

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lisiliv 10 mg tabletter
Lisiliv 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lisiliv 10 mg tabletter

Varje tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 10 mg lisinopril.

Lisiliv 20 mg tabletter

Varje tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 20 mg lisinopril.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Lisiliv 10 mg tabletter

Vita, runda, bikonvexa tabletter med brytskåra på ena sidan, 8 mm i diameter. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Lisiliv 20 mg tabletter

Vita, runda, bikonvexa tabletter, 9 mm i diameter.

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 vid diabetes mellitus

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

4.2. Dosering och administreringsätt

Lisiliv administreras oralt med en daglig dos. Liksom alla läkemedel som tas en gång dagligen bör Lisiliv tas ungefär vid samma tid varje dag. Absorptionen av lisinopril påverkas inte av föda.

Dosen bör anpassas individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar (se avsnitt 4.4).

Tabletten med Lisiliv 10 mg kan delas i två lika stora doser.

För doser som inte kan åstadkommas med Lisiliv finns lisinopril-läkemedel med andra styrkor.

Hypertoni

Lisiliv kan användas som monoterapi eller i kombination med andra typer av blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Startdos

Rekommenderad startdos för patienter med hypertoni är 10 mg en gång dagligen. Patienter med ett starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (i synnerhet renovaskulär hypertoni, salt- och/eller vätskebrist, hjärtinkompensation eller svår hypertoni) kan få ett kraftigt blodtrycksfall efter den initiala dosen. En startdos på 2,5-5 mg rekommenderas för sådana patienter och behandlingen bör påbörjas under medicinsk övervakning. Vid nedsatt njurfunktion krävs lägre startdos (se tabell 1 nedan).

Underhållsdos

Den vanliga effektiva underhållsdosen är 20 mg administrerad som en daglig dos. Om önskad terapeutisk effekt inte uppnås under en period om 2 till 4 veckor med en viss dos, kan dosen i allmänhet ökas ytterligare. Maximal dos i kontrollerade kliniska långtidsstudier har varit 80 mg/dag.

Diuretikabehandlade patienter

Symptomatisk hypotoni kan förekomma efter att behandling med Lisiliv har påbörjats. Detta är mer sannolikt hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika. Försiktighet rekommenderas eftersom dessa patienter kan ha salt- och/eller vätskebrist. Om möjligt bör diuretikabehandlingen sättas ut 2 till 3 dagar innan behandlingen med Lisiliv påbörjas. Hos hypertensiva patienter vars diuretikabehandling inte kan avbrytas bör behandlingen med Lisiliv initieras med dosen 5 mg. Njurfunktion och serumkalium bör övervakas. Efterföljande dos av Lisiliv bör justeras i enlighet med blodtryckssvaret. Vid behov kan diuretikabehandlingen återupptas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion bör baseras på kreatininclearance enligt tabell 1 nedan.

Tabell 1 Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Startdos (mg/dag)
Mindre än 10 ml/min (inklusive dialyspatienter)	2,5*
10-30 ml/min	2,5-5
31-80 ml/min	5-10

* Dosering och/eller administreringsfrekvens bör justeras beroende på blodtryckssvaret.

Dosen kan titreras uppåt tills blodtrycket är under kontroll eller till högst 40 mg dagligen.

Användning hos hypertensiva pediatrika patienter i åldern 6-16 år

Rekommenderad initial dos är 2,5 mg en gång dagligen till patienter mellan 20 och < 50 kg och 5 mg en gång dagligen till patienter ≥ 50 kg. Dosen bör justeras individuellt till maximalt 20 mg dagligen till patienter som väger 20 till < 50 kg och 40 mg till patienter ≥ 50 kg. Doser över 0,61 mg/kg (eller över 40 mg) har inte studerats hos barn (se avsnitt 5.1).

Hos barn med nedsatt njurfunktion bör en lägre startdos eller ökat doseringsintervall övervägas.

Hjärtsvikt

Hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt bör lisinopril användas som tilläggsbehandling till diuretika och/eller digitalis eller betablockerare. Initial dos är 2,5 mg/dag på morgonen, som bör administreras under medicinsk övervakning för att kontrollera den initiala effekten på blodtrycket. Dosen av Lisiliv bör ökas:

- i steg om högst 10 mg
- med minst 2 veckors intervall
- till den högsta dosen som patienten tolererar upp till maximalt 35 mg en gång dagligen.

