

BILAGA I

**LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR, ADMINISTRERINGSSÄTT,
INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING, FÖRPACKNINGAR OCH
FÖRPACKNINGSTORLEKAR I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
Österrike	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Österrike	Acemin	2.5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Österrike	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Österrike	Acemin	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Österrike	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Österrike	Acemin	10 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Österrike	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Österrike	Acemin	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Österrike	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Österrike	Acemin	30 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Belgien	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/56

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
	Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgien						
Belgien	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Belgien	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/56
Belgien	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danmark	Zestril	2.5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	14
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
	Danmark						
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danmark	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danmark	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98
Danmark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danmark	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Zestril	2.5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	14
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
	FIN-02200 Espoo Finland						
Finland	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finland	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98
Frankrike	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Frankrike	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/100
Frankrike	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Frankrike	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/100
Tyskland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Tyskland	Acerbon Aceday Listen	2.5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Tyskland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Tyskland	Acerbon Aceday Listen	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
Tyskland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Tyskland	Acerbon Aceday Listen	10 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Tyskland	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Tyskland	Acerbon Aceday Listen	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Grekland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grekland	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	14/28
Grekland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grekland	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	14
Grekland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	14

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
	Grekland						
Grekland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Greece	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	14
Grekland	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grekland	Zestril	40 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Irland	AstraZeneca UK Ltd	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
	600 Capability Green Luton LU1 3LU						
Irland	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	
Italien	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	14
Italien	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	14
Italien	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	14
Italien	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
Luxemburg	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/56
Luxemburg	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Belgien	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/56
Nederländerna	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederländerna	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister AL/PVC/PVDC blister HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
Nederländerna	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederländerna	Zestril	10	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister AL/PVC/PVDC blister HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Nederländerna	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederländerna	Zestril	20	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister AL/PVC/PVDC blister HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Nederländerna	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederländerna	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
Nederländerna	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Nederländerna	Zestril	40 mg	Tabletter	Oral användning		
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	2.5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	14/100
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98/100
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norway	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98/100
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98/100

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
Norge	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norge	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	14/28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/56

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	
Spanien	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spanien	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	60/500
Spanien	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spanien	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/500
Spanien	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spanien	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
Sverige	Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Sverige	Zestril	2.5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	14
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Sverige	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98/100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Sverige	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	Plaströr (polypropylen)	100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Sverige	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98/100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölnadal Sverige	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral användning	Plaströr (polypropylen)	100

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möln dal Sverige	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98/100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möln dal Sverige	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	Plaströr (polypropylen)	100
Sverige	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möln dal Sverige	Zestril	30 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28/98/100
Förenade kungariket	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Förenade kungariket	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	5 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpacknings- storlekar</u>
Förenade kungariket	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	10 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Förenade kungariket	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	20 mg	Tabletter	Oral användning	AL/PVC blister	28
Förenade kungariket	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	30	Tabletter	Oral användning		

BILAGA II

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV
PRODUKTRESUMÉERNA**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV ZESTRIL MED SYNONYMER (se bilaga I)

Kvalitet

Inga väsentliga frågor rörande kvaliteten identifierades.

De farmaceutiska uppgifterna i produktresumén harmoniserades, förutom de avsnitt som måste införas nationellt av medlemsstaterna då den harmoniserade produktresumén implementeras (avsnitt 6).

Effekt

De skillnader som tidigare förelåg mellan produktresuméerna i EU:s medlemsstater var bland annat:

Avsnitt 4.1 Terapeutiska indikationer

Innehavaren av godkännandet för försäljning ombads föreslå och vetenskapligt motivera ett gemensamt EU-övergripande tillvägagångssätt, eftersom skillnader förelåg mellan nationella godkännanden för användning av Zestril vid:

- Behandling av hypertension (arteriell hypertension och renovaskulär hypertension) och användning enskilt eller tillsammans med tiaziddiuretika.
- Behandling av begynnande nefropati hos diabetiker, kännetecknad av mikroalbuminuri (30-300 mg/24 timmar). Denna indikation var inte godkänd i alla EU-medlemsstater.

Hypertension

Såväl ett flertal publikationer, till vilka hänvisningar finns i svarsdokumentet, som långvarig klinisk erfarenhet stöder den obegränsade indikationen.

Akut hjärtinfarkt

Enligt överenskomna behandlingsriktlinjer är ACEi den etablerade behandlingen i samband med akut hjärtinfarkt. Avgörande lisinoprilspecifika data kommer från GISSI-3, där ett varaktigt gynnsamt behandlingsresultat identifierades för sex veckors lisinoprilbehandling som inleddes 24 timmar efter en akut hjärtinfarkt på hemodynamiskt stabila patienter. Behandlingsmålen anges i avsnittet om farmakodynamik i produktresumén.

Hjärtsvikt

Behandling av symptomatisk hjärtsvikt anses vara evidensbaserad behandling för ACEi som läkemedelsklass. För lisinopril kommer adekvata ämnesspecifika data huvudsakligen från ATLAS-studien. Behandlingsmålen för behandling av symptomatisk hjärtsvikt med ACEi är väl beskrivna i vanliga läroböcker i medicin och uppgifter om resultaten från ATLAS ges i avsnitt 5.1 i produktresumén för Zestril.

Njurkomplikationer vid diabetes mellitus

De indikationer som föreslås i samband med begynnande nefropati är specifika för lisinopril, till skillnad från andra ACE-hämmare (ACEi), och dessa kommer att gå igenom relativt noggrant:

Ämnesspecifik dokumentation av effekten av lisinopril vid komplikationer orsakade av diabetes mellitus som rör njurarna och näthinnan kommer från två studier: studie 306 (EUCLID), som genomfördes på normotensiva patienter med insulinberoende diabetes mellitus (IDDM-patienter), och

studie 298 (BRILLIANT) på hypertensiva patienter med icke-insulinberoende diabetes mellitus (NIDDM-patienter).

Begynnande nefropati hos normotensiva IDDM-patienter (studie 306)

EUCLID var en europeisk randomiserad multicenterstudie av lisinopril (n=265) och placebo (n=265) på IDDM-patienter med "normalt blodtryck", definierat som 75-90 mm Hg diastoliskt tryck och ≤ 155 mm Hg systoliskt tryck, ålder 20-59 år, med <36 år som debutålder för IDDM och behov av insulinbehandling inom 12 månader från diagnos.

