

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lisinopril/Hydroklortiazid STADA 10 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg lisinopril (som lisinoprildihydrat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vita, runda, bikonvexa tabletter med brytskåra samt märkta C 10 på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Lisinopril/Hydroklortiazid Stada som fast kombination (10 mg lisinopril och 12,5 mg hydroklortiazid) är indicerat hos patienter där behandling med lisinopril eller hydroklortiazid i monoterapi inte givit tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen av lisinopril och hydroklortiazid fastställs utifrån den kliniska utvärderingen av patienten.

Lisinopril/Hydroklortiazid Stada bör tas en gång dagligen. Tabletterna bör tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Den fasta kombinationen av lisinopril och hydroklortiazid rekommenderas vanligen efter dositering av de enskilda komponenterna.

När det är kliniskt lämpligt bör skifte från monoterapi till fast kombination övervägas.

10 mg/12,5 mg-tabletterna kan ges till patienter vars blodtryck inte är tillräckligt kontrollerat med enbart 10 mg lisinopril.

En maximal dygnsdos om 40 mg lisinopril/25 mg hydroklortiazid bör inte överstigas.

Diuretikabehandlade patienter

Diuretikabehandlingen bör sättas ut två till tre dagar före behandlingsstart med lisinopril/hydroklortiazid. Om detta inte är möjligt, bör behandlingen starta med lisinopril 5 mg i monoterapi.

Nedsatt njurfunktion

Kombinationen lisinopril/hydroklortiazid är kontraindicerad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min).

Lisinopril/hydroklortiazid får endast ges till patienter med kreatininclearance på 30 – 80 ml/min, när dosen av de enskilda komponenterna har fastställts. Rekommenderad initialdos av lisinopril som monoterapi till dessa patienter är 5 till 10 mg (se avsnitt 4.4).

Äldre

Ålder har inte visats påverka effekt och tolerans vid kliniska studier med kombinationen lisinopril/hydroklortiazid. (Se stycket ovan "Nedsatt njurfunktion").

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av lisinopril/hydroklortiazid har inte fastställts hos barn.

Administreringssätt

Oral användning

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot lisinopril eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon annan angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare.
- Överkänslighet mot hydroklortiazid eller andra sulfonamid-derivat.
- Anamnes på angioödem vid tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Grav njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Anuri.
- Gravyt nedsatt leverfunktion.
- Andra eller tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 samt 4.6).
- Samtidig användning av lisinopril/hydroklortiazid och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med lisinopril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Symtomatisk hypotoni

Symtomatisk hypotoni kan ibland uppstå efter den första dosen av lisinopril/hydroklortiazid och ses sällan hos patienter med okomplicerad hypertoni. Hos hypertoni-patienter som behandlas med lisinopril är hypotoni vanligare om patienten är uttorkad eller har elektrolytobalans, såsom vätskebrist, hyponatremi, hypokloremisk alkalos, hypomagnesemi eller hypokalemi, som kan uppstå på grund av diuretikaterapi, saltrestriktion, dialys, diarré eller kräkningar, elektrolytobalans t.ex. hyponatremi, hypokloremisk alkalos eller om patienten har svår reninberoende hypertoni (se avsnitt 4.5 och 4.8). Regelbunden mätning av elektrolyter i serum bör utföras med lämpliga intervall hos sådana patienter. Symtomatisk 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. Patienter med ökad risk för symtomatisk hypotension ska övervakas noga vid behandlingsstart och dosjustering. Försiktighet ska också iaktas vid behandling av patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär ocklusion, hos vilka en kraftig blodtryckssänkning kan ge upphov till hjärtinfarkt eller slaganfall.

Om hypotension uppträder ska patienten placeras i chockläge och vid behov ges intravenös infusion med isoton natriumkloridlösning. Ett övergående hypotensivt terapisvar utgör inte någon kontraindikation för fortsatt behandling. När effektiv blodvolym och blodtryck normaliserats kan fortsatt behandling med minskad dos vara möjlig, eller så kan endera av komponenterna användas som monoterapi på tillbörligt sätt.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt, vilka har normalt eller lågt blodtryck, kan ytterligare sänkning av det systoliska blodtrycket förekomma med lisinopril. Effekten är förväntad och innebär normalt inte att behandlingen måste avbrytas. Om hypotensionen blir symtomatisk kan en sänkning av dosen eller utsättande av lisinopril vara nödvändigt.