Dosjustering bör baseras på det kliniska svaret hos den enskilda patienten.

Patienter med hög risk för symtomatisk 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 före behandling med Lisiliv. Njurfunktion och serumkalium bör övervakas (se avsnitt 4.4).

Dosering vid akut hjärtinfarkt

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

Startdos (första 3 dagarna efter infarkt)

Behandling med Lisiliv kan påbörjas inom 24 timmar efter symtomdebut. Behandlingen bör inte inledas om det systoliska blodtrycket understiger 100 mmHg. Initial dos är 5 mg lisinopril följt av 5 mg efter 24 timmar, 10 mg efter 48 timmar och därefter 10 mg en gång dagligen. Patienter med lågt systoliskt blodtryck (120 mmHg eller lägre) när behandlingen påbörjas eller under de första tre dagarna efter infarkten ska behandlas med en lägre dos på 2,5 mg.

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

Underhållsdos

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

Behandlingen bör fortsätta i 6 veckor varefter patienten åter bör utvärderas. Patienter med symptom på hjärtsvikt bör fortsätta behandlingen (se avsnitt 4.2).

Njurkomplikationer vid diabetes mellitus

Till hypertensiva patienter med diabetes mellitus typ 2 och begynnande nefropati är initial dos 10 mg Lisiliv en gång dagligen. Dosen kan vid behov ökas till 20 mg en gång dagligen för att uppnå ett sittande diastoliskt blodtryck under 90 mmHg.

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

Pediatrik population

Det finns begränsad information om effekt och säkerhet hos barn över 6 år med hypertoni, men ingen erfarenhet från andra indikationer (se avsnitt 5.1). Lisinopril rekommenderas inte till barn för andra indikationer än hypertoni.

Lisinopril rekommenderas inte till barn under 6 år eller till barn med allvarlig nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 5.2).

Äldre

I kliniska studier sågs ingen åldersrelaterad förändring i läkemedlets effekt eller säkerhetsprofil. När hög ålder är förknippad med nedsatt njurfunktion bör riktlinjerna i tabell 1 dock användas för att bestämma startdosen av lisinopril. Därefter bör dosen justeras i enlighet med blodtryckssvaret.

Användning hos njurtransplanterade patienter

Det finns ingen erfarenhet av administrering av lisinopril till patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. Behandling med lisinopril rekommenderas därför inte.

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot lisinopril, andra ACE-hämmare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Anamnes med angioödem förknippad med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Samtidig användning av lisinopril och sakubitril/valsartan. Behandling med Lisiliv får inte initieras förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av lisinopril och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4. Varningar och försiktighet

Symtomatisk hypotoni

Symtomatisk hypotoni ses sällan hos patienter med okomplicerad hypertoni. För hypertensiva patienter som behandlas med lisinopril är det troligare att hypotoni uppträder om patienten har förlorat vätska på grund av exempelvis diuretikabehandling, saltfattig kost, dialys, diarré eller kräkningar eller om patienten har svår reninberoende hypertoni (se avsnitt 4.5 och avsnitt 4.8). Symtomatisk hypotoni har observerats hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan associerad njurinsufficiens. Detta inträffar främst hos patienter med svårare grad av hjärtsvikt, vilket avspeglas i användning av höga doser loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med ökad risk för symtomatisk hypotoni bör behandlingsstart och dosjustering övervakas noggrant. Liknande överväganden gäller patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, där ett alltför kraftigt blodtrycksfall kan leda till hjärtinfarkt eller en cerebrovaskulär händelse.

Om hypotoni uppträder ska patienten placeras i ryggläge och vid behov ges intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för ytterligare doser, som vanligtvis kan ges utan svårighet när blodtrycket har stigit efter att blodvolymen har ökat.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt, som har normalt eller lågt blodtryck, kan ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket inträffa vid behandling med lisinopril. Denna effekt är förväntad och utgör vanligen inget skäl att avbryta behandlingen. Om hypotonin blir symtomatisk kan det vara nödvändigt med en dosreduktion eller ett avbrott av lisinoprilbehandlingen.