Efter en inkörningsperiod på en månad gavs lisinopril 2,5 mg eller placebo efter randomisering följt av lisinopril 10 mg en gång dagligen eller placebo en gång dagligen. Dosen dubblerades om det diastoliska trycket var högre än 75 mm Hg vid någon tidpunkt efter 3 månader. Studien pågick i 24 månader. Nifedipin 20 mg gavs två gånger dagligen fritt om det systoliska trycket var högre än 160 mm Hg eller det diastoliska trycket var högre än 95 mm Hg vid två på varandra följande tillfällen inom en fyraveckorsperiod vid något tillfälle under studien.

Den primära slutpunkten för effekt var förändringen av utsöndringshastigheten för albumin i urinen (AER) vid 24 månader. De sekundära slutpunkterna var glomerulär filtreringshastighet (GFR), retinopati, vaskulära riskfaktorer (lipider och hemostatiska faktorer), glykosylerat hemoglobin (HbA_{1c}), blodtryck, hjärtfrekvens och livskvalitet.

Vid baslinjen hade de ingående patienterna, vars medelålder var 34 år och medelsjukdomstid med IDDM 14-15 år, en genomsnittlig AER på 8 µg/min. Endast 13 % av patienterna med placebo och 17 % av patienterna med lisinopril uppvisade tecken på mikroalbuminuri (AER 20-200 µg/min), trots att 40 % hade antagits för beräkningen av studiens statistiska power. Medelvärde för det systoliska blodtrycket var 122±11 respektive 123±11 mm Hg, och medelvärde för det diastoliska blodtrycket var 80±5 respektive 80±4 mm Hg i lisinoprilgruppen respektive placebogruppen.

Resultat med avseende på primär effekt

Lisinopril gav ett 2,2 µg/min lägre medelvärde för AER jämfört med placebo (p=0,03) efter 24 månaders behandling och efter justering för baslinje-AER och studiecentrum, enligt angivelse i protokollet (tabell 1). Efter justering för blodtryck minskade skillnaden till 17,3 % (p=0,05).

Tabell 1 Utsöndringshastighet för albumin i urinen (AER) efter 24 månaders behandling

Behandling	Baslinje			24 månader		
	n	Geometriskt medelvärde	25:te, 75:te percentilen	N	Geometriskt medelvärde	25:e, 75:e percentilen
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

Effekten av lisinopril och placebo jämfördes vidare hos patienter med normal albuminutsöndring (AER <20 µg/min) eller med mikroalbuminuri (AER 20-200 µg/min) vid baslinjen (tabell 2). Ingen signifikant skillnad kunde påvisas mellan behandlingsgrupperna med avseende på den relativa procentuella skillnaden i AER, även om en tendens till fördel för lisinopril förelåg.

Tabell 2 Gruppskillnad i AER-minskning vid 24 månader (lisinopril - placebo) och i relativa procentuella skillnader i AER (dvs. den % med vilken AER är lägre för lisinopril jämfört med placebogruppen) hos patienter med normal albuminutsöndring eller mikroalbuminuri vid baslinjen

Vid baslinjen	Gruppskillnad i minskning av AER			
	µg/min	%	95 % konfidensintervall	p =
Normal albuminutsöndring	1,0	12,7	-2,9; 26	0,1
Mikroalbuminuri*	34,2	49,7	-14,5; 77,9	0,1

* n=39 för lisinopril och n=34 för placebogruppen.

Behandlingseffekten analyserades också efter baslinje-AER med användning av fyra kategorier: <5, 5-<10, 10-<20 och 20-200 µg/min, och ingen statistiskt säkerställd skillnad nåddes för någon av dessa kategorier.

Vidare gjordes en separat analys (inte fördefinierad) efter justering för baslinje-AER och centrum, och endast patienter som kom på slutbesöket togs med i denna analys. Analysen visade att behandlingsgruppskillnaden var 0,23 µg/min hos patienter med normal albuminutsöndring ($p=0,6$) och 38,5 µg/min hos patienter med mikroalbuminuri ($p<0,001$).

Inga signifikanta skillnader fanns mellan behandlingsgrupperna när det gällde förändringar i albuminuristatus.

Förändringar av AER och andra faktorer: Den relativa procentuella skillnaden i AER vid 24 månader var endast signifikant i de undergrupper av patienter som hade dålig glykemisk kontroll ($HbA_{1c}>7\%$) för kvinnor och hos patienter med ett diastoliskt baslinjebloodtryck som var lägre än 80 mm Hg.

Sekundära slutpunkter

GFR (glomerulär filtrationshastighet): Ungefär 10 % av GFR-mätningarna uteslöts från analysen, eftersom värdena låg under 30 ml/min/1,73m², vilket inte ansågs hänga samman med övriga bedömningar av njurfunktionen och tillskrevs problem med insamlingen av blodprover. Efter 24 månader ökade GFR från baslinjen på motsvarande sätt för lisinoprilgruppen (4,7 ml/min/1,73m²) och placebogruppen (4,6 ml/min/1,73m²).

Sittande blodtryck: Behandlingsskillnaderna i genomsnittlig sänkning av både systoliskt och diastoliskt blodtryck var signifikanta (8,2 respektive 6,7 i lisinoprilgruppen jämfört med 4,5 ($p<0,0004$) respektive 4,7 ($p<0,006$) mm Hg i placebogrupperna). Denna skillnad kan också ha orsakats av att blodtrycksbehandlingen var inriktad på att sänka det diastoliska blodtrycket till under 75 mm Hg genom en dubblering av dosen lisinopril eller placebo, medan nifedipin tilläts endast då det systoliska blodtrycket var högre än 160 eller det diastoliska högre än 95 mm Hg i båda grupperna.

Retinopati

Fotografier av näthinnan med två 45°-fält för varje öga togs vid baslinjen och efter 24 månader av vana fotografer. Diabilder av fotografierna bedömdes av en expert vid centret för näthinnebedömning som inte kände till behandlingstilldelningen.

Patienterna indelades i nivåerna 1 till 6 med avseende på retinopati efter det mest påverkade ögat:

- nivå 0 – ingen retinopati
- nivå 1 - minimal icke-proliferativ retinopati
- nivå 2 - moderat icke-proliferativ retinopati
- nivå 3 – svår icke-proliferativ retinopati
- nivå 4 – fotokoagulerad retinopati
- nivå 5 - proliferativ retinopati

Huvudparametern för resultatet var retinopatins progression med minst en nivå. De patienter för vilka ingen progression var möjlig (nivåerna 4 och 5) uteslöts från analyserna.

Progression med minst två nivåer undersöktes också, och patienter med nivå 3, 4 eller 5 vid baslinjen uteslöts i detta fall.

Incidensen för ny retinopati undersöktes hos de patienter som inte uppvisade någon retinopati vid baslinjen. Progressionen till proliferativ retinopati eller fotokoagulering (nivå 4 eller 5) undersöktes hos dem som inte hade någon retinopati eller som hade icke-proliferativ retinopati vid baslinjen.

