

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zestril 5 mg, tabletter
Zestril 10 mg, tabletter
Zestril 20 mg, tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder lisinoprildihydrat tilsvarende 5 mg lisinopril
Hver tablett inneholder lisinoprildihydrat tilsvarende 10 mg lisinopril
Hver tablett inneholder lisinoprildihydrat tilsvarende 20 mg lisinopril

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

5 mg tablett: rund, rosa, udrasjert, bikonveks tablett med "♥ 5" på den ene siden og delestrek på den andre siden. Diameter 6 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

10 mg tablett: rund, rosa, udrasjert, bikonveks tablett med "♥ 10" på den ene siden og blank på den andre siden. Diameter 8 mm.

20 mg tablett: rund, rødbrun, udrasjert, bikonveks tablett med "♥ 20" på den ene siden og blank på den andre siden. Diameter 8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon

Behandling av hypertensjon

Hjertesvikt

Behandling av symptomatisk hjertesvikt

Akutt hjerteinfarkt

Korttidsbehandling (6 uker) hos hemodynamisk stabile pasienter innen 24 timer etter et akutt hjerteinfarkt.

Nyrekompplikasjoner ved diabetes mellitus

Behandling av nyresykdom hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes og begynnende nefropati (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zestril tas peroralt én gang daglig. Som med alle andre legemidler som tas én gang daglig, bør Zestril tas på omtrent samme tid hver dag. Absorpsjon av Zestriltabletter påvirkes ikke av mat. Dosen bør individualiseres i forhold til pasientprofilen og blodtrykksresponsen (se pkt. 4.4).

Hypertensjon

Zestril kan brukes alene, eller i kombinasjon med andre klasser av antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Startdose

Hos pasienter med hypertensjon er 10 mg den vanlige anbefalte startdosen. Pasienter med et sterkt aktivert renin-angiotensin-aldosteron system (særlig renovaskulær hypertensjon, salt og/eller volumtap, hjertesvikt, eller alvorlig hypertensjon) kan oppleve et sterkt blodtrykksfall etter første dose. En startdose på 2,5-5 mg er anbefalt hos slike pasienter og behandling bør igangsettes under medisinsk overvåkning. En lavere startdose er påkrevet ved nedsatt nyrefunksjon (se Tabell 1 nedenfor).

Vedlikeholdsdose

Den vanlige effektive vedlikeholdsdosen er 20 mg gitt som en daglig enkeltdose. Generelt, hvis den ønskede terapeutiske effekten ikke oppnås i løpet av en periode på 2 til 4 uker ved et dosenivå, kan dosen økes. Maksimumsdosen ved langtidsbehandling i kontrollerte kliniske studier var 80 mg/dag.

Pasienter som behandles med diuretika

Symptomatisk hypotensjon kan opptre etter påbegynt behandling med Zestril. Dette er mer sannsynlig hos pasienter som behandles med diuretika. Forsiktighet bør derfor utvises, da disse pasientene kan være volum- eller salt-depleterte. Hvis mulig, bør