjas.

Lisinopril kan intas oberoende av föda, men bör intas med tillräcklig mängd vätska. Lisinopril bör bara tas en gång dagligen.

Barn

Säkerhet och effekt hos barn har ej fastställts. Behandling av barn kan därför inte rekommenderas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot lisinopril, hjälpämnen eller andra ACE-hämmare.
- Angioneurotiskt ödem i samband med behandling med ACE-hämmare i anamnesen, ärftligt eller idiopatiskt angioneurotiskt ödem (se 4.4).
- Hemodynamiskt signifikant stenosis i aorta eller mitralisklaffarna eller hypertrofisk kardiomyopati.
- Systoliskt blodtryck ≤ 100 mmHg före påbörjande av behandling med lisinopril.
- Graviditet eller amning (se 4.6).
- Samtidig användning av lisinopril och högpermeabla membran av poly(akrylnitril, natrium-2-metyllallyl-sulfonat) (t. ex. AN69) för akutdialys innebär en risk för anafylaktiska reaktioner (överkänslighetsreaktioner som leder till chock). Denna kombination bör därför undvikas antingen genom att använda andra läkemedel än ACE-hämmare för behandling av hypertoni och/eller hjärtsvikt, eller genom att använda andra membran vid dialys (se 4.4).
- Kardiogen chock
- Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min.).
- Patienter som är hemodynamiskt instabila efter akut hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Behandling med lisinopril bör inledas på sjukhus hos patienter som behandlas med höga eller upprepade doser av diuretika (> 80 mg furosemid), patienter med hypovolemi, hyponatremi (serumnatrium < 130 mmol/l), hypotension vid behandlingsstart, instabil hjärtsvikt, nedsatt njurfunktion eller hos patienter som behandlas med höga doser av vasodilaterande läkemedel liksom hos patienter som är 70 år eller äldre.

Hypotension

Lisinopril kan orsaka ett uttalat blodtrycksfall, speciellt efter den första dosen. Symptomatisk hypotension är sällsynt hos patienter med okomplicerad hypertoni, men uppträder oftare hos patienter som är dehydrerade på grund av behandling med diuretika, saltfattig kost, dialys, diarré eller kräkning. Symptomatisk hypotension uppträder huvudsakligen hos patienter med svår hjärtsvikt, med eller utan samtidig njurinsufficiens. Det är mer sannolikt hos patienter som behandlas med höga doser av loop-diuretika och hos patienter med hyponatremi eller nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning, helst på sjukhus, med låga doser, noggrann dositering och med samtidig kontroll av njurfunktionen och elektrolytstatus. Om möjligt bör behandling med diuretika tillfälligt avbrytas. Detsamma gäller för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, där ett kraftigt blodtrycksfall kan orsaka hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär trombos.

Vid hypotension bör patienten placeras liggande och vid behov ges intravenös infusion av natriumklorid. Atropin kan bli nödvändigt för att behandla eventuell bradykardi som kan uppträda i samband med reaktionen. Hypotension orsakad av den första dosen utesluter inte en fortsatt försiktig dositering av läkemedlet efter att hypotensionen hävts.

Om en icke-akut hypotension hos patienter med hjärtsjukdom blir symptomatisk, kan dosreduktion och/eller utsättande av behandlingen med diuretika och/eller lisinopril bli nödvändigt.

Om möjligt bör behandling med diuretika avbrytas under 2 till 3 dagar innan behandling med lisinopril påbörjas.

Hypotension vid akut hjärtinfarkt

Behandling med lisinopril får inte påbörjas hos patienter med akut hjärtinfarkt om det föreligger risk för ytterligare allvarlig hemodynamisk försämring efter behandling med vasodilaterande läkemedel. Detta gäller patienter med systoliskt blodtryck på 100 mmHg eller lägre eller med kardiogen chock. Underhållsdosen bör minskas till 5 mg eller tillfälligtvis till 2,5 mg om det systoliska blodtrycket är

100 mmHg eller lägre. Behandling av patienter med akut hjärtinfarkt med lisinopril kan orsaka allvarlig hypotension. Vid ihållande hypotension (systoliskt blodtryck på < 90 mmHg i mer än 1 timme) bör lisinopril sättas ut. Patienter med allvarligt nedsatt hjärtfunktion efter akut hjärtinfarkt bör ges lisinopril endast om de är hemodynamiskt stabila.