Oddsquoterna beräknades och justering för centrum togs med i protokollet. Justeringarna gjordes med logistisk regression.

Prevalensen för retinopati vid baslinjen var 59 % (103/175) i lisinoprilgruppen och 65 % (117/179) i placebogruppen (p=0,2).

Signifikanta behandlingsskillnader förelåg till fördel för lisinopril med avseende på progression och regression (tabell 3). Efter justering för centrum och/eller glykemisk kontroll var den enda återstående statistiska signifikansen dock skillnaden i progression till nivå 4 eller 5.

Tabell 3 Progression eller regression av retinopati vid 24 månader

	Lisinopril (%)	Placebo (%)	Oddsquot (95 % konfidensintervall)	p-värde
Progression med minst 1 nivå	21/159 (13)	39/166 (23)	0,50 (0,28; 0,89)	0,02 ¹
Progression med minst 2 nivåer	3/157 (2)	11/166 (7)	0,27 (0,07; 1,00)	0,05 ²
Progression till nivå 4 eller 5	2/159 (1)	11/166 (7)	0,18 (0,04; 0,82)	0,03
Incidens av ny retinopati	13/72 (18)	15/62 (24)	0,69 (0,30; 1,59)	0,4
Regression med minst 1 nivå	33/103 (32)	28/117 (24)	1,48 (0,82; 2,68)	0,2

Efter justering för centrum och centrum plus glykemisk kontroll blev oddskvoten 0,5 (0,28; 0,92; p=0,03)) respektive 0,55 (p=0,06).

1. Justering för HbA_{1C} vid baslinjen ledde till en förändring av oddskvoten till 0,30 (p=0,07).

Det systoliska blodtrycket var 3 mm Hg lägre i lisinoprilgruppen än i placebogruppen under studien. Efter justering för denna skillnad i systoliskt blodtryck ändrades oddskvoten för progressionen till nivå 4 eller 5 till 0,57 och var inte längre signifikant (p=0,09).

Sammanfattningsvis var studie 306 (EUCLID) mindre väl lämpad för att ge dokumentation som kunde stödja anspråket när det gäller begynnande nefropati. Endast en minoritet av de ingående patienterna tillhörde den föreslagna målpopulationen av normotensiva IDDM-patienter med mikroalbuminuri, och i denna grupp kunde ingen statistiskt signifikant effekt av lisinopril jämfört med placebo påvisas vid fördefinierade analyser.

Signifikanta gynnsamma effekter av lisinopril på retinopati hos IDDM-patienter, utöver effekterna blodtryckssänkning och glykemisk kontroll, kunde inte visas.

Begynnande nefropati hos hypertensiva NIDDM-patienter (studie 298)

Studie 298 (BRILLIANT) var en randomiserad parallellgruppsstudie av effekten av lisinopril (n=168) jämfört med nifedipin (n=167) på kontrollen av albuminutsöndring i urinen och blodtryck vid 59 europeiska centrum. För att delta i studien skulle patienterna vara 18-75 år gamla män eller postmenopausala/icke-fertila kvinnor i åldern 40-75 med typ 2-diabetes minst 3 månader från diagnos som var kliniskt stabila på orala hypoglykemika och/eller kostråd och som hade begynnande nefropati (AER 20-300 µg/min), som verifierades före randomisering, vid någon tidpunkt inom en sexmånaders sällningsperiod innan inkörningen påbörjades, ett sittande diastoliskt blodtryck på 90-110 mm Hg under inkörningen och utsättning av blodtryckssänkande behandling minst 2-4 veckor innan inkörningen inleddes.

Lisinopril 10 mg en gång dagligen eller nifedipin SR 20 mg två gånger dagligen gavs oralt. Dosen skulle dubblas om det systoliska trycket var högre än 90 mm Hg vid något besök efter randomiseringen, och skulle bytas tillbaka när som helst därefter om undersökaren fann detta lämpligt. Ytterligare medicinering med frusemid kunde ges om det diastoliska trycket var högre än 90 mm Hg trots de högre behandlingsdoserna. Patienter med ett sittande diastoliskt tryck på minst 120 mm Hg vid någon tidpunkt under studien fick avbryta sitt deltagande.

De primära slutpunkterna för effekt var förändringen från baslinjen till 12 månader i albuminutsöndring i urinen (AER) och blodtryck. Sekundära slutpunkter var HbA_{1c}, kreatininclearance, lipider och hemostatiska faktorer.

Resultat med avseende på primär effekt

Lisinoprilbehandlade patienter visades ha en 20 µg/min större minskning i medianen för AER än nifedipin SR-behandlade patienter vid både 6 och 12 månader (tabell 4). Ingen skillnad kunde dock påvisas i kreatininclearance mellan behandlingsgrupperna (tabell 5).

Tabell 4 AER (µg/min) i behandlingsgrupperna

	Lisinopril	Nifedipin SR	Behandlingsskillnad (lisinopril-nifedipin)*
Baslinjen	n=156; Medel=91,4 Median=65,5; Intervall=20-297	n=158; Medel=86,6; Median=63,0; Intervall=20-289	
12 månader	n=123; Medel=73,6; Median=39,0; Intervall=2-510	n=123; Medel=100,0; Median=58,0; Intervall=9-1192	
Förändring från baslinjen till 6 månader	n=134; Median= -24,5	n=130; Median= -8,0	-20 (median); 95 % konfidensintervall: -30, -10 p=0,0002
Förändring från baslinjen till 12 månader	n=123; Median= -17,0	n=123; Median= -2,0	-20 (median); 95 % konfidensintervall: -32, -9 p=0,0006

* Behandlingsskillnaden var inte medianen för lisinopril – medianen för nifedipin.

Tabell 5 Kreatininclearance (medel och SD)

	Lisinopril	Nifedipin
Baslinjen	102; 46	99; 40
Vid 6 månader	105; 50	108; 46
Vid 12 månader	105; 54	105; 60

Analys av sittande blodtryck visade numeriska men inte statistiskt signifikanta skillnader i sänkningen av systoliskt och diastoliskt blodtryck mellan behandlingsgrupperna efter 12 månader (13 respektive 9,5 mm Hg i lisinoprilgruppen och 11 (p=0,27) respektive 10 mm Hg (p=0,49) i nifedipin SR-gruppen).

Den högsta tillåtna dosen användes för 48 % av de lisinoprilbehandlade patienterna (20 mg en gång dagligen) och för 46 % av de nifedipin SR-behandlade patienterna (40 mg två gånger dagligen) (p=0,6). En större andel av patienterna som behandlades med lisinopril fick dock dessutom frusemid (27 %) jämfört med de patienter som behandlades med nifedipin SR (17 %, p=0,055).