Aorta- och mitralisklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

Liksom andra ACE-hämmare, ska lisinopril ges med försiktighet till patienter med mitralisklaffstenos och obstruktion i utflödet från vänster kammare, såsom aortastenos eller hypertrof kardiomyopati.

Nedsatt njurfunktion

Tiazider kan vara olämpliga som diuretika för patienter med nedsatt njurfunktion och de är inte effektiva vid kreatininclearance på 30 ml/min eller lägre (motsvarar måttlig till svår njursvikt).

Lisinopril/hydroklortiazid ska inte ges till patienter med njursvikt (kreatininclearance lägre eller lika med 80 ml/min) förrän titrering av de enskilda komponenterna har visat att det finns ett behov av de doser som finns i kombinationstabletterna.

Hos patienter med njursjukdomar kan tiazider påskynda azotemi. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan kumulativa effekter av läkemedlet förekomma. Om en progressiv njurinsufficiens utvecklas, karakteriserad av en ökning i icke proteinbundet kväve, bör nödvändigheten av behandlingen noga utvärderas (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med hjärtsvikt kan hypotension som följd av behandlingsstart med ACE-hämmare leda till ytterligare försämring av njurfunktionen. Akut hjärtsvikt, som normalt är reversibel, har rapporterats i sådana situationer.

Hos vissa patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos vid en kvarvarande njure har ökade nivåer av blodurea och serumkreatinin observerats under behandling med ACE-hämmare. Ökningen är vanligen reversibel efter avslutad behandling. Detta förekommer främst hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om patienten lider av renovaskulär hypertoni ökar risken för allvarlig hypotension och njursvikt. Hos dessa patienter bör behandlingen initieras under noggrann övervakning med låg dos och försiktig dositering. Eftersom diuretikabehandling kan medverka till ovanstående, bör diuretika sättas ut och njurfunktionen övervakas under de första veckornas behandling med Lisinopril/Hydroklortiazid Stada.

Vissa patienter med högt blodtryck, utan tidigare symtom på vaskulär njursjukdom, har utvecklat förhöjda blodurea- och serumkreatininvärden. Dessa symtom är vanligtvis lindriga och övergående och de förekommer främst när lisinopril ges tillsammans med ett diuretikum. Detta kan förväntas speciellt hos patienter som redan har nedsatt njurfunktion. Dosen lisinopril och/eller hydroklortiazid bör minskas och/eller behandlingen sättas ut.

Tidigare diuretikabehandling

Behandlingen med diuretika ska avbrytas 2–3 dagar innan behandling med lisinopril/hydroklortiazid inleds. Om detta inte är möjligt ska behandlingen inledas med enbart lisinopril i en dos av 5 mg.

Patienter som genomgått njurtransplantation

Behandling med lisinopril rekommenderas inte till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation, eftersom erfarenhet saknas.

Anafylaktoida reaktioner hos hemodialyspatienter

Användning av lisinopril/hydroklortiazid är inte indikerad för patienter som behöver dialysbehandling på grund av njursvikt. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats för patienter som genomgår vissa typer av hemodialysbehandling (t.ex. med högpermeabla dialysmembran AN 69 och LDL-aferes med dextransulfat) och som samtidigt behandlas med en ACE-hämmare. Till dessa patienter bör man överväga att använda ett alternativt dialysmembran eller en annan typ av blodtryckssänkande läkemedel.

Anafylaktoida reaktioner under LDL-aferes

Sällsynta fall av livshotande anafylaktiska reaktioner har förekommit hos patienter som fått ACE-hämmare under LDL-aferes med dextran-sulfat. Dessa reaktioner kan undvikas genom att tillfälligt sätta ut ACE-hämmaren före varje aferes.

Leversjukdom

Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progredierande leversjukdom, eftersom mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma (se avsnitt 4.3). I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som startar med kolestatisk gulsot eller hepatit och utvecklas vidare till fulminant levernekros och (ibland) död. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får lisinopril/hydroklortiazid och som utvecklar gulsot eller kraftigt förhöjda leverenzymen bör avsluta behandling med lisinopril/hydroklortiazid och få lämplig medicinsk uppföljning.