Hypotoni vid akut hjärtinfarkt

Behandling med lisinopril får inte initieras hos patienter med akut hjärtinfarkt som riskerar ytterligare allvarlig hemodynamisk försämring efter behandling med ett kärlvidgande medel. Detta gäller patienter med systoliskt blodtryck på 100 mmHg eller lägre eller som befinner sig i kardiogen chock. Under de första tre dagarna efter infarkten bör dosen reduceras om det systoliska blodtrycket är 120 mmHg eller lägre. Underhållsdoser bör minskas till 5 mg eller temporärt till 2,5 mg om det systoliska blodtrycket är 100 mmHg eller lägre. Om hypotonin kvarstår (systoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg under mer än 1 timme) ska lisinoprilbehandlingen avbrytas.

Aorta- och mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati

I likhet med andra ACE-hämmare bör lisinopril ges med försiktighet till patienter med mitralisklaffstenos och obstruktion i utflödet från vänster kammare, såsom aortastenos eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $< 80 \text{ ml/min}$) bör den initiala dosen av lisinopril justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se tabell 1 i avsnitt 4.2) och därefter som en funktion av patientens behandlingssvar. Rutinmässig övervakning av kalium och kreatinin är en del av normal medicinsk praxis för dessa patienter.

Hos patienter med hjärtsvikt kan hypotonin som följer initieringen av behandling med ACE-hämmare leda till ytterligare nedsättning av njurfunktionen. Akut njursvikt, vanligen reversibel, har rapporterats i denna situation.

Hos vissa patienter med bilateral njurartärstenos eller med stenos i artären till en resterande njure och som behandlats med ACE-hämmare, har förhöjda värden av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa är dock vanligen reversibla vid utsättande av behandlingen. Detta är särskilt troligt hos patienter med njurinsufficiens. Om renovaskulär hypertoni också förekommer finns en ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens. För dessa patienter bör behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning med låga doser och försiktig dositering. Eftersom behandling med diuretika kan vara en bidragande faktor till ovanstående bör denna behandling avbrytas och njurfunktionen övervakas under de första veckorna av lisinoprilbehandlingen.

Vissa hypertensiva patienter utan tidigare känd renovaskulär sjukdom har utvecklat förhöjda värden av blodurea och serumkreatinin, vanligen måttliga och övergående, särskilt när lisinopril har getts i kombination med en diuretikabehandling. Det är mer troligt att detta uppträder hos patienter som redan har nedsatt njurfunktion. Dosreduktion och/eller utsättande av diuretikabehandlingen och/eller lisinopril kan krävas.

Vid akut hjärtinfarkt bör behandling med lisinopril inte påbörjas hos patienter med konstaterat nedsatt njurfunktion, definierad som serumkreatininkoncentration över 177 mikromol/l och/eller proteinuri överstigande 500 mg/24 timmar. Om nedsatt njurfunktion utvecklas under behandlingen med lisinopril (serumkreatininkoncentration över 265 mikromol/l eller en fördubbling av värdet före behandling) bör man överväga utsättning av lisinopril.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive lisinopril. Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall bör man omgående sätta ut lisinopril och inleda lämplig behandling och övervakning tills symtomen helt har försvunnit. Även i de fall då endast tungan har svullnat och patienten inte har andningsbesvär, kan det krävas långvarig observation eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider eventuellt inte är tillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall på grund av angioödem rapporterats i samband med larynx- eller tungödem. Patienter med svullnad i tunga, glottis eller larynx upplever sannolikt luftvägsobstruktion, särskilt de som genomgått luftvägsskirurgi. I sådana fall bör akutbehandling omedelbart ges. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av fria luftvägar. Patienten bör stå under noggrann medicinsk övervakning tills symtomen är fullständigt och varaktigt borta.

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

Patienter som tidigare har haft angioödem utan samband med ACE-hämmare kan löpa ökad risk för angioödem vid behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.3)

Samtidig användning av ACE-hämmare och sakubitil/valsartan är kontraindicerat på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitil/valsartan får inte initieras förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av lisinopril. Behandling med lisinopril får inte initieras förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av sakubitil/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägar eller tunga, med eller utan andningsbesvär) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iakttas vid insättning av racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus everolimus, temsirolimus) och vildagliptin hos patienter som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktoida reaktioner hos hemodialyspatienter

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter under dialys med high flux-membran (t.ex. AN 69) och med samtidig behandling med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda en annan typ av dialysmembran eller ett blodtryckssänkande medel av en annan läkemedelsklass.

Anafylaktoida reaktioner vid LDL-afäres

I sällsynta fall har patienter som behandlats med ACE-hämmare och samtidigt genomgått LDL-afäres med dextransulfat upplevt livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner kunde undvikas genom temporär utsättning av ACE-hämmaren före varje afäres.

Hyposensibilisering

Patienter som behandlats med ACE-hämmare samtidigt med hyposensibiliseringsbehandling (t.ex. getinggift) har upplevt ihållande anafylaktoida reaktioner. Hos samma patienter har dessa reaktioner uteblivit när ACE-hämmaren temporärt har satts ut, men återkommit när läkemedlet oavsiktligt har återinsatts.

Leversvikt

I mycket sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som inleds med kolestatisk ikterus och utvecklas till fulminant nekros, som någon gång även har lett till döden. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får lisinopril och utvecklar ikterus eller markant förhöjda leverenzymvärden ska avbryta behandlingen med lisinopril och ges lämplig medicinsk uppföljning.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer är neutropeni sällsynt. Neutropeni och agranulocytos är reversibla efter utsättning av ACE-hämmaren. Lisinopril bör användas med extrem försiktighet hos patienter med kollagen kärlsjukdom, immunsuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om patienten redan har nedsatt njurfunktion. Några av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, som i ett fåtal fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om lisinopril används till sådana patienter rekommenderas regelbunden kontroll av antalet vita blodkroppar, och patienterna bör instrueras att rapportera alla tecken på infektion.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det finns evidens för att samtidig användning av ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). En dubbel RAAS-blockad genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om dubbel blockadterapi anses absolut nödvändig, bör detta endast ske under specialistövervakning och underkastas frekvent och noggrann kontroll av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Etnisk härkomst

ACE-hämmare orsakar angioödem i högre utsträckning hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter. I likhet med andra ACE-hämmare kan lisinopril vara mindre effektivt för att sänka blodtrycket hos svarta patienter än hos icke-svarta, möjligen på grund av en högre förekomst av lågrenintillstånd hos hypertensiva patienter i den svarta populationen.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan är vanligen icke-produktiv, ihållande och försvinner efter avslutad behandling. Hosta orsakad av ACE-hämmare bör övervägas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller under anestesi med läkemedel som sänker blodtrycket kan lisinopril medföra en blockering av angiotensin II-bildningen och sekundärt en kompensatorisk reninfrisättning. Om hypotoni uppträder och anses bero på denna mekanism kan detta korrigeras genom ökning av blodvolymen.

Hyperkalemi

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är vanligtvis inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion, diabetes mellitus och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), andra läkemedel förknippade med förhöjt serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, även kallat trimetoprim/sulfametoxazol) och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet till patienter som får ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör övervakas (se avsnitt 4.5).

Patienter med diabetes

Hos diabetespatienter som behandlas med orala antidiabetika eller insulin ska den glykemiska kontrollen övervakas noga under den första månaden av behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Litium

Att kombinera litium och lisinopril rekommenderas vanligen inte (se avsnitt 4.5).

Graviditet

ACE-hämmare bör inte användas under graviditet. Såvida inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet i stället erhålla en alternativ blodtryckssänkande behandling med dokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandlingen med ACE-hämmare omgående avbrytas, och vid behov bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Blodtryckssänkande medel

När lisinopril kombineras med andra blodtryckssänkande medel (t.ex. nitroglycerin och andra nitrater eller andra kärlvidgande medel) kan den blodtryckssänkande effekten vara additiv.

Data från kliniska prövningar har visat att dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren är förknippad med en högre förekomst av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av ett enda läkemedel med effekt på RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerat eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och mTOR-hämmare (t.ex. temsirolimus, sirolimus, everolimus), NEP-hämmare (t.ex. racekadotril), vildagliptin eller vävnadsplasminogenaktivator kan öka risken för angioödem (se avsnitt 4.4).

Diuretika

När ett diuretikum läggs till behandlingen av en patient som får lisinopril är den blodtryckssänkande effekten vanligen additiv.

Patienter som redan står på diuretika, och särskilt dem vars diuretikabehandling nyligen inletts, kan ibland uppleva en överdriven blodtryckssänkning när lisinopril läggs till. Risken för symtomatisk

hypotoni med lisinopril kan minimeras genom att diuretikabehandlingen avbryts innan behandlingen med lisinopril påbörjas (se avsnitt 4.4 och 4.2).

Kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltersättningar och andra läkemedel som kan öka halten av serumkalium

Även om serumkalium vanligtvis ligger inom normala gränser kan hyperkalemi förekomma hos vissa patienter som behandlas med lisinopril. Användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningar, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör också iaktas när lisinopril administreras tillsammans med andra läkemedel som ökar halten av serumkalium, t.ex. trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), eftersom trimetoprim är känt för att fungera som ett kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Att kombinera lisinopril med ovanstående läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad ska de användas med försiktighet och med frekvent övervakning av serumkalium.

Om Lisiliv ges tillsammans med ett diuretikum som ökar kaliumutsöndringen kan diuretikainducerad hypokalemi förbättras.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Övervakning av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan förekomma vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Övervakning av serumkalium rekommenderas.

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 öka den redan förhöjda litiumtoxiciteten med ACE-hämmare. Användning av lisinopril tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig nödvändig bör serumlitiumhalten noga övervakas (se avsnitt 4.4).

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

När ACE-hämmare administreras samtidigt som icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs. acetylsalicylsyra vid antiinflammatorisk dosering, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID) kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAID kan medföra en ökad risk för försämrade njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, samt förhöjd halt av serumkalium, särskilt hos patienter vars njurfunktion redan är dålig. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Kombinationen bör administreras med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna bör vara adekvat hydrerade, och man bör överväga att övervaka njurfunktionen efter påbörjad samtidig behandling samt regelbundet därefter.

Guld

Nitritoida reaktioner (symtom på vasodilatation inklusive rodnad, illamående, yrsel och hypotoni, som kan vara mycket allvarliga) efter administrering av injicerbart guld (t.ex. natriumaurotiomalat) har rapporterats oftare hos patienter som behandlats med ACE-hämmare.

Tricykliska antidepressiva medel/antipsykotika/anestetika

Samtidig användning av ACE-hämmare och vissa anestesiläkemedel, tricykliska antidepressiva och antipsykotika kan leda till ytterligare blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan reducera den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier tyder på att samtidig administrering av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, orala hypoglykemiska läkemedel) kan orsaka en ökad blodglukossänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta fenomen föreföll vara mer troligt att inträffa under de första veckorna av den kombinerade behandlingen och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Acetylsalicylsyra, trombolytika, betablockerare, nitrater

Lisiliv kan användas samtidigt med acetylsalicylsyra (vid kardiologiska doser), trombolytika, betablockerare och/eller nitrater.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av ACE-hämmare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av ACE-hämmare är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska evidens avseende risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester har inte varit entydig. En liten riskökning kan dock inte uteslutas. Såvida inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet i stället erhålla en alternativ blodtryckssänkande behandling med dokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandlingen med ACE-hämmare omgående avbrytas, och vid behov bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under andra och tredje trimestern inducerar human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av benbildning i kraniet) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för ACE-hämmare skett från och med graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn och nyfödda vars mödrar har tagit ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom det saknas information om användning av lisinopril under amning rekommenderas inte Lisiliv. I stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil vid amning att föredra, särskilt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid bilkörning och användning av maskiner bör hänsyn tas till att yrsel och trötthet kan förekomma under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med lisinopril och andra ACE-hämmare med följande frekvenser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet:

sällsynta: minskning av hemoglobin, minskning av hematokrit

mycket sällsynta: benmärgsdepression, anemi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos (se avsnitt 4.4), hemolytisk anemi, lymfadenopati, autoimmun sjukdom

Immunsystemet:

ingen känd frekvens: anafylaktisk/anafylaktoid reaktion

Metabolism och nutrition:

mycket sällsynta: hypoglykemi

Centrala och perifera nervsystemet, psykiska störningar:

vanliga: yrsel, huvudvärk

mindre vanliga: humörförändringar, parestesi, vertigo, smakstörning, sömnstörningar, hallucinationer

sällsynta: förvirring, luktstörning

ingen känd frekvens: depressiva symtom, synkope

Hjärta och blodkärl:

vanliga: ortostatiska effekter (inklusive hypotoni)

mindre vanliga: hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse, möjligen sekundär till uttalad hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4), palpitationer, takykardi, Raynauds fenomen

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

vanliga: hosta

mindre vanlig: rinit

mycket sällsynta: bronkospasm, sinuit, hypersensitivitetspneumonit/eosinofil pneumoni

Magtarmkanalen:

vanliga: diarré, kräkningar

mindre vanliga: illamående, buksmärta och matsmältningsbesvär

sällsynt: muntorrhet

mycket sällsynta: pankreatit, intestinalt angioödem, hepatocellulär eller kolestatisk hepatit, ikterus, leversvikt (se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad:

mindre vanliga: utslag, pruritus

sällsynta: urtikaria, alopeci, psoriasis, överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4)

mycket sällsynta: diafores, pemfigus, toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, kutant pseudolymfom

Ett symptomkomplex bestående av ett eller flera av följande har rapporterats: feber, vaskulit, myalgi, artralgi/artrit, positivt ANA-prov (antinukleära antikroppar), förhöjd blodsänka (SR), eosinofili och leukocytos. Utslag, ljuskänslighet eller andra dermatologiska manifestationer kan förekomma.

Njurar och urinvägar:

vanlig: njurdysfunktion

sällsynta: uremi, akut njursvikt

mycket sällsynt: oliguri/anuri

Endokrina systemet:

sällsynt: inadekvat ökad ADH-sekretion (SIADH)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

mindre vanlig: impotens

sällsynt: gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:
mindre vanliga: fatigue, asteni

Undersökningar:

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

Säkerhetsdata från kliniska studier tyder på att lisinopril i allmänhet tolereras väl av hypertensiva pediatrika patienter, och att säkerhetsprofilen i denna åldersgrupp är jämförbar med den för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosing

Det finns endast begränsade data gällande överdosing hos människa. Symtom som förknippas med överdosing av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta.

Rekommenderad behandling vid överdosing är intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning. Om hypotoni uppstår ska patienten placeras i chockläge. Om det finns tillgängligt kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Om förtäring skett nyligen, vidta åtgärder som syftar till att eliminera Lisiliv (t.ex. kräkning, magsköljning, administrering av absorbenter och natriumsulfat). Lisinopril kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling är indicerad för terapistresistent bradykardi. Vitaltecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras ofta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, ATC-kod: C09AA03.

Verkningsmekanism:

Lisinopril är en peptidyl-dipeptidashämmare. Den hämmar angiotensinkonvertas (ACE) som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till vasokonstriktionspeptiden angiotensin II. Angiotensin II stimulerar också aldosteronsekretion från binjurebarken. Hämmning av ACE resulterar i minskade koncentrationer av angiotensin II vilket i sin tur leder till minskad vasopressoraktivitet och reducerad aldosteronsekretion. Den senare reduktionen kan medföra en ökning av serumkaliumkoncentrationen.

Farmakodynamisk effekt:

Även om lisinopriils blodtryckssänkande effekt främst tros bero på hämmning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, fungerar lisinopril blodtryckssänkande även hos patienter med låg reninhypertoni. ACE är identiskt med kininas II, ett enzym som bryter ner bradykinin. Det är okänt om ökade halter av bradykinin, en potent vasodilaterande peptid, bidrar till den terapeutiska effekten av lisinopril.

Klinisk effekt och säkerhet:

Effekten av lisinopril på mortalitet och morbiditet vid hjärtsvikt har studerats genom att jämföra en hög dos (32,5 mg eller 35 mg en gång dagligen) med en låg dos (2,5 mg eller 5 mg en gång dagligen). I en studie med 3 164 patienter, med en mediantid för uppföljning på 46 månader för överlevande patienter, gav lisinopril i hög dos en riskreduktion med 12 % i det kombinerade effektmåttet mortalitet oavsett orsak och sjukhusinläggning oavsett orsak ($p = 0,002$) samt en riskreduktion med 8 % för dödlighet och kardiovaskulär sjukhusinläggning oavsett orsak ($p = 0,036$) jämfört med låg dos. Riskreduktioner för mortalitet oavsett orsak (8 %; $p = 0,128$) och kardiovaskulär mortalitet (10 %; $p = 0,073$) observerades.

I en post-hoc-analys reducerades antalet sjukhusinläggningar för hjärtsvikt med 24 % ($p = 0,002$) hos patienter som behandlades med lisinopril i hög dos jämfört med låg dos. De symtomatiska förbättringarna var jämförbara hos patienter som behandlades med höga och låga doser lisinopril.

Resultaten av studien visade att de övergripande biverkningsprofilerna för patienter som behandlades med hög eller låg dos lisinopril var likartade till både art och antal. Förutsägbara reaktioner av ACE-hämningen, såsom hypotoni eller förändrad njurfunktion, var hanterbara och ledde sällan till behandlingsavbrott. Hosta var mindre vanligt hos patienter som behandlades med hög dos lisinopril jämfört med låg dos.

I GISSI-3-prövningen användes en 2x2-faktordesign för att jämföra effekterna av lisinopril och nitroglycerin som monoterapi eller i kombination under 6 veckor jämfört med kontrollgruppen med 19 394 patienter som fick behandlingen inom 24 timmar efter en akut hjärtinfarkt. I prövningen gav lisinopril en statistiskt signifikant reducerad mortalitetsrisk med 11 % jämfört med kontrollgruppen ($2p = 0,03$). Riskreduktionen med nitroglycerin var inte signifikant, men kombinationen av lisinopril och nitroglycerin gav en signifikant riskreduktion för mortalitet på 17 % jämfört med kontrollgruppen ($2p = 0,02$). I undergrupperna med äldre (ålder > 70 år) och kvinnor, tidigare definierade som patienter med hög risk för mortalitet, sågs en signifikant fördel för det kombinerade effektmåttet mortalitet och hjärtfunktion. Det kombinerade effektmåttet för alla patienter, inklusive högriskgrupperna vid 6 månader, visade också en signifikant nytta för dem som behandlades med lisinopril eller lisinopril plus nitroglycerin under 6 veckor, vilket indikerar att lisinopril har en preventiv effekt. Som förväntat vid all vasodilaterande behandling medförde lisinoprilbehandlingen ökad förekomst av hypotoni och nedsatt njurfunktion, men dessa var inte förknippade med en proportionell ökning i mortalitet.

I en dubbelblind, randomiserad multicenterstudie jämfördes lisinopril med en kalciumkanalblockerare hos 335 patienter med diabetes mellitus typ 2, hypertoni och begynnande nefropati, kännetecknad av mikroalbuminuri. Lisinopril 10 mg till 20 mg en gång dagligen i 12 månader minskade det systoliska/diastoliska blodtrycket med 13/10 mmHg och albuminutsöndringen i urin med 40 %. Jämfört med kalciumkanalblockeraren, som gav en liknande blodtryckssänkning, sågs en signifikant större reduktion av albuminutsöndringshastigheten i urin hos patienter som behandlades med lisinopril, vilket visade att lisinoprils ACE-hämmande verkan reducerade mikroalbuminuri genom en direkt påverkan på renal vävnad, förutom dess blodtryckssänkande effekt.

Lisinoprilbehandling påverkar inte den glykemiska kontrollen, vilket framgår genom frånvaron av signifikant effekt på halterna av glykosylerat hemoglobin (HbA_{1c}).

Medel med verkan på renin-angiotensinsystemet (RAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone och i kombination med Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), undersökte den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom eller diabetes mellitus typ 2 åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med diabetes mellitus typ 2 och diabetisk nefropati.

Dessa studier visade ingen signifikant fördelaktig effekt på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Med tanke på de likartade farmakodynamiska egenskaperna är dessa resultat relevanta även för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att undersöka nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med diabetes mellitus typ 2 och

kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid på grund av en ökad risk för oönskade resultat. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogrupper, och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och nedsatt njurfunktion) rapporterades oftare i aliskirengruppen än i placebogrupper.

Pediatrik population

I en klinisk studie med 115 barn och ungdomar med hypertoni i åldern 6-16 år fick patienter med en kroppsvikt under 50 kg antingen 0,625 mg, 2,5 mg eller 20 mg lisinopril en gång dagligen, medan patienter med en kroppsvikt på 50 kg eller mer antingen fick 1,25 mg, 5 mg eller 40 mg lisinopril en gång dagligen. Efter två veckor hade lisinopril en gång dagligen sänkt blodtryckets dalvärde på ett dosberoende sätt med en konsekvent antihypertensiv effekt vid doser över 1,25 mg.

Denna effekt bekräftades i en utsättningsfas, då det diastoliska trycket ökade med cirka 9 mmHg mer hos patienter som randomiserats till placebo än hos patienter som randomiserats till att kvarstå på de medelhöga och höga doserna av lisinopril. Den dosberoende blodtryckssänkande effekten av lisinopril var konsekvent i flera demografiska undergrupper: ålder, Tanner-stadium, kön och etnisk härkomst.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Lisinopril är en oralt aktiv ACE-hämmare utan innehåll av sulfdryl.