HbA_{1c} ökade något i båda behandlingsgrupperna från baslinjen till 12 månader (7,5 till 7,8 i lisinoprilgruppen och 7,6 till 7,8 i nifedipin SR-gruppen, p=0,27).

Övriga data som stödde denna indikation kan sammanfattas enligt följande:

Normotensiva IDDM-patienter

Ett antal studier med olika ACEi har genomförts i denna population, och dessa visar reducerad albuminutsöndringshastighet och reducerad progression till makroalbuminuri. Enligt tillgängliga uppgifter förefaller inga ytterligare ACEi-studier pågå med fokus på retinopati.

Hypertensiva NIDDM-patienter

Expertrapporten hänvisar till micro-HOPE (ramipril) och RENAAL (losartan), som gav kliniska resultatdata. Hänsyn kunde även kunna tas till IDNT och IRMA-2 (irbesartan).

Det är vedertaget att ACEi är etablerad förstahandsbehandling för patienter med IDDM och alla grader av hypertension. Det kan vara svårt att definiera "normotension" i denna population. Allmänt reducerar ACEi mikroalbuminuri hos IDDM-patienter i en utsträckning som inte helt kan förklaras med blodtryckssänkningen. Dokumentationen från EUCLID anses emellertid för svag för att motivera en indikation som är specifik för Zestril: sammantaget var sänkningen av albuminutsöndringshastigheten vid jämförelse med placebo signifikant med mycket liten marginal efter justering för blodtryck, och ingen effekt kunde påvisas i målpopulationen med mikroalbuminuri vid baslinjen. Denna population var också otillräckligt representerad i studien. Effekterna på retinopati i den studerade populationen var inte övertygande efter justering för blodtryck och glykemisk kontroll och stöds inte ytterligare av externa data.

För hypertensiva NIDDM-patienter med (begynnande) nefropati finns starkt externt stöd för nyttan av modulering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). BRILLIANT-studien var bristfällig genom sin korta varaktighet och genom att den inte kunde visa någon effekt på GFR.

Efter en bedömning av den dokumentation som tillhandahållits av innehavaren av godkännandet för försäljning och en utvärdering av nuvarande klinisk praxis i hela EU när det gäller användningen av Zestril ansågs följande vara den mest lämpliga harmoniserade texten för avsnitt 4.1 i indikationstexten:

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertension

Behandling av hypertension.

Hjärtsvikt

Behandling av symptomatisk hjärtsvikt.

Akut hjärtinfarkt

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

Njurkomplikationer av diabetes mellitus

Behandling av njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2-diabetes mellitus och begynnande nefropati (se avsnitt 5.1).

Avsnitt 4.2. Dosering och administreringssätt

Innehavaren av godkännandet för försäljning ombads lämna vetenskapligt stöd för skillnaden i uppgifter mellan medlemsstaterna och motivera en föreslagen gemensam formulering, särskilt med avseende på det terapeutiska dosintervallet för dygnsdosen.

Efter en bedömning av den dokumentation som tillhandahållits av innehavaren av godkännandet för försäljning och en utvärdering av nuvarande klinisk praxis i hela EU när det gäller användningen av Zestril ansågs följande vara den mest lämpliga harmoniserade texten för avsnitt 4.2 i doseringstexten:

4.2 Dosering och administrationssätt

Zestril skall administreras oralt i en enda daglig dos. Liksom alla andra läkemedel som tas en gång dagligen skall Zestril tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Absorptionen av Zestril-tabletter påverkas inte av födointag.

Dosen skall individanpassas efter patientprofilen och blodtryckssvaret (se avsnitt 4.4)

Hypertension

Zestril kan användas som enda behandling eller i kombination med andra klasser av antihypertensiva läkemedel.

Startdos

För patienter med hypertension är den normala rekommenderade startdosen 10 mg. Patienter med ett kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system (särskilt renovaskulär hypertension, salt- och/eller volymbrist, hjärtdekompenisering eller svår hypertension) kan uppleva ett alltför kraftigt blodtrycksfall efter den första dosen. En startdos på 2,5-5 mg rekommenderas för sådana patienter, och den första behandlingen bör ske under medicinskt överinseende. En lägre startdos krävs vid nedsatt njurfunktion (se tabell 1 nedan).

Underhållsdos

Den normala effektiva underhållsdosen är 20 mg administrerat som en enda daglig dos. Om den önskade terapeutiska effekten inte uppnås inom en period på 2 till 4 veckor vid en viss dosnivå kan dosen normalt höjas ytterligare. Den maximala dos som har använts vid kontrollerade, långsiktiga kliniska studier är 80 mg/dag.

Patienter som behandlas med diuretika

Symptomatisk hypotension kan uppkomma efter det att en behandling med Zestril påbörjats. Detta är mer sannolikt hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika. Försiktighet rekommenderas därför, eftersom dessa patienter kan lida av volym- och/eller saltbrist. Om möjligt skall behandlingen med diuretika avbrytas 2 till 3 dagar innan behandling med Zestril inleds. Hos hypertensiva patienter hos vilka diuretika inte kan sättas ut skall behandlingen med Zestril påbörjas med dosen 5 mg. Njurfunktion och serumkalium skall övervakas. Den efterföljande doseringen av Zestril skall justeras efter blodtryckssvaret. Vid behov kan behandling med diuretika återupptas (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).

Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

Doseringen hos patienter med nedsatt njurfunktion skall baseras på kreatininclearance enligt tabell 1 nedan.

Tabell 1 Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Startdos (mg/dag)
Mindre än 10 ml/min (inbegripet patienter i dialys)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

*Dosering och administreringsfrekvens skall justeras efter blodtryckssvaret.

Doseringen kan titreras uppåt tills blodtrycket är under kontroll eller till maximalt 40 mg per dag.

Hjärtsvikt

Hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt skall Zestril användas som adjuvant behandling till diuretika och, i tillämpliga fall, till digitalis eller betablockerare. Zestril-behandling kan påbörjas vid en startdos på 2,5 mg en gång dagligen, med administrering under medicinskt överinseende för fastställande av den initiala effekten på blodtrycket. Zestril-dosen skall ökas:

- I steg om högst 10 mg.
- Med intervall på minst 2 veckor.
- Till den högsta dos som tolereras av patienten upp till den maximala dosen på 35 mg en gång dagligen.

Dosjusteringen skall bygga på den enskilda patientens kliniska svar.

Patienter som löper hög risk att drabbas av symptomatisk hypotension, till exempel patienter med saltbrist med eller utan hyponatremi, patienter med hypovolemi eller patienter som har fått kraftig diuretisk behandling skall om möjligt återställas från dessa tillstånd innan de påbörjar behandling med Zestril. Njurfunktion och serumkalium skall övervakas (se avsnitt 4.4).