Kirurgiska ingrepp/anestesi

Lisinopril kan blockera bildandet av angiotensin II (en sekundär reaktion till den kompensatoriska reninfrisättningen) hos patienter som genomgår större operationer eller ges anestesi med läkemedel som kan orsaka hypotoni. Om hypotoni uppstår som en följd av denna mekanism, kan den korrigeras med ökning av plasmavolymen.

Metabola och endokrina effekter

Hos diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin bör glukosnivåerna följas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare. Behandling med tiazider kan försämra glukostoleransen. Dosjustering kan krävas för läkemedel mot diabetes, inklusive insulin. Latent diabetes mellitus kan blomma upp under tiazidbehandling.

Ökad halt av kolesterol och triglycerider kan förknippas med diuretikabehandling med tiazider. Tiazidbehandling kan utlösa hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Lisinopril kan dock höja urinsyrehalten i urinen, och därmed dämpa den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

Påverkan på elektrolytbalansen

Liksom för andra patienter som får behandling med diuretika ska regelbundna kontroller av serumelektrolyter göras med lämpliga intervall.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Tecken på störningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, svaghet, matthet, dåsighet, muskelsmärta eller -kramper, muskelsvaghet, hypotoni, oliguri, takykardi och magtarmproblem som t.ex. illamående eller kräkningar.

Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, kan samtidig användning av lisinopril minska diuretika-inducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är starkast i

levercirrospatienter, hos patienter med snabb diures, hos patienter med ett otillräckligt oralt intag av elektrolyter och hos patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider eller ACTH (se 4.5). Hyponatremi kan förekomma hos patienter med ödem när det är mycket varmt. Kloridbrist är vanligen lindrig och kräver inte behandling.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och kan orsaka återkommande och lätt förhöjning av serumkalcium även i frånvaro av kända rubbningar i kalciummetabolismen. Uttalad hyperkalcemi kan vara tecken på dold hyperparatyreos. Tiazider ska sättas ut innan tester av bisköldkörtelfunktionen utförs. Tiazider har visat sig öka njurmagnesiumutsöndring, vilket kan leda till hypomagneseми.

Serumkalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

Diabetespatienter

Hos diabetespatienter som behandlas med orala antidiabetika eller insulin ska den glykemiska kontrollen vara noggrann under den första månadens behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller struphuvud har rapporterats som mindre vanliga biverkningar hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, t.ex. lisinopril. Detta kan uppkomma när som helst under behandlingen. Om det inträffar ska behandlingen med lisinopril omedelbart avbrytas och lämplig behandling och övervakning inledas. En fullständig tillbakagång av symtomen ska säkerställas innan patienten skrivs ut. Även i de fall där svullnaden endast drabbar tungan utan att påverka andningen kan patienterna behöva övervakas under längre tid, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräckligt.

Mycket sällsynta fall med dödlig utgång på grund av angioödem som involverar larynx och tunga har rapporterats. Patienter med svullnad av tunga, glottis och larynx upplever sannolikt oftare luftvägsobstruktion, det gäller särskilt patienter som tidigare genomgått kirurgiska ingrepp i luftvägarna. I sådana fall ska akutåtgärder sättas in omedelbart. Dessa kan innefatta behandling med adrenalin och/eller upprätthållande av fria luftvägar. Patienten ska övervakas noggrant tills symtomen helt försvunnit utan återfall.

Det är vanligare att svarta än icke-svarta patienter drabbas av angioödem orsakat av ACE-hämmare.

Patienter som tidigare drabbats av angioödem som inte hänger samman med behandling med ACE-hämmare, kan löpa ökad risk för att utveckla angioödem under behandlingen med ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

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

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas

när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Hos patienter (både med eller utan tidigare allergi eller bronkialastma) som behandlas med tiazider kan överkänslighetsreaktioner förekomma. Exacerbation eller aktivering av SLE har rapporterats efter tiazidbehandling.