Renovaskulär hypertoni/njurartärstenos

Det föreligger en ökad risk för allvarlig hypotension och nedsatt njurfunktion när lisinopril används vid behandling av patienter med renovaskulär hypertoni med bilateral njurartärstenos eller unilateral stenos i en kvarvarande njure. Behandling med diuretika kan vara en bidragande orsak. Njursvikt kan uppstå redan vid små förändringar i serumkreatinin, även hos patienter med unilateral artärstenos. Hos dessa patienter bör behandlingen inledas, med låg dos och noggrann dositering, på sjukhus under noggrann övervakning av läkare. Behandling med diuretika bör avbrytas och njurfunktionen bör övervakas under den första behandlingsveckan.

Nedsatt njurfunktion

Lisinopril är kontraindicerat till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se 4.3). Lisinopril bör användas med försiktighet till patienter med njurinsufficiens, lägre eller färre doser kan bli nödvändigt (se 4.2). Förändringar i njurfunktionen kan förväntas hos känsliga individer på grund av hämningen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Under behandlingen bör noggrann övervakning av njurfunktionen ske där det bedöms nödvändigt hos personer med nedsatt njurfunktion. Nedsatt njurfunktion i samband med lisinopril uppträder huvudsakligen hos patienter med allvarlig hjärtsjukdom eller med underliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos. Njursvikt i samband med lisinopril är vanligtvis reversibel om den genast upptäcks och behandlas på lämpligt sätt.

Hos vissa hypertonipatienter utan uppenbar njursjukdom har förhöjningar i blodurea och serumkreatinin observerats när lisinopril givits tillsammans med ett diuretikum. I denna situation kan dosreduktion av lisinopril och/eller utsättande av diuretikumet krävas.

Vid akut hjärtinfarkt bör behandling med lisinopril inte påbörjas hos patienter som visar tecken på nedsatt njurfunktion, definierad som serumkreatininkoncentration ≥ 177 mikromol/l (2,0 mg/10 ml) och/eller proteinuri över 500 mg/24 timmar. Om nedsatt njurfunktion utvecklas under behandling med lisinopril (serumkreatininclearance < 30 ml/min eller en fördubbling av värdena före behandling) bör lisinopril sättas ut.

Det finns ingen erfarenhet av att ge lisinopril till njurtransplanterade patienter. Behandling med lisinopril rekommenderas därför inte.

Hemodialys

Samtidig användning av lisinopril och högpermeabla membran av poly(akrylnitril, natrium-2-metyllallyl-sulfonat) (t. ex. AN69) under akutdialys eller hemofiltrering innebär en risk för anafylaktiska reaktioner såsom svullnad i ansiktet, rodnad, hypotension och dyspné inom några minuter efter påbörjad hemodialys. Alternativa membran för dialys eller ett alternativ antihypertensivt läkemedel för behandling av hypertoni eller hjärtsvikt bör användas (se 4.3).

Hyperkalemi

Hyperkalemi kan uppträda vid behandling med lisinopril, speciellt hos patienter med njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt. Kaliumtillägg eller kaliumsparande diuretika rekommenderas inte i allmänhet, eftersom de kan orsaka en stegring i serumkalium. Om kombinationen bedöms nödvändig bör serumkalium kontrolleras frekvent.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel, som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Användning av lisinopril rekommenderas därför inte.

Proteinuri

I sällsynta fall kan proteinuri uppträda, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, eller vid intag av relativt höga doser lisinopril. Lisinopril bör endast ges efter kritisk utvärdering av risk/nytta av behandlingen till patienter med kliniskt relevant proteinuri (mer än 1 g/dygn), och de kliniska parametrarna såväl som laboratorievärdena bör kontrolleras regelbundet.

Äldre

Vissa äldre patienter kan reagera kraftigare på en ACE-hämmare än yngre patienter. Till patienter äldre än 65 år rekommenderas en låg initialdos (2,5 mg lisinopril) och kontroll av blodtryck, njurfunktion och/eller representativa laboratorievärden i behandlingens inledningsfas.

LDL-lipid-afäres/ desensibilisering

Användning av ACE-hämmare under LDL-afäres med dextranulfat kan leda till livshotande anafylaktiska reaktioner.

Livshotande anafylaktiska reaktioner (dvs. blodtrycksfall, dyspné, kräkning, allergiska hudreaktioner) kan också uppkomma vid samtidig användning av lisinopril och desensibiliseringsbehandling med insektsgift (t.ex. bi- och getinggift).

Vid behov av LDL-afäres eller hyposensibiliseringsbehandling med insektsgift bör lisinopril temporärt ersättas av andra läkemedel (ej ACE-hämmare) för behandling av hypertoni eller hjärtsvikt.

Angioneurotiskt ödem (se 4.3)

Angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller struphuvud kan förekomma under behandling med ACE-hämmare, inklusive lisinopril under behandlingens första veckor. I enstaka fall kan angioödem utvecklas efter långvarig behandling med ACE-hämmare. I sådana fall skall lisinopril sättas ut omedelbart och ersättas med ett antihypertensivt läkemedel tillhörande en annan klass.

I de fall där svullnaden är begränsad till ansikte och läppar, är reaktionen vanligen reversibel utan behandling. Antihistaminer kan dock provas i symtomlindrande syfte.

Patienter som tidigare har haft angioneurotiskt ödem, utan samband med behandling med ACE-hämmare, kan löpa en ökad risk för att utveckla angioneurotiskt ödem efter intag av en ACE-hämmare. Angioneurotiskt ödem, där tunga, glottis och/eller struphuvud är involverade, kan leda till dödsfall. Följande akutbehandling bör ges: Subkutan injektion av 0,3 till 0,5 mg adrenalin (1:1000) eller långsam intravenös tillförsel av 1 mg/ml adrenalin (var uppmärksam på eventuell utfällning samt spädningsinstruktioner), kontroll av EKG och blodtryck. Inläggning av patienten på sjukhus är nödvändig. Patienten skall övervakas i minst 12 till 24 timmar för att säkerställa att symptomen helt upphört innan patienten skrivs ut.

ACE-hämmare orsakar i högre grad angioödem hos färgade patienter än hos icke-färgade.

Aortastenosis/hjärthypertrofi

ACE-hämmare bör användas med försiktighet till patienter med förträngning av vänster kammars utflödeslopp. Lisinopril är kontraindicerat om hypertrofi är hemodynamiskt signifikant.

Neutropeni/agranulocytos

Risken för neutropeni verkar vara dos- och sortrelaterad och är beroende av patientens kliniska tillstånd. Det ses sällan hos patienter med okomplicerad hypertoni, men är vanligare hos patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt i samband med kollagen kärlsjukdom (t.ex. systemisk lupus erythematosus eller sklerodermi) eller samtidig behandling med immunsuppressiva medel. De vita blodkropparna bör kontrolleras regelbundet hos dessa patienter. Neutropeni och agranulocytos är reversibel efter avslutad behandling med ACE-hämmare.

Hosta

Hosta har rapporterats under behandling med ACE-hämmare. Hostan är vanligen torr och ickeproduktiv och försvinner efter avslutad behandling.

Kirurgi/anestesi

Lisinopril kan orsaka hypotoni eller hypotensiv chock hos patienter i samband med större ingrepp eller vid anestesi, genom förstärkning av andra orsaker till hypotoni. Denna hypotension kan korrigeras genom volymexpansion (se 4.5). Behandling med lisinopril ska sättas ut dagen före operation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diuretika

När diuretika ges tillsammans med lisinopril är den antihypertensiva effekten vanligen additiv. Patienter som redan behandlas med diuretika, speciellt de med hypovolemi eller saltbrist, kan få blodtrycksfall när behandlingen kompletteras med lisinopril. Risken för symptomatisk hypotension vid behandling med lisinopril kan minskas genom att diuretiket sätts ut före behandlingen med lisinopril inleds (se 4.2 och 4.4), genom att öka salt- och vätskeintaget och genom att påbörja behandlingen med en lägre dos ACE-hämmare. Ytterligare dosökningar ska ske med försiktighet.

Kaliumsparande diuretika och kaliumtillägg

Kaliumsparande diuretika kan ge en additiv kaliumhöjande effekt, särskilt vid nedsatt njurfunktion. ACE-hämmare minskar förlust av kalium orsakad av diuretika. Användning av kaliumsparande diuretika (som t. ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel, kan medföra en signifikant förhöjning i serumkalium. Om samtidig behandling med lisinopril och ovan nämnda läkemedel anses nödvändigt på grund av dokumenterad hypokalemi, bör de användas med försiktighet och under frekvent kontroll av serumkalium.

Natriumklorid

Minskar blodtrycksfall och symptom på hjärtsvikt och förbättrar därmed effekten av lisinopril.

Antihypertensiva medel

Förstärker den antihypertensiva effekten av lisinopril.

Analgetika och antiinflammatoriska medel (t.ex. acetylsalicylsyra, indometacin)

Kan minska den antihypertensiva effekten av lisinopril.

Litium

Om ACE-hämmare ges samtidigt som litium kan litiumutsöndringen minska. Serumlitiumnivåerna bör därför kontrolleras noggrant om litiumsalter skall användas. Vid behov ska doseringen anpassas.

Alkohol

ACE-hämmare ökar effekten av alkohol. Alkohol förstärker den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Anestesi/narkosmedel/hypnotika

ACE-hämmare kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av vissa anestesimedel (anestesiologen bör därför informeras om lisinoprilbehandlingen).

Sympatomimetika

Kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare. Patienterna ska kontrolleras för att säkerställa att den önskade effekten uppnås.

Risken för leukopeni ökar vid samtidig behandling med allopurinol, cytostatika eller immunsuppressiva medel, systemiska kortikosteroider eller prokainamid.

Orala antidiabetika (t. ex. sulfonureider/biguanider), insulin

ACE-hämmare kan förstärka den hypoglykemiska effekten av antidiabetika, särskilt under de första veckorna vid kombinationsbehandling.

Antacida

Kan minska biotillgängligheten hos ACE-hämmare.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

NSAID kan minska lisinoprils blodtryckssänkande effekt. Lisinopril utövar en additiv effekt på ökningen i serumkalium, och njurfunktionen kan försämrast. Dessa effekter är i princip reversibla och förekommer framför allt hos patienter med försämrad njurfunktion.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Lisinopril är kontraindicerat vid graviditet (se 4.3).

Inga egentliga och kontrollerade studier har gjorts på människa. ACE-hämmare passerar placenta och kan ge upphov till fetal och neonatal sjukdom och död om det ges till gravida kvinnor.

Om foster exponeras för ACE-hämmare under andra eller tredje trimestern kan detta medföra neonatal hypotension, njursvikt, missbildningar i ansikte eller kranium och/eller död. Oligohydramnios speglar minskad njurfunktion hos fostret. Förkortning av extremiteter, deformiteter i kraniet, utveckling av lunghypoplasia och intrauterin tillväxthämning har också satts i samband med oligohydramnios.

Nyfödda, som blivit utsatta för ACE-hämmare i fosterstadiet, bör observeras noggrant med avseende på hypotension, oliguri och hyperkalemi. Vid oliguri bör blodtryck och njurperfusion behandlas.

Intrauterin tillväxthämning, prematur förlossning, öppen ductus arteriosus och fosterdöd har rapporterats, men det är oklart om detta beror på ACE-hämning eller underliggande sjukdom hos modern.

Det är inte känt om fostret påverkas negativt om exponeringen för ACE-hämmare är begränsad till den första trimestern. Kvinnor som blir gravida under behandling med ACE-hämmare bör informeras om de möjliga riskerna för fostret.

Amning: ACE-hämmare utsöndras i bröstmjolk. Effekten på det ammade barnet har inte undersökts. Amning rekommenderas ej när modern behandlas med ACE-hämmare.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga studier av effekten på förmågan att köra bil. Vid bilkörning eller användning av maskiner bör man ha i åtanke att yrsel och trötthet kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med lisinopril och andra ACE-hämmare:

Kardiovaskulära

Hypotension förekommer emellanåt i början av behandlingen eller vid dosökning av lisinopril och/eller diuretika. Detta ses särskilt hos hög-risk-patienter, dvs. patienter som har saltbrist eller är dehydrerade efter diuretikabehandling, hjärtsvikt och allvarlig eller renal hypertoni. Symptom som yrsel, svaghetskänsla, synpåverkan, i sällsynta fall följt av medvetlöshet (svimning), kan förekomma. Enstaka fall av takykardi, hjärtklappning, arytmier, bröstsmärtor, angina pectoris, hjärtinfarkt, övergående attacker av ischemi och stroke har rapporterats för ACE-hämmare i samband med kraftigt blodtrycksfall.

Om lisinopril ges till patienter med akut hjärtinfarkt, kan AV-block II-III och/eller allvarlig hypotension och/eller njursvikt emellanåt uppträda, och i sällsynta fall kardiogen chock särskilt inom de första 24 timmarna.

Njurar

Njurinsufficiens kan uppträda eller förvärras. Enstaka fall av akut njursvikt har rapporterats. Proteinuri, delvis med samtidig försämring av njurfunktionen, har rapporterats.

Luftvägar

Ibland kan torrhosta, halsont, heshet och bronkit, i sällsynta fall dyspné, sinuit, rinit, bronkospasm/astma, lunginfiltration, stomatit, glossit och muntorrhet förekomma. I enstaka fall har obstruktion av övre luftvägarna med dödlig utgång förekommit på grund av angioneurotiskt ödem (se 4.4). Enstaka fall av allergisk alveolit (eosinofil pneumoni) i samband med lisinoprilbehandling har rapporterats.

Gastrointestinala/lever

Illamående, magsmärtor och gastrointestinal besvär kan förekomma, i sällsynta fall kräkning, diarré, förstoppning och aptitlöshet.

ACE-hämmare kan i sällsynta fall orsaka ett syndrom bestående av ikterus, plötsligt uppträdande allvarlig levernekros och dödsfall. Mekanismen för detta syndrom är inte känd. Om ikterus inträffar vid behandling med ACE-hämmare, bör behandlingen avbrytas och patienten genomgå läkarundersökning.

Enstaka fall av leversvikt, hepatit, nedsatt leverfunktion, pankreatit och ileus har beskrivits.

Hud, kärl

Ibland kan allergiska hudreaktioner som utslag, i sällsynta fall klåda, urtikaria och angioneurotiskt ödem i ansikte, läppar och/eller extremiteter, förekomma.

Enstaka fall av allvarliga hudreaktioner inklusive pemfigus, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Hudreaktioner kan åtföljas av feber, myalgi, artralgi, vaskulit, eosinofili, leukocytos, och/eller positiv ANA. Vid misstanke om allvarliga hudreaktion bör den ansvarige läkaren kontaktas omedelbart och behandlingen med lisinopril avbrytas.

Enstaka fall av psoriasislänkande hudförändringar, fotosensibilisering, rodnad, svettningstendenser, håravfall, onykolys och försämring av Raynauds sjukdom finns beskrivna.

Nervsystemet

Ibland huvudvärk och trötthet. I sällsynta fall dåsighet, depressioner, sömnstörningar, impotens, perifer neuropati med parestesier, balansrubbningar, muskelkramper, nervositet, förvirring, tinnitus, oskarp syn, smakstörningar och tillfällig förlust av smak.

Laboratorievärden (blod, urin)

Ibland kan en minskning i hemoglobin, hematokrit, antal vita blodkroppar och trombocyter förekomma. I sällsynta fall förekommer anemi, trombocytopeni, neutropeni och eosinofili. Enstaka fall av agranulocytos och pancytopeni har setts, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, kollagen sjukdom eller vid samtidig behandling med allopurinol, prokainamid eller vissa immunsuppressiva medel.

Fall av hemolytisk anemi har rapporterats hos patienter med medfödd brist på enzymet glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6-PD).

Hos patienter med njurinsufficiens, allvarlig hjärtsvikt och renovaskulär hypertoni, kan i sällsynta fall förhöjt serumkreatinin, S-urea och serumkalium eller minskad serumnatriumkoncentration förekomma. Hos diabetespatienter har hyperkalemi observerats.

Proteinuri kan öka i vissa fall (se 4.4).

Enstaka fall av förhöjda leverenzymmer och serumbilirubin har observerats.

Särskilda anmärkningar

Ovan nämnda laboratorieparametrar bör kontrolleras före behandling med lisinopril och regelbundet under behandlingen. Bestämning av serumelektrolyter och serumkreatinin liksom fullständig blodkroppsräkning bör göras, speciellt under den initiala delen av behandlingen och hos högriskpatienter (patienter med njurinsufficiens, med kollagen sjukdom) och vid samtidig behandling med immunsuppressiva medel eller cytostatika, allopurinol och prokainamid.

Om patienter som står på behandling med lisinopril visar symptom på feber, svullna lymfkörtlar, och/eller halsont, bör en kontroll av vita blodkroppar göras snarast möjligt.