Akut hjärtinfarkt

Patienter skall allt efter vad som är lämpligt få rekommenderade standardbehandlingar såsom trombolytika, aspirin och betablockerare. Glyceryltrinitrat intravenöst eller transdermalt kan användas tillsammans med Zestril.

Startdos (första tre dagarna efter infarkten)

Behandling med Zestril kan påbörjas inom 24 timmar efter det att symptomen har satt in. Behandling skall inte påbörjas om det systoliska blodtrycket är lägre än 100 mm Hg. Den första dosen Zestril är 5 mg som ges oralt, följt av 5 mg efter 24 timmar, 10 mg efter 48 timmar och sedan 10 mg en gång dagligen. Patienter med lågt systoliskt blodtryck (120 mm Hg eller lägre) då behandling påbörjas eller under de tre första dagarna efter infarkten skall ges en lägre dos – 2,5 mg oralt (se avsnitt 4.4).

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) skall den initiala Zestril-doseringen justeras efter patientens kreatininclearance (se tabell 1).

Underhållsdos

Underhållsdosen är 10 mg en gång dagligen. Om hypotension uppträder (systoliskt blodtryck lägre än eller lika med 100 mm Hg) kan en daglig underhållsdos på 5 mg ges med tillfälliga minskningar till 2,5 mg vid behov. Om långvarig hypotension uppträder (systoliskt blodtryck lägre än 90 mm Hg under mer än en timme) skall Zestril sättas ut.

Behandlingen skall pågå i sex veckor, varefter en ny bedömning av patienten skall göras. Patienter som utvecklar symptom på hjärtsvikt skall fortsätta ta Zestril (se avsnitt 4.2).

Njurkomplikationer av diabetes mellitus

Hos hypertensiva patienter med typ 2-diabetes mellitus och begynnande nefropati är dosen 10 mg Zestril en gång dagligen och kan höjas till 20 mg en gång dagligen vid behov för att uppnå ett sittande diastoliskt blodtryck som är lägre än 90 mm Hg.

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) skall den initiala Zestril-doseringen justeras efter patientens kreatininclearance (se tabell 1).

Pediatrisk användning

Effekt och säkerhet hos barn är inte helt fastställda. Därför rekommenderas inte användning på barn.

Användning på äldre

Kliniska studier har inte visat någon åldersrelaterad förändring av läkemedlets effekt eller säkerhetsprofil. Då hög ålder är kopplad till nedsatt njurfunktion skall dock riktlinjerna enligt tabell 1 användas för att välja startdos för Zestril. Därefter skall doseringen justeras efter blodtryckssvaret.

Användning på njurtransplantationspatienter

Erfarenheter saknas från administrering av Zestril till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Behandling med Zestril rekommenderas därför inte.

Säkerhetsfrågor

Avsnitt 4.3 Kontraindikationer

Innehavaren av godkännandet för försäljning ombads föreslå och vetenskapligt motivera ett gemensamt EU-övergripande tillvägagångssätt, eftersom kontraindikationstexten ansågs skilja sig i hög grad mellan medlemsstaterna, särskilt med avseende på:

- Bilateral renal artärstenos eller unilateral renal artärstenos hos patienter med en njure.

- Efter njurtransplantation.
- Systoliskt blodtryck ≤ 100 mm Hg innan behandling med lisinopril påbörjas.
- Hemodynamiskt relevant stenosis av aorta eller hjärtklaff eller hypertrofisk kardiomyopati.
- Graviditet och amning.
- Samtidig användning av lisinopril och höglödesmembran av poly-(akrylonitril, natrium-2-metyllallyl-sulfonat) (t.ex. AN 69) vid akutdialys.
- Kardiogen chock.
- Starkt nedsatt njurfunktion.
- Dialys.
- Hemodynamiskt instabila patienter efter akut hjärtinfarkt.

Efter en bedömning av den dokumentation som tillhandahållits av innehavaren av godkännandet för försäljning och en utvärdering av nuvarande klinisk praxis i hela EU när det gäller användningen av Zestril ansågs följande vara det mest lämpliga harmoniserade avsnitt 4.3 Kontraindikationer. Texten i den harmoniserade produktresumén skiljer sig inte så mycket från nuvarande godkända produktresuméer att klinisk praxis kommer att förändras i väsentlig grad:

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot Zestril, mot något av hjälpämnen eller mot någon annan hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE-hämmare).
- Sjukdomshistoria med angioödem associerat till tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Arvligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra eller tredje trimestern under graviditet (se avsnitt 4.6).

Avsnitt 4.4. Varningar och försiktighetsmått

Efter en bedömning av den dokumentation som tillhandahållits av innehavaren av godkännandet för försäljning och en utvärdering av nuvarande klinisk praxis i hela EU när det gäller användningen av Zestril godkändes det som ansågs vara mest lämpliga harmoniseringen av avsnitt 4.4 Varningar och försiktighetsmått (se bilaga III). Texten i den harmoniserade produktresumén skiljer sig inte så mycket från nuvarande godkända produktresuméer att klinisk praxis kommer att förändras i väsentlig grad.

Alla övriga avsnitt i produktresumén harmoniserades som en följd av hänskjutningsförfarandet (med undantag enligt nedan, Administrativa frågor).

Administrativa frågor

Övriga avsnitt av produktresumén som inte harmoniserades och som måste införas nationellt av medlemsstaterna vid implementering av den harmoniserade produktresumén är följande: innehavaren av godkännandet för försäljning, godkännandenummer, datum för första godkännandet/förnyelse av godkännandet, datum för översyn av texten.

Nytta/riskbedömning

Med utgångspunkt i den dokumentation som har lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén ansåg CPMP att nytta/risikförhållandet för Zestril är gynnsamt vid användning i samband med behandling av behandlingsresistenta schizofrena patienter och psykotiska tillstånd som kan uppträda vid Parkinsons sjukdom i sådana fall där standardbehandlingen har misslyckats.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN ELLER PRODUKTRESUMÉERNA

CPMP förordar en ändring av godkännandet för försäljning för vilket produktresumén anges i bilaga III till yttrandet av följande skäl:

- Hänskjutningen gällde en harmonisering av produktresuméerna.

- Den produktresumé som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning har bedömts på grundval av den dokumentation som har lämnats in och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.

De skiljaktigheter som identifierades vid hänskjutningsförfarandets inledning har lösts.

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ

Anmärkning. Denna produktresumé var bilagd till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 30 för lisinopril och pseudoefedrin innehållande läkemedel. Texten var giltig vid detta tillfälle.