Desensibilisering

Patienter som får ACE-hämmare vid desensibiliseringsbehandling (t.ex. geting- eller bigift) har reagerat med kraftiga anafylaktiska reaktioner. Denna reaktion har kunnat undvikas när behandlingen med ACE-hämmare tillfälligt avbrutits, men återkommit vid oavsiktligt intag av läkemedlet.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats för patienter som får ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion och inga andra riskfaktorer är neutropeni sällsynt. Neutropeni och agranulocytos är reversibelt efter avslutad behandling med ACE-hämmare. Lisinopril ska användas med yttersta försiktighet hos patienter som har kollagen kärlsjukdom, får behandling med immunsuppressiva medel, allupurinol eller prokainamid, eller som har en kombination av dessa riskfaktorer. Detta gäller särskilt för patienter med nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, av vilka några inte svarade på intensiv antibiotikaterapi. Om lisinopril används till sådana patienter rekommenderas regelbundna kontroller av vita blodkroppar, och patienten ska instrueras att rapportera minsta tecken på infektion. Kombinationen av lisinopril och hydroklortiazid ska sättas ut om neutropeni (neutrofiler $<1000/\text{mm}^3$) fastställs eller misstänks.

Etniska skillnader:

ACE-hämmare orsakar oftare angioneurotiskt ödem hos svarta patienter än hos andra etniska grupper.

Liksom andra ACE-hämmare förefaller lisinopril sänka blodtrycket mindre effektivt hos svarta patienter än hos andra etniska grupper, möjligen beroende på en högre prevalens av låg renin-aktivitet i den svarta hypertensiva populationen.

Hosta

Hosta har rapporterats under behandling med ACE-hämmare. Hostan är vanligen ickeproduktiv, ihållande och försvinner efter avslutad behandling. Hosta orsakad av ACE-hämmare bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnosen vid hosta.

Litium

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

Graviditet och amning

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare bedöms som essentiellt bör andra blodtryckssänkande behandlingsalternativ, vars säkerhet under graviditet är säkerställd, övervägas till patienter som planerar att bli gravid. Om graviditet konstateras ska lisinopril-behandlingen avbrytas så snart som möjligt, och om lämpligt, alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Behandling med lisinopril/HCT rekommenderas inte under amning.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid (HCT) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCT kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCT ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCT kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut läkemedlet så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Lisinopril/Hydroklortiazid Stada sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1). Blodtryck, njurfunktion och elektrolyter ska noga övervakas hos patienter som behandlas med lisinopril och andra medel som påverkar RAAS. Samadministrera inte aliskiren med lisinopril hos patienter med diabetes. Undvik användning av aliskiren med lisinopril hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1.73m²) (se avsnitt 4.3).

Litium

Reversibla öknings av serumlitium och litiumtoxicitet har rapporterats vid samtidig behandling med litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka risken för litiumtoxicitet och förstärka den av ACE-hämmare redan ökade risken för litiumtoxicitet. Samtidig användning av lisinopril och litium rekommenderas inte, men om kombinationen anses nödvändig ska litiumnivån i serum följas noggrant (se avsnitt 4.4)

Diuretika

När diuretika läggs till behandlingen av en patient som får lisinopril är den antihypertensiva effekten vanligtvis additiv.

Patienter som redan står på diuretika och speciellt hos dem som nyligen påbörjat behandling med diuretika, kan ibland uppleva en kraftig sänkning av blodtrycket vid tillägg av lisinopril. Man kan minska risken för symtomatisk hypotension med lisinopril genom att sätta ut diuretika innan behandlingen med lisinopril påbörjas (se avsnitt 4.4).

Om lisinopril administreras med kaliumutsöndrande diuretika kan diuretikainducerad hypokalemi förbättras.

Kaliumsupplement, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltsubstitut

Tiaziddiuretikans kaliumsänkande effekt dämpas vanligen av lisinoprils kaliumbevarande effekt. Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med lisinopril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium, främst hos patienter med nedsatt njurfunktion eller diabetes mellitus. Försiktighet bör även iakttas när lisinopril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av lisinopril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium. (se avsnitt 4.4).

Läkemedel med torsades de pointes-inducerande effekt

På grund av risken för hypokalemi ska samtidig administrering av hydroklortiazid och läkemedel som inducerar torsades de pointes, t.ex. vissa antiarytmika, vissa neuroleptika och andra läkemedel som är kända för att inducera torsades de pointes, göras med försiktighet.

Tricykliska antidepressiva medel/neuroleptika/bedövningsmedel

Samtidig användning av vissa bedövningsmedel, tricykliska antidepressiva medel eller neuroleptika och ACE-hämmare kan sänka blodtrycket ytterligare (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel/anti-reumatiska läkemedel (NSAID), inklusive acetylsalicylsyra (doser från 3 g/dag)

Kronisk administrering av NSAID (inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare) kan minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare. NSAID och ACE-hämmare kan ha en additiv effekt på försämringen av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. I sällsynta fall kan akut njursvikt uppkomma, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion, till exempel äldre patienter och patienter som lider av uttorkning.

Guld

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

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska ACE-hämmares blodtryckssänkande effekt; noggrann övervakning av patienten krävs.

Andra antihypertonimedel

Samtidig användning av sådana läkemedel kan öka den blodtryckssänkande effekten hos lisinopril-hydroklortiazid. Samtidig användning av nitroglycerin, andra nitrater eller andra vasodilatatorer kan sänka blodtrycket ytterligare.

Diabetesläkemedel

Epidemiologiska studier tyder på att samtidig administrering av ACE-hämmare och diabetesläkemedel (insulin och orala hypoglykemiska medel) kan ge en förstärkt blodglukossänkande effekt, vilket innebär en ökad risk för hypoglykemi. Detta verkar inträffa oftare under de första veckorna av kombinationsbehandlingen och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Amfotericin B (parenteral), karbenoxolon, kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) eller stimulerande laxermedel

Hydroklortiazid kan intensifiera störningar i elektrolytbalansen, i synnerhet hypokalemi.

Kalciumsalter

När läkemedlet ges tillsammans med tiaziddiuretika kan det medföra ökade serumkalciumnivåer.

Hjärtglykosider

Tiazidinducerad hypokalemi är associerad med en ökad risk för digitalistoxicitet.

Kolestyramin och kolestipol

Dessa kan fördröja eller minska absorption av hydroklortiazid. Därför ska sulfonamiddiuretika tas minst en 1 timme före eller 4-6 timmar efter att sådana läkemedel har tagits.

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t.ex. tubokurarinklorid)

Effekten av dessa läkemedel kan förstärkas av hydroklortiazid.

Trimetoprim

Samtidig administrering av ACE-hämmare och tiazider med trimetoprim ökar risken för hyperkalemi.

Sotalol

Tiazidinducerad hypokalemi kan öka risken för sotalolinducerad arytm.

Allopurinol

Samtidig administrering av ACE-hämmare och allopurinol ökar risken för skada på njurarna och kan leda till en ökad risk för leukopeni.

Ciklosporin

Samtidig administrering av ACE-hämmare och ciklosporin ökar risken för skada på njurarna och hyperkalemi. Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin.

Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Lovastatin

Samtidig administrering av ACE-hämmare och lovastatin ökar risken för hyperkalemi.

Prokainamid, cytostatika eller immunsuppressiva medel

Samtidig administrering av ACE-hämmare kan leda till en ökad risk för leukopeni (se avsnitt 4.4).

Trombolytika och/eller betablockerare

Lisinopril kan användas i kombination med trombolytika och betablockerare.

Hemodialys

Lisinopril/Hydroklortiazid är inte indicerat till patienter som genomgår dialys, eftersom en hög frekvens av anafylaktiska reaktioner har rapporterats från patienter som genomgått dialys med högpermeabla dialysmembran och samtidigt behandlats med ACE-hämmare. Kombinationen ska undvikas.

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Trimetoprim/sulfametoxazol

Patienter som får samtidig behandling med trimetoprim/sulfametoxazol kan löpa ökad risk för hyperkalemi (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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 beträffande risken för missbildningar till följd av exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en förhöjd risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare bedöms som essentiellt bör andra blodtryckssänkande behandlingsalternativ, vars säkerhet under graviditet är säkerställd, övervägas till patienter som planerar att bli gravid. Vid säkerställd graviditet bör behandling med ACE-hämmare genast avbrytas och, om lämpligt, byte till alternativ terapi initieras.

Det är känt att längre tids exponering för ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, retarderad skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se även avsnitt 5.3). Om exponering av ACE-hämmare har förekommit från graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudsundersökning av njurfunktion och skalle. Spädbarn, vars mödrar har använt ACE-hämmare, ska observeras noga med avseende på hypotoni (se även avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentära

perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

ACE-hämmare:

Eftersom det inte finns någon information angående användning av lisinopril-hydroklortiazid under amning, rekommenderas inte lisinopril-hydroklortiazid. I stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser som orsakar intensiv diures kan hämma mjölkproduktionen. Användningen av lisinopril- hydroklortiazid under amning rekommenderas inte. Om lisinopril-hydroklortiazid används under amning bör doserna hållas så låga som möjligt.

Överkänslighet mot sulfonamidderiverade läkemedel, hypokalemi och kärnikterus har också observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Liksom med andra antihypertensiva medel, kan läkemedel med en kombination av lisinopril och hydroklortiazid ha en mild till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta gäller speciellt i början av behandlingen eller när dosen ändras samt vid samtidigt intag av alkohol, men dessa effekter varierar beroende av individens känslighet.

Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel eller trötthet kan uppträda.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier har visat att biverkningarna hos kombinationspreparatet liknar med dem som redan har rapporterats för lisinopril och hydroklortiazid separat.

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med lisinopril/hydroklortiazid med följande frekvenser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$) inkluderande enstaka fall, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Metabolism och nutrition:

Mindre vanliga: gikt.

Centrala och perifera nervsystemet/Psykiska störningar

Vanliga: yrsel, som normalt mildras/försvinner vid dosreduktion och sällan kräver utsättning av läkemedlet. Huvudvärk, trötthet.

Mindre vanliga: parestesier, asteni.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: torr och envis hosta, som försvinner vid avslutande av behandlingen.

Hjärtat/Blodkärl

Vanliga: hypotension inklusive ortostatiskt hypotoni.

Mindre vanliga: palpitationer, bröstsmärtor, muskelspasmer och muskelsvaghet.

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: diarré, illamående, kräkningar, indigestion, pankreatit, muntorrhet.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Hudutslag

Sällsynta: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läpparna, tungan, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4).

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: impotens.

Övriga

Sällsynta: ett symptomkomplex som inkluderar ett eller flera av följande symptom: feber, vaskulit, myalgi, artralgi eller artrit, förhöjda ANA-titrar, förhöjd SR, eosinofili, leukocytos, hudutslag, ljuskänslighet, eller andra dermatologiska manifestationer.

Laboratorievärden

Kliniskt betydelsefulla förändringar i laboratorievärden är sällsynta. Enstaka fall av hyperglykemi, hyperurikemi och hyper- eller hypokalemi har noterats. Förhöjda kolesterol- och triglyceridnivåer kan uppträda med tiazidbehandling. En mindre ökning av blodurea och serumkreatinin ses vanligen hos patienter som inte tidigare har haft nedsatt njurfunktion. Dessa förändringar är vanligtvis reversibla efter utsättande av behandlingen. Anemi och/eller trombocytopeni och/eller leukopeni till följd av benmärgsdepression har rapporterats. Sällsynta fall av agranulocytos har rapporterats, men ett kausalt samband med kombinationspreparatet har inte fastställts. Mindre sänkningar i hemoglobin- och hematokritnivåerna rapporteras ofta hos hypertoni-patienter men har sällan någon klinisk betydelse, såvida inte andra orsaker till anemi föreligger.

Förhöjda leverenzymmer och/eller serumbilirubin har i sällsynta fall noterats, men ett kausalt samband med lisinopril/hydroklortiazid har inte fastställts.

Hemolytisk anemi har rapporterats i enstaka fall.

Biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna

Hydroklortiazid (ingen känd frekvens):

Infektioner och infestationer: sialadenit.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper): Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer).

Blodet och lymfsystemet: leukopeni, neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmärgsdepression.

Metabolism och nutrition: Anorexi, hyperglykemi, glukosuri, hyperurikemi, elektolytrubbningar (inklusive hyponatremi, hypokalemi, hypokloremisk alkalos och hypomagnesemi), förhöjda kolesterol- och triglyceridnivåer, gikt.

Psykiska störningar: rastlöshet, depression, sömnsvårigheter.

Centrala och perifera nervsystemet: aptitlöshet, parestesier, berusningskänsla

Ögon: xantopsi, övergående dimsyn, akut myopi, choroidal effusion och akut trångvinkelglaukom.

Öron och balansorgan: yrsel.

Hjärtat: postural hypotension, hjärtarytmier.

Blodkärl: nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: andningssvårigheter (inklusive pneumonit och lungödem).

ARDS (akut andnödssyndrom se avsnitt 4.4) (frekvens: mycket sällsynt)

Magtarmkanalen: magirritation, diarré, förstoppning, pankreatit.