Absorption

Efter oral administrering av lisinopril nås maximal serumkoncentration inom cirka 7 timmar, även om tiden för att nå maximal serumkoncentration tenderade att vara något längre hos patienter med akut hjärtinfarkt. Baserat på uppmätt mängd i urin är genomsnittlig absorption av lisinopril omkring 25 % med en variabilitet mellan patienter på 6-60 % i det studerade dosintervallet (5-80 mg). Den absoluta biotillgängligheten är reducerad med cirka 16 % hos patienter med hjärtsvikt. Lisinopriels absorption påverkas inte av födointag.

Distribution

Lisinopril förefaller inte vara bundet till serumproteiner med undantag av cirkulerande angiotensinkonvertas (ACE). Studier på råttor indikerar att lisinopril endast med svårighet passerar blod-hjärnbarriären.

Eliminering

Lisinopril metaboliseras inte och utsöndras helt oförändrat i urinen. Vid upprepad dosering har lisinopril en effektiv ackumuleringshalveringstid på 12,6 timmar. Clearance av lisinopril hos friska försökspersoner är cirka 50 ml/min. Minskande serumkoncentrationer uppvisar en förlängd terminal fas som inte bidrar till ackumulering av läkemedlet. Denna terminala fas representerar troligen mättningsbar bindning till ACE och är inte proportionell mot dosen.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion hos cirrotiska patienter resulterade i en minskning av lisinoprilabsorptionen (cirka 30 % baserat på uppmätt mängd i urin), men en ökning av exponeringen (cirka 50 %) jämfört med friska försökspersoner på grund av minskad clearance.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion minskar elimineringen av lisinopril, som utsöndras via njurarna, men denna minskning blir kliniskt relevant först när den glomerulära filtrationshastigheten understiger 30 ml/min. Vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) ökade genomsnittlig AUC endast med 13 %, medan vid svårt nedsatt njurfunktion noterades en ökning av genomsnittligt AUC med 4,5 gånger (kreatininclearance 5-30 ml/min).

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

Hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt har större exponering för lisinopril jämfört med friska försökspersoner (en ökning av AUC med i genomsnitt 125 %), men baserat på uppmätt mängd lisinopril i urin är absorption minskad med cirka 16 % jämfört med friska personer.

Pediatrisk population

Den farmakokinetiska profilen för lisinopril studerades hos 29 pediatriska patienter med hypertoni i åldern 6 till 16 år och med GFR över 30 ml/min/1,73 m². Efter doser på 0,1 till 0,2 mg/kg inträffade maximal plasmakoncentration av lisinopril vid steady state inom 6 timmar, och absorptionsgraden baserat på uppmätt mängd i urin var cirka 28 %. Dessa värden liknar dem som tidigare erhållits hos vuxna.

AUC- och C_{max}-värdena hos barn i denna studie överensstämde med värdena som observerats hos vuxna.

Äldre

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

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende allmän farmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet. Som läkemedelsklass har ACE-hämmare har visats ge oönskade effekter på sen fosterutveckling, med fosterdöd och medfödda missbildningar som följd, framförallt på skallen. Fostertoxicitet, intrauterin tillväxthämning och öppetstående ductus arteriosus har också rapporterats. Dessa utvecklingsavvikelser tros delvis bero på en direkt verkan av ACE-hämmare på fostrets renin-angiotensinsystem och delvis på grund av ischemi till följd av moderns hypotoni samt minskat placentablodflöde och minskad tillförsel av syre/näringsämnen till fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfatdihydrat
Majsstärkelse
Pregelatiniserad stärkelse
Mannitol (E 421)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

4 år

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Lisiliv 10 mg tabletter

Blister av PVC/Al i kartong. Förpackningsstorlek 100 tabletter.

Lisiliv 20 mg tabletter

Blister av PVC/Al i kartong. Förpackningsstorlek 100 tabletter.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ANTIBIOTICE SA

1 Valea Lupului Street, Iasi 707410,
Rumänien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lisiliv 10 mg: MTnr 60549

Lisiliv 20 mg: MTnr 60550

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-08-30 / 2026-07-13

10.DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-05