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

[För nationell implementering]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zestril 2,5 mg: Varje tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 2,5 mg vattenfri lisinopril
Zestril 5 mg: Varje tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 5 mg vattenfri lisinopril
Zestril 10 mg: Varje tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 10 mg vattenfri lisinopril
Zestril 20 mg: Varje tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 20 mg vattenfri lisinopril
Zestril 30 mg: Varje tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 30 mg vattenfri lisinopril
Zestril 40 mg: Varje tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 30 mg vattenfri lisinopril

Beträffande hjälpämnen, se 6.1.

[För nationell implementering]

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Zestril 2,5 mg är vit, rund och bikonvex, med en diameter på 6 mm.
Zestril 5 mg är rosa, rund och bikonvex, med en diameter på 6 mm.
Zestril 10 mg är rosa, rund och bikonvex, med en diameter på 8 mm.
Zestril 20 mg är rosa, rund och bikonvex, med en diameter på 8 mm.
Zestril 30 mg är rosa, rund och bikonvex, med en diameter på 9 mm.
Zestril 40 mg är gul, rund och bikonvex, med en diameter på 9 mm.

Varje tablett är märkt på ena sidan med en siffra som anger tablettens styrka.

[För nationell implementering]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Behandling av hypertoni.

Hjärtsvikt

Behandling av symtomatisk hjärtsvikt.

Akut hjärtinfarkt

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

Njurkomplikationer av diabetes mellitus

Behandling av njursjukdom hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes och begynnande nefropati (se 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

Hypertoni

Zestril kan användas som monoterapi eller i kombination med andra typer av blodtryckssänkande läkemedel.

Begynnelsesdos

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

Underhållsdos

Vanlig effektiv underhållsdos är 20 mg en gång dagligen. Om eftersträvad terapeutisk effekt inte uppnås inom 2-4 veckor med en viss dos, kan dosen vanligtvis höjas ytterligare. Högsta dos i kontrollerade kliniska långtidsstudier har varit 80 mg.

Diuretikabehandlade patienter

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

Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

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

Tabell 1 Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Begynnelsesdos (mg/dag)
< 10 ml/min (inklusive dialyspatienter)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5 – 5 mg
31 – 80 ml/min	5-10 mg

* Dosen och/eller dosintervallet bör avpassas efter blodtryckssvaret.

Dosen kan titreras uppåt tills kontroll av blodtrycket uppnås eller till en dygnsdos på maximalt 40 mg.

Hjärtsvikt

Vid behandling av symtomatisk hjärtsvikt ges Zestril tillsammans med diuretika och, om så är lämpligt, tillsammans med digitalis eller beta-blockerare.

Zestril kan sättas in med en begynnelsesdos på 2,5 mg en gång dagligen. Insättning bör ske under medicinsk tillsyn för att kontrollera den initiala effekten på blodtrycket. Zestrildosen ökas stegvis:

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

Dosjusteringar ska baseras på den enskilde patientens kliniska svar.

Patienter med hög risk för symptomatisk hypotoni, t.ex. patienter med saltbrist med eller utan hyponatremi, patienter med hypovolemi eller patienter som har behandlats med höga doser diuretika, bör om möjligt få dessa tillstånd korrigerade innan Zestril sätts in. Njurfunktion och serumkalium bör kontrolleras (se 4.4).

Akut hjärtinfarkt

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

Begynnelsedos (första 3 dagarna efter infarkt)

Behandling med Zestril kan påbörjas inom 24 timmar efter symptomdebut. Behandling bör inte påbörjas vid ett systoliskt blodtryck lägre än 100 mmHg. Begynnelsedosen Zestril är 5 mg oralt, följt av ytterligare 5 mg efter 24 timmar, 10 mg efter 48 timmar och därefter 10 mg en gång dagligen. Patienter som har ett lågt systoliskt blodtryck (120 mmHg eller lägre) när behandling påbörjas eller under de tre första dagarna efter infarkt, ska ges en lägre dos på 2,5 mg (se 4.4).

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) bör den initiala doseringen av Zestril justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se tabell 1).

Underhållsdos

Underhållsdosen är 10 mg en gång dagligen. Om hypotoni uppträder (systoliskt blodtryck på 100 mmHg eller lägre) kan en daglig underhållsdos på 5 mg ges, med tillfällig reduktion till 2,5 mg dagligen vid behov. Om bestående hypotoni uppträder (systoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg i mer än 1 timme) ska Zestril sättas ut.

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

Njurkomplikationer av diabetes mellitus

Till hypertonipatienter med diabetes mellitus typ 2 och begynnande nefropati är dosen 10 mg Zestril en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 20 mg en gång dagligen för att uppnå ett sittande diastoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg.

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) ska den initiala doseringen av Zestril justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se tabell 1).

Användning hos barn

Effekt och säkerhet hos barn har ej helt fastställts. Behandling av barn rekommenderas därför ej.

Användning hos äldre

Kliniska studier har inte visat någon åldersrelaterad skillnad i effekt- eller säkerhetsprofilen för läkemedlet. När hög ålder innebär försämrad njurfunktion ska dock riktlinjerna i Tabell 1 användas för att bestämma begynnelsedosen av Zestril. Därefter justeras dosen utifrån blodtryckssvaret.

Användning hos patienter som genomgått njurtransplantation

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot lisinopril, övriga innehållsämnen eller någon annan ACE-hämmare.
- Angioödem i anamnesen, förknippad med tidigare behandling med ACE-hämmare.

- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra eller tredje trimestern av graviditet (se 4.6).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Symptomatisk hypotoni

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

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

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

Hypotoni vid akut hjärtinfarkt

Behandling med Zestril får inte inledas till patienter med akut hjärtinfarkt, vilka löper risk för ytterligare allvarlig hemodynamisk försämring efter behandling med vasodilaterare. Det gäller patienter med ett systoliskt blodtryck på 100 mmHg eller lägre och patienter som drabbats av kardiogen chock. Under de 3 första dygnet efter infarkten bör dosen reduceras, om det systoliska blodtrycket är 120 mmHg eller lägre. Underhållsdosen bör reduceras till 5 mg, eller tillfälligt till 2,5 mg, om det systoliska blodtrycket är 100 mmHg eller lägre. Om hypotonin består (systoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg i mer än 1 timme) bör Zestril sättas ut.

Aorta- och mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati

I likhet med andra ACE-hämmare bör Zestril ges med försiktighet till patienter med mitralisklaffstenos och obstruktion av utflödet från den vänstra ventrikeln, såsom aortastenosen eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bör den initiala doseringen av Zestril justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se tabell 1 i avsnitt 4.2), och därefter utifrån patientens svar på behandlingen. Rutinkontroll av kalium och kreatinin utgör del av normal medicinsk praxis för dessa patienter.