Lever och gallvägar: gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot).

Hud och subkutan vävnad: fotosensitivitet, hudutslag, kutan lupus erytematosus-liknande reaktioner, aktivering av kutan lupus erytematosus, urtikaria, anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys.

Muskuloskeletala systemet och bindväv: muskelspasmer, muskelsvaghet.

Njurar och urinvägar: njursvikt, interstitiell nefrit.

Allmänna symtom: feber, svaghet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCT och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Lisinopril och andra ACE-hämmare:

Blodet och lymfsystemet:

Sällsynta: minskning av hemoglobin och hematokrit.

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

Metabolism och nutrition:

Mycket sällsynt: hypoglykemi.

Centrala och perifera nervsystemet/Psykiska störningar:

Vanliga: yrsel, huvudvärk, synkope.

Mindre vanliga: humörsvängningar, parestesier, svindel, smakförändringar, sömnstörningar.

Sällsynta: mental förvirring.

Ingen känd frekvens: depressiva symtom.

Hjärtat/Blodkärl:

Vanliga: ortostatiska effekter (inklusive hypotoni).

Mindre vanliga: Hjärtinfarkt eller slaganfall, möjligen sekundärt till kraftigt blodtrycksfall hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4), palpitationer, takykardi, Raynaud's syndrom.

Ingen känd frekvens: rodnad.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Vanliga: hosta (se avsnitt 4.4).

Mindre vanliga: rinit.

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

Magtarmkanalen:

Vanliga: diarré, kräkningar.

Mindre vanliga: illamående, buksmärta och indigestion.

Sällsynta: muntorrhet.

Mycket sällsynta: pankreatit, intestinalt angioödem.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: förhöjda leverenzymerna och bilirubin.

Mycket sällsynta: hepatit (hepatocellulär eller kolestatisk), gulsot och leversvikt (se avsnitt 4.4).

I mycket sällsynta fall har det rapporterats att biverkningen hepatit har utvecklats till leversvikt. För patienter som behandlas med kombinationen lisinopril/hydroklortiazid och som utvecklar gulsot eller uppvisar en tydlig ökning av leverenzymerna ska behandlingen med lisinopril/hydroklortiazid avbrytas och patienterna följas upp på lämpligt sätt.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: hudutslag, klåda.

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

Mycket sällsynta: svettningar, pemfigus, toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnson's syndrom och erytema multiforme.

Ett symptomkomplex som inkluderar ett eller flera av följande symptom har rapporterats: feber, vaskulit, myalgi, artralgi eller artrit, positiv ANA, förhöjd SR, eosinofili, leukocytos, hudutslag, ljuskänslighet, eller andra dermatologiska manifestationer.

Njurar och urinvägar:

Vanliga: nedsatt njurfunktion.

Sällsynta: uremi, akut njursvikt.

Mycket sällsynta: oliguri/anuri.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: impotens.

Sällsynta: gynekomasti.

Endokrina systemet

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

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Mindre vanliga: trötthet, asteni.

Undersökningar:

Mindre vanliga: ökning av blodurea, serumkreatinin och leverenzymerna, hyperkalemi.

Sällsynta: ökning av serumbilirubin, hyponatremi.

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
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik information om behandling vid överdosering av lisinopril/hydroklortiazid. Behandlingen bör vara symtomatisk och stödjande. Lisinopril/Hydroklortiazid Stada ska omedelbart sättas ut och patienten övervakas noggrant. Terapeutiska åtgärder bestäms utifrån symtomens natur och svårighetsgrad. Åtgärder bör vidtas för att förhindra absorption och påskynda utsöndringen. Om intaget skett nyligen rekommenderas induktion av kräkning och/eller magsköljning medan dehydrering, elektrolyttrubbning och hypotoni bör behandlas med standardmetoder.

Lisinopril

Tillgängliga data beträffande överdos hos människa är begränsade. Symtom på överdosering av ACE-hämmare kan omfatta hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolyttrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta.

Rekommenderad behandling vid överdos är fysiologisk saltlösning som intravenös infusion. Om hypotoni uppträder bör patienten placeras i chockläge. Behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer kan också övervägas. Om intaget skett nyligen, bör åtgärder vidtas för att eliminera lisinopril (t.ex. kräkning, magsköljning, administrering av absorberande ämnen och natriumsulfat). Lisinopril kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys (se 4.4 Varningar och försiktighet). Pacemakerbehandling är indicerad för terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och serumkreatinin ska kontrolleras ofta.

Hydroklortiazid

Symtom på överdosering med hydroklorid är ökad diures, sänkt medvetandegrad (inklusive koma), kramper, pares, hjärtarytmier och njursvikt. Bradykardi eller extensiva vagala reaktioner bör behandlas genom tillförsel av atropin. Om även digitalis intagits kan hypokalemiutlösta hjärtarytmier förvärras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare och tiaziddiuretika

ATC-kod: C09BA03

Verkningsmekanism:

De båda komponenterna, ACE-hämmare och diuretikum, har kompletterande verkan och utövar en additiv blodtrycksänkande effekt. ACE katalyserar omvandlingen av angiotensin I till angiotensin II, som har en kraftigt kärlsammandragande effekt och stimulerar aldosteronutsöndring. Den antihypertensiva effekten av lisinopril beror huvudsakligen på hämningen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som leder till sänkta plasmakoncentrationer av angiotensin II och aldosteron. Lisinopril verkar blodtryckssänkande även hos patienter med lågreninhypertoni. ACE är identiskt med kininas II, ett enzym som bryter ned bradykinin. Huruvida förhöjda nivåer av bradykinin (en potent vasodilator) bidrar till den terapeutiska effekten av lisinopril har inte fastställts.

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum och ett blodtryckssänkande medel som ökar reninaktiviteten i plasma. Hydroklortiazid dämpar njurens återabsorption av elektrolyter i distala tubuli och ökar

utsöndringen av natrium, klor, kalium, magnesium, bikarbonat och vatten. Utsöndringen av kalcium kan minskas. Samtidig administrering av lisinopril och hydroklortiazid ger en kraftigare blodtryckssänkning, än om någon av substanserna ges i monoterapi. Lisinopril motverkar normalt inte den kaliumförlust som medföljer hydroklortiazidbehandling.

Det är för närvarande okänt om kombinationen av lisinopril och hydroklortiazid har någon effekt på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet.

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

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

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCT och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCT ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCT: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kombinationstabletten är bioekvivalent med samtidig administrering av de separata aktiva substanserna.

Absorption

Lisinopril: Ungefär 25 %, med en interindividuell variabilitet på 6 – 60 %, för alla testade doser (5 – 80 mg). Absorptionen av lisinopril påverkas inte av födointag. Maximal serumkoncentration uppnås inom 6 – 8 timmar. Blodtryckseffekt observeras efter 1 – 2 timmar. Maximal effekt uppnås efter 6 timmar och kvarstår i minst 24 timmar.

Hydroklortiazid: Den diuretiska effekten observeras efter 2 timmar. Maximal effekt uppnås efter 4 timmar. Klinisk märkbar effekt kvarstår i 6 – 12 timmar.

Distribution:

Proteinbindning: Lisinopril binder inte till plasmaproteiner, förutom till ACE. En reducerad distributionsvolym kan resultera i högre plasmakoncentrationer hos äldre patienter än hos yngre patienter.

Halveringstid:

Lisinopril, efter upprepad dosering: 12 timmar.

Hydroklortiazid: 5½ - 15 timmar.

Metabolism/eliminering

Båda aktiva komponenterna utsöndras oförändrade via njurarna. Ca 60 % av peroralt administrerat hydroklortiazid utsöndras inom 24 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I djurförsök har ACE-hämmare visats orsaka skadliga effekter på den sena fosterutvecklingen, resulterande i fosterdöd och kongenitala missbildningar, speciellt avseende skallen. Fostertoxicitet, intrauterin tillväxthämning och öppen ductus arteriosus har även rapporterats. Dessa fynd under fosterutvecklingen tros delvis bero på en direkt effekt av ACE-hämmare på renin-angiotensinsystemet hos fostret och delvis på den ischemi som orsakas av hypotoni hos modern samt minskningar i foster-placenta-blodflöde och syre-/näringstillförsel till fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfatdihydrat (E341)

Magnesiumstearat (E470b)

Majsstärkelse

Mannitol (E421)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Al-blister i yterkartong: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98, 100, 200, 250, 400, 500 och 1000 tabletter per förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20055

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2004-03-26
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-01-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-19