4.9 Överdoser

Ingen information angående överdosering hos människa finns tillgänglig. Det mest sannolika symtomet vid överdosering är hypotension, där sedvanlig behandling är infusion av fysiologisk koksaltlösning. Lisinopril kan avlägsnas från blodet genom hemodialys. Efter intag av en överdos bör patienten övervakas noga, helst på intensivvårdsavdelning på ett sjukhus. Serumelektrolyter och serumkreatinin bör kontrolleras regelbundet. Försiktighetsmått bör vidtagas för att förhindra absorption, såsom magpumpning, tillförsel av adsorptionsmedel och natriumsulfat inom 30 minuter efter intaget av överdosen och forcerad elimination om överdosen har tagits nyligen. Om hypotension uppstår ska patienten placeras i chockläge och intravenös salt- och vätskeersättning ges snabbt. Behandling med angiotensin II bör övervägas. Bradykardi bör behandlas med atropin. Användning av pacemaker kan övervägas. ACE-hämmare kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys. Användning av högpermeabla polyakrylnitrimembran bör undvikas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: C09AA03

Lisinopril hämmar angiotensin converting enzyme (ACE). ACE är ett peptidyl-dipeptidas, som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till den kärlsammandragande peptiden angiotensin II. Hämmning av ACE leder till minskad plasma- koncentration av angiotensin II, som leder till en ökad plasma-renin aktivitet (på grund av utebliven negativ feedback på reninfrisättningen) och en minskning av aldosteronutsöndringen.

ACE är identiskt med kininas II. På så sätt kan lisinopril även blockera nedbrytningen av bradykinin, som är en potentiell vasodilaterande peptid. Det återstår emellertid att klarlägga relevansen av detta för den terapeutiska effekten av lisinopril.

Trots att mekanismen, genom vilken lisinopril sänker blodtrycket, huvudsakligen anses vara en hämmning av renin-angiotensin-aldosteron-systemet, har lisinopril blodtryckssänkande effekt även hos patienter med hypertoni med låga reninnivåer.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Mätningar av urinutsöndringen i kliniska studier har visat att den genomsnittliga fraktionen av lisinopril som absorberas är ca 29 % (22 - 50 %) med en interindividuell variation på 6 - 60 % vid alla undersökta doser (5 - 80 mg). Den maximala plasmakoncentration erhöles inom ca 7 timmar efter oral administrering. Absorptionen av lisinopril påverkas inte av föda i mag-tarmkanalen.

Lisinopril metaboliseras inte och den del som absorberas utsöndras fullständigt och oförändrad i urinen. Efter upprepade doser har lisinopril en effektiv halveringstid på 12,6 timmar. Lisinopril utsöndras huvudsakligen under den tidiga fasen, som inte bidrar till ackumulering av läkemedlet. Den terminala fas representerar troligen en mättadsbar bindning till ACE och är inte proportionell mot dosen. Lisinopril förefaller inte bindas till andra plasmaproteiner.

Emellertid visar patienter med hjärtinfarkt en tendens till en lite längre tid till maximal plasmakoncentrationen. Nedsatt njurfunktion minskar utsöndringen av lisinopril via njurarna. Dosjustering rekommenderas för patienter med kreatininclearance < 70 ml/min (se 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier har lisinopril visats ha effekter relaterade till dess farmakologiska klass, höga doser ger degeneration av njurtubuli. Inga teratogena effekter har observerats. Hos mus och kanin har fostertoxiska effekter inducerats vilket relateras till läkemedlets farmakologiska effekt. Lisinopril har inte visat mutagena eller karcinogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Lisinopril Biochemie 5 mg: Mannitol, kalciumvätefosfat, pregelatiniserad majsstärkelse, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat.

Lisinopril Biochemie 10 mg: Mannitol, kalciumvätefosfat, pregelatiniserad majsstärkelse, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, Pigment Blend PB-24823 (pregelatiniserad majsstärkelse, röd järnoxid och gul järnoxid (E 172))

Lisinopril Biochemie 20 mg: Mannitol, kalciumvätefosfat, pregelatiniserad majsstärkelse, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, Pigment Blend PB-24824 (pregelatiniserad majsstärkelse, röd järnoxid, svart järnoxid, gul järnoxid (E 172))

6.2 Blandbarhet

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

5 mg: Förvaras vid högst 25°C.

10 mg och 20 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/aluminium och/eller burk av typen PP-securitainers.

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

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

20 mg tabletter: 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 100x1, 250 och 500 tabletter

<Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.>

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktions>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<Kompletteras som tillämpligt>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<Kompletteras som tillämpligt>

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<Kompletteras som tillämpligt>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<Kompletteras som tillämpligt>