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

Förhöjda värden av blodurea och serumkreatinin, vanligen reversibla vid utsättande av behandlingen, har observerats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare och som har bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos vid en kvarvarande njure. Detta är särskilt troligt hos patienter med njurinsufficiens. Vid samtidig renovaskulär hypertoni finns det en ökad risk för kraftig hypotoni och njurinsufficiens. För dessa patienter bör behandlingen inledas med låga doser och försiktig dositering

under noggrann medicinsk kontroll. Då behandling med diuretika kan vara en bidragande faktor till ovanstående skall dessa utsättas och njurfunktionen kontrolleras de första behandlingsveckorna med Zestril.

Vissa hypertonipatienter utan tidigare märkbar njursjukdom har fått förhöjda koncentrationer av blodurea och serumkreatinin, speciellt när Zestril har getts i kombination med diuretika. Koncentrationshöjningarna är vanligtvis måttliga och övergående och uppträder mer troligt hos patienter med redan förekommande nedsatt njurfunktion. Dosreduktion och/eller utsättning av diuretikum och/eller Zestril kan vara nödvändigt.

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

Överkänslighet /Angioödem

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

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

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

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

Anafylaktoida reaktioner vid hemodialys

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

Anafylaktoida reaktioner vid LDL-aferes

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

Hyposensibilisering

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

Leversvikt

I mycket sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som startar med kolestatisk ikterus eller hepatit och utvecklas till fulminant nekros och (i vissa fall) dödsfall. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får Zestril och som utvecklar ikterus eller får kraftigt

förhöjda leverenzymhalter ska avbryta behandlingen med Zestril och erhålla lämplig medicinsk uppföljning.

Neutropeni/Agranulocytos

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

Ras

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

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

Hosta

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

Kirurgi/anestesi

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

Hyperkalemi

Ökningar i serumkalium har observerats hos några patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive Zestril. Risk för att utveckla hyperkalemi föreligger hos patienter med njurinsufficiens eller diabetes mellitus, hos patienter som samtidigt använder kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningsmedel innehållande kalium eller patienter som använder läkemedel som förknippas med förhöjt serumkalium (t.ex. heparin). Om samtidig behandling med ovan nämnda läkemedel bedöms vara lämpligt rekommenderas regelbunden kontroll av serumkalium (se 4.5).

Patienter med diabetes

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

Litium

Kombination av litium och Zestril rekommenderas i allmänhet inte (se 4.5).

Graviditet och amning

Lisinopril bör inte användas under graviditetens första trimester. Zestril är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se 4.3). När graviditet konstateras ska lisinoprilbehandlingen sättas ut så snart som möjligt (se 4.6).

Användning av lisinopril rekommenderas inte under amning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diuretika

Då ett diuretikum läggs till behandlingen med Zestril, är den antihypertensiva effekten vanligtvis additiv.

Patienter som redan står på diuretika kan ibland uppleva ett överdrivet blodtrycksfall då Zestril läggs till, särskilt i de fall där diuretikabehandlingen nyligen inletts. Risken för symtomatisk hypotoni kan minimeras genom att göra uppehåll i diuretikabehandlingen innan behandling med Zestril påbörjas (se 4.4 och 4.2).

Kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika och kaliuminnehållande saltsubstitut

I kliniska prövningar förblev serumkaliumnivån vanligtvis inom normala gränser, men hyperkalemi förekom hos några patienter. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar njurinsufficiens, diabetes mellitus, samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren och amilorid), kaliumtillskott och kaliuminnehållande saltersättningsmedel. Användning av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika och kaliuminnehållande saltersättningsmedel kan leda till signifikant ökning av serumkalium, framförallt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Om Zestril ges i kombination med kaliumutsöndrande diuretika kan diuretikainducerad hypokalemi förbättras.

Litium

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

Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag

Kronisk administrering av NSAID kan reducera den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare. NSAID och ACE-hämmare utövar en additiv effekt på ökningen av serumkalium, som kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Denna effekt är vanligtvis reversibel. I sällsynta fall kan akut njursvikt uppträda, framförallt hos patienter med nedsatt njurfunktion såsom äldre och dehydrerade patienter.

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Samtidig användning av dessa läkemedel kan öka den blodtryckssänkande effekten av Zestril. Samtidig användning med nitroglycerin och andra nitrater eller andra vasodilaterare kan ytterligare sänka blodtrycket.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

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

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier har indikerat att samtidig administrering av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin och orala antidiabetika) kan orsaka förstärkt blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Denna effekt verkar troligast uppträda under de första veckorna av samtidig användning och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Acetylsalicylsyra, trombolytika, betablockerare, nitrater

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Zestril ska inte användas under graviditetens första trimester. När graviditet planeras eller är konstaterad ska byte till alternativ behandling ske så snart som möjligt. Kontrollerade studier med ACE-hämmare har inte utförts i människa, men ett begränsat antal fall med toxisk exponering under första trimestern verkar inte ha uppvisat missbildningar i linje med den humana fostertoxicitet som beskrivs nedan.

Zestril är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se 4.3).

Det är känt att längre tids exponering för ACE-hämmare under andra och tredje trimestern inducerar human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi (se även 5.3))

Om exponering för lisinopril förekommit efter graviditetens första trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar använt Zestril ska observeras noggrant med avseende på hypotoni, oliguri och hyperkalemi. Lisinopril, som passerar placentabariären, har med viss klinisk nytta avlägsnats från den neonatala cirkulationen genom peritonealdialys och kan teoretiskt avlägsnas genom utbytestransfusion.

Amning

Det är inte känt huruvida lisinopril utsöndras i modersmjölk. Lisinopril utsöndras i mjölken hos diande råttor. Användning av Zestril rekommenderas inte till kvinnor som ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid bilkörning och hantering av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel och trötthet ibland kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med Zestril och andra ACE-hämmare i följande frekvenser: Mycket vanliga ($\geq 10\%$), vanliga ($\geq 1\%$, $< 10\%$), mindre vanliga ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), sällsynta ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), mycket sällsynta ($< 0,01\%$) inklusive enstaka rapporter.

Blodet och lymfsystemet:

sällsynta:	minskat hemoglobinvärde, minskad hematokrit.
mycket sällsynta:	benmärgsdepression, anemi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos (se 4.4), hemolytisk anemi, lymfadenopati, autoimmun sjukdom.

Metabolism och nutrition:

mycket sällsynta:	hypoglykemi.
-------------------	--------------

Centrala och perifera nervsystemet/Psykiska störningar:

vanliga:	yrsel, huvudvärk.
mindre vanliga:	humörsvängningar, parestesier, svindel, smakstörningar, sömnstörningar.
sällsynta:	förvirring.

