

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Lisinopril Arrow 2,5 mg tabletter
Lisinopril Arrow 5 mg tabletter
Lisinopril Arrow 10 mg tabletter
Lisinopril Arrow 20 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 20 mg lisinopril som lisinoprildihydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

2,5 mg tabletter: Vita, runda, bikonvexa tabletter med prägling "X | X" på ena sidan och ">" på andra sidan.

5 mg tabletter: Vita, runda, bikonvexa tabletter med prägling "L | 5" på ena sidan och ">" på andra sidan.

10 mg tabletter: Vita, runda, bikonvexa tabletter med prägling "L | 10" på ena sidan och ">" på andra sidan.

20 mg tabletter: Vita, runda, bikonvexa tabletter med prägling "L | 20" på ena sidan och ">" på andra sidan.

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 avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Lisinopril Arrow administreras oralt en gång dagligen. I likhet med övriga läkemedel som tas en gång dagligen, bör Lisinopril Arrow tas ungefär vid samma tidpunkt varje dag.

Absorptionen av Lisinopril Arrow tabletter påverkas inte av föda.

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

Hypertoni

Lisinopril Arrow kan användas som monoterapi eller i kombination med andra typer av blodtryckssänkande behandling.

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 eftersträvd 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

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

Barn mellan 6 och 16 år med hypertoni

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

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

Hjärtsvikt

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

Lisinopril Arrow 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.

Lisinopril Arrowdosen 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 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 innan Lisinopril Arrow sätts in.

Njurfunktion och serumkalium bör kontrolleras (se avsnitt 4.4).

Akut hjärtinfarkt

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

Begynnelsesdos (första 3 dagarna efter infarkt)

Behandling med Lisinopril Arrow kan påbörjas inom 24 timmar efter symptomdebut.

Behandling bör inte påbörjas vid ett systoliskt blodtryck lägre än 100 mmHg.

Begynnelsesdosen Lisinopril Arrow 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 avsnitt 4.4).

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 ml/min) bör den initiala doseringen av Lisinopril Arrow 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 reducering till 2,5 mg dagligen vid behov. Om bestående hypotoni uppträder (systoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg i mer än 1 timme) ska Lisinopril Arrow sättas ut.

Behandling bör fortgå i 6 veckor och därefter bör patienten åter utvärderas. Patienter som utvecklar symtom på hjärtsvikt bör fortsätta med Lisinopril Arrow (se avsnitt 4.2).

Njurkomplikationer av diabetes mellitus

Till hypertonipatienter med diabetes mellitus typ 2 och begynnande nefropati är dosen 10 mg Lisinopril Arrow 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 Lisinopril Arrow justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se tabell 1).

Användning hos barn

Det finns begränsad information rörande effekt och säkerhet vid behandling av hypertoni hos barn över 6 år, men ingen erfarenhet vid andra indikationer (se avsnitt 5.1). Lisinopril rekommenderas inte till barn vid andra indikationer än hypertoni.

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

Användning hos äldre

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

Användning hos patienter som genomgått njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av behandling med lisinopril hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Behandling med Lisinopril Arrow 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 och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighetsmått*Symptomatisk hypotoni*

Symptomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertonipatienter. Hos hypertonipatienter som behandlas med Lisinopril Arrow 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 avsnitt 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 Lisinopril Arrow, 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 Lisinopril Arrow. Denna effekt är förutsedd och är vanligtvis inte ett skäl till att avbryta behandlingen. Om hypotonin blir symptomgivande kan dosreducering eller utsättande av Lisinopril Arrow vara nödvändigt.

Hypotoni vid akut hjärtinfarkt

Behandling med Lisinopril Arrow 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 dygnen 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 Lisinopril Arrow sättas ut.

Aorta- och mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati

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

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bör den initiala doseringen av Lisinopril Arrow 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

dessas utsättas och njurfunktionen kontrolleras de första behandlingsveckorna med Lisinopril Arrow.

Vissa hypertonipatienter utan tidigare känd renovaskulär sjukdom har fått förhöjda koncentrationer av blodurea och serumkreatinin, speciellt när lisinopril 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 Lisinopril Arrow kan vara nödvändigt.

Vid akut hjärtinfarkt ska inte behandling med Lisinopril Arrow 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 Lisinopril Arrow (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 lisinopril. Detta kan uppträda när som helst under behandlingen. Vid sådana fall skall behandling med Lisinopril Arrow genast avbrytas och lämplig behandling och övervakning inledas, för att försäkra sig om fullständig tillbakagång av symtomen 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 avsnitt 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-afäres

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

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 och utvecklas till fulminant nekros och (i vissa fall) dödsfall. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får Lisinopril Arrow och som utvecklar ikterus eller får kraftigt förhöjda leverenzymhalter ska avbryta behandlingen med Lisinopril Arrow 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. Lisinopril Arrow 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 Lisinopril Arrow 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 Lisinopril Arrow 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 lisinopril. 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 avsnitt 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 avsnitt 4.5).

Litium

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

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diuretika

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

Patienter som redan står på diuretika kan ibland uppleva ett överdrivet blodtrycksfall då lisinopril läggs till, särskilt i de fall där diuretikabehandlingen nyligen inlett. Risk för symtomatisk hypotoni kan minimeras genom att göra uppehåll i diuretikabehandlingen innan behandling med Lisinopril Arrow påbörjas (se avsnitt 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 Lisinopril Arrow ges i kombination med diuretika som ökar kaliumutsöndringen 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 Lisinopril Arrow tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig ska serumhalten av litium noggrant kontrolleras (se avsnitt 4.4).

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

Vid samtidig behandling med ACE-hämmare och icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (såsom acetylsalicylsyra i anti-inflammatoriska doser, Cox-2-hämmare och ickeselektiva NSAIDs) kan sänkning av antihypertensiv effekt inträffa. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAIDs kan innebära ökad risk för försämring av njurfunktion, möjligen även akut njursvikt, samt ökning av serumkalium, speciellt hos patienter med redan existerande nedsatt njurfunktion.

Dessa effekter är vanligen reversibla. Kombinationen ska ges med försiktighet speciellt till äldre. Patienter skall ha adekvat hydrering och övervakning av njurfunktionen bör övervägas efter initiering av kombinationsbehandling och regelbundet därefter.

Guld

Nitritoida reaktioner (symtom på vasodilation som inkluderar rodnad, illamående, yrsel och hypotension, som kan vara mycket allvarlig) efter injektion av guld (t ex natriumaurotiomalat) har rapporterats oftare hos patienter under behandling med ACE-hämmare.

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Samtidig användning av dessa läkemedel kan öka den blodtryckssänkande effekten av Lisinopril Arrow. 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 avsnitt 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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas.

Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

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

Amning

Eftersom ingen information finns tillgänglig angående användning av lisinopril under amning, rekommenderas inte lisinopril utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

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 lisinopril och andra ACE-hämmare i följande frekvenser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet:

sällsynta:	minskat hemoglobinvärde, minskad hematokrit.
mycket sällsynta:	benmärgsdepression, anemi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos (se avsnitt 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, störningar på luktsinnet.
 ingen känd frekvens: depressiva symtom, synkope

Hjärtat/Blodkärlet:

vanliga: ortostatiska effekter (inklusive hypotension).
 mindre vanliga: hjärtinfarkt eller cerebrovasculära episoder, möjligen sekundärt till kraftigt blodtrycksfall hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4), hjärtklappning, takykardi, 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 (se avsnitt 4.4).

Hud och subkutan vävnad:

mindre vanliga: utslag, klåda
 sällsynta: urtikaria, alopeci, psoriasis, överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem av ansikte, extremiteter, läppar, tunga, epiglottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4).
 mycket sällsynta: svettning, pemfigus, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnson syndrom, erytema multiforme, kutant pseudolymfom

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.

Endokrina systemet:

sällsynta: tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH).

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.

Säkerhetsdata från kliniska studier tyder på att lisinopril i allmänhet tolereras väl av pediatrika patienter med hypertoni och att säkerhetsprofilen i den här åldersgruppen är jämförbar med den hos vuxna.

4.9 Överdosing

Det finns endast begränsad information från överdosing hos människa. Symtom som förknippas med överdos av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, hjärklappning, 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 Lisinopril Arrow vidtas (t.ex. kräkning, magpumpning, administrering av absorbenter och natriumsulfat). Lisinopril Arrow kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 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 peptidyldipeptidashämmare. Lisinopril hämmar angiotensin converting enzyme (ACE) som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till vasokonstriktionspeptiden angiotensin II. Angiotensin II stimulerar också aldosteronsekretionen från binjurebarken. Hämning 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 hämning 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 lisinopril 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 lisinopril 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 lisinopril jämfört med lågdos. Symtomatisk förbättring var jämförbar hos patienter som behandlades med hög dos och låg dos lisinopril.

Resultatet av studien visar att den sammantagna biverkningsprofilen för patienter behandlade med hög eller låg dos lisinopril var jämförbar både vad gäller sort och antal. Förutsägbara reaktioner av ACE-hämningen, 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 lisinopril jämfört med låg dos.

Lisinopril 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 lisinopril 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 lisinopril 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 lisinopril eller lisinopril plus nitroglycerin i 6 veckor, vilket indikerar att lisinopril har en preventiv effekt. Som förväntat vid all vasodilaterande behandling, medförde lisinopril -behandlingen ökad incidens av hypotoni och försämrad njurfunktion. Detta resulterade dock inte i en proportionell ökning i mortalitet.

I en dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie jämfördes lisinopril med en kalciumantagonist hos 335 patienter med typ 2-diabetes, hypertoni och begynnande nefropati, kännetecknad av mikroalbuminuri. Patienterna fick 10 mg till 20 mg lisinopril 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 lisinopril visade en signifikant större reduktion i albuminexkretionshastigheten i urin jämfört med patienter behandlade med kalciumantagonisten. Kalciumantagonisten och lisinopril gav dock en liknande minskning av blodtrycket. Detta visar att den ACE-hämmande mekanismen hos lisinopril, 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}).

Barn

I en klinisk studie med 115 pediatrika patienter mellan 6 och 16 år med hypertoni fick barn som vägde mindre än 50 kg antingen 0,625 mg, 2,5 mg eller 20 mg lisinopril en gång dagligen. Barn som vägde 50 kg eller mer fick antingen 1,25 mg, 5 mg eller 40 mg lisinopril en gång dagligen. Efter 2 veckors behandling med lisinopril givet en gång dagligen, hade

blodtrycket (dalvärdet) sjunkit på ett dosberoende sätt med en konsekvent blodtryckssänkande effekt för doser högre än 1,25 mg.

Effekten bekräftades när medicineringen utsattes då det diastoliska trycket ökade med ca 9 mm Hg mer hos patienter randomiserade till placebo än hos patienter som var randomiserade till att kvarstå på medel- eller högdos lisinopril. Den dosberoende antihypertensiva effekten av lisinopril var likvärdig i flera demografiska subgrupper: ålder, Tanner stadium (pubertetsutveckling), kön och etnicitet.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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

Absorption

Efter oral adminstrering 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 svårigen 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.

Barn

Den farmakokinetiska profilen hos lisinopril har studerats hos 29 barn mellan 6 och 16 år med hypertoni, med GFR över 30 ml/min/1,73m². Efter doser på 0,1 till 0,2 mg/kg uppnåddes steady-state peak plasmakoncentrationer av lisinopril inom 6 timmar och absorptionsgraden beräknat på urinutsöndring var ca 28%. Dessa värden liknar dem som tidigare uppmätts hos vuxna.

AUC och Cmax –värden hos barnen i studien var jämförbara med dem som observerats hos vuxna.

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

Kalciumvätefosfatdihydrat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Mannitol
Pregelatiniserad majsstärkelse

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVDC-film och aluminiumfolie.

Blister med 14(endast 2,5 mg tabl.), 28, 30, 50, 98 och 100 tabletter.

Sjukhusförpackning (multi-pack) 500 (10 x 50) tabletter.

Provförpackning på 30 tabletter.

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

Arrow Generics Limited

Whiddon Valley

Barnstaple

Devon

EX32 8NS

Storbritannien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 18606

5 mg: 18607

10 mg: 18608

20 mg: 18609

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-02-21

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2014-03-31