Hjärtat/Blodkärlet:

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

vanliga: hosta.

mindre vanliga: rinit.

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

Mag-tarmkanalen:

vanliga: diarré, kräkningar.

mindre vanliga: illamående, buksmärtor och matsmältningsproblem.

sällsynta: muntorrhet.

mycket sällsynta: pankreatit, intestinalt angioödem, hepatocellulär eller kolestatisk hepatit, ikterus, leversvikt.

Hud och subkutan vävnad:

mindre vanliga: utslag, klåda.

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

mycket sällsynta: diafores, pemfigus, toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnson syndrom, erytema multiforme.

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

Njur- och urinvägar:

vanliga: nedsatt njurfunktion.

sällsynta: uremi, akut njursvikt.

mycket sällsynta: oliguri/anuri.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

mindre vanliga: impotens.

sällsynta: gynekomasti.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

mindre vanliga: trötthet, asteni.

Undersökningar:

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

sällsynta: förhöjt serumbilirubin, hyponatremi.

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, ATC-Kod: C09AA03

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

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

Effekten av Zestril på mortalitet och morbiditet vid hjärtsvikt har studerats genom att jämföra en hög dos (32,5 eller 35 mg en gång dagligen) med en låg dos (2,5 eller 5 mg en gång dagligen). I en studie med 3164 patienter, med en median-uppföljningsperiod på 46 månader för överlevande patienter, medförde Zestril i hög dos en 12%-ig riskreduktion på en kombinerad endpoint av mortalitet oavsett orsak och sjukhusinläggning oavsett orsak ($p=0,002$) och en 8%-ig riskreduktion på mortalitet oavsett orsak och kardiovaskulär sjukhusvistelse ($p=0,036$) jämfört med en låg dos. Riskreduktion för mortalitet oavsett orsak (8%; $p=0,128$) och kardiovaskulär mortalitet (10%; $p=0,073$) observerades. I en post-hoc-analys var antalet sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt reducerad med 24% ($p=0,002$) för patienter behandlade med högdos Zestril jämfört med lågdos. Symtomatisk förbättring var jämförbar hos patienter som behandlades med hög dos och låg dos Zestril.

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

Zestril gav en statistiskt signifikant riskreduktion för mortalitet på 11 % jämfört med kontrollgruppen ($2p=0,03$) i GSSI-3-studien, där man använde en 2x2 faktordesign för att jämföra effekterna av Zestril och nitroglycerin givet enbart eller i kombination i 6 veckor jämfört med kontrollgruppen på 19394 patienter som fick behandlingen inom 24 timmar efter en akut hjärtinfarkt. Riskreduktionen med nitroglycerin var inte signifikant, men kombinationen med Zestril och nitroglycerin gav en signifikant riskreduktion på mortaliteten på 17% jämfört med kontrollgruppen ($2p=0,02$). I subgruppen med äldre patienter (>70 år) och kvinnor, tidigare definierade som patienter med hög risk för mortalitet, observerades signifikanta fördelar på en kombinerad endpoint av mortalitet och hjärtfunktion. Den kombinerade endpointen för alla patienter, inklusive högriskgruppen, vid 6 månader visade också en signifikant fördel för de patienter som behandlats med Zestril eller Zestril plus nitroglycerin i 6 veckor, vilket indikerar att Zestril har en preventiv effekt. Som förväntat vid all vasodilaterande behandling, medförde Zestril-behandlingen ökad incidens av hypotoni och försämrad njurfunktion. Detta resulterade dock inte i en proportionell ökning i mortalitet.

I en dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie jämfördes Zestril med en kalciumantagonist hos 335 patienter med typ 2-diabetes, hypertoni och begynnande nefropati, kännetecknad av mikroalbuminuri. Patienterna fick 10 mg till 20 mg Zestril en gång dagligen i 12 månader, vilket ledde till att systoliskt/diastoliskt blodtryck reducerades med 13/10 mmHg och albuminexkretionshastigheten i urin med 40 %. Patienter behandlade med Zestril visade en signifikant större reduktion i albuminexkretionshastigheten i urin jämfört med patienter behandlade med kalciumantagonisten. Kalciumantagonisten och Zestril gav dock en liknande minskning av blodtrycket. Detta visar att den

ACE-hämmande mekanismen hos Zestril, utöver sin blodtryckssänkande effekt, också minskar mikroalbuminuri genom en direkt mekanism på renal vävnad.

Lisinoprilbehandling påverkar inte blodsockerregleringen, vilket visas genom avsaknad av signifikant påverkan på nivån av glukosylerat hemoglobin (HbA_{1c}).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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

Absorption

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

Distribution

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

Eliminering

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Hjärtsvikt

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

Äldre

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. ACE-hämmare som klass har visat sig ge biverkningar på sen fosterutveckling, som resulterat i fosterdöd och medfödda missbildningar framför allt på skallen. Fostertoxicitet,

intrauterin tillväxtretardering och persisterande ductus arteriosus har också rapporterats. Dessa utvecklingsanomalier tros dels bero på en direkt effekt av ACE-hämmaren på fostrets renin-angiotensinsystem och dels på den ischemi som orsakas av hypotoni hos modern samt minskningar i foster-placenta-blodflödet och syre/näringstillförsel till fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Kalciumvätefosfat
Majsstärkelse
Pregelatiniserad majsstärkelse
Magnesiumstearat
Röd järnoxid (E172), förutom i Zestril 2,5 mg

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Tabletter 2,5 mg: 2 år
Övriga styrkor: 4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (aluminium/PVC):

- Tabletter 2,5 mg (14 st)
- Tabletter 5 mg (28 st, 98 st)
- Tabletter 10 mg (28 st, 98 st)
- Tabletter 20 mg (28 st, 98 st)
- Tabletter 30 mg (28 st, 98 st)

Endosförpackning (aluminium/PVC):

- Tabletter 5 mg (100 x 1)
- Tabletter 10 mg (100 x 1)
- Tabletter 20 mg (100 x 1)
- Tabletter 30 mg (100 x 1)

Tablettburk (HDPE)

- Tabletter 5 mg (100 st)
- Tabletter 10 mg (100 st)
- Tabletter 20 mg (100 st)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tabletter 2,5 mg: 11646
Tabletter 5 mg: 10870
Tabletter 10 mg: 10871
Tabletter 20 mg: 10872
Tabletter 30 mg: 15268

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Tabletter 2,5 mg: 1992-09-04/1997-09-04
Tabletter 5 mg: 1988-10-28/1993-10-28
Tabletter 10 mg: 1988-10-28/1993-10-28,
Tabletter 20 mg: 1988-10-28/1993-10-28
Tabletter 30 mg: 2000-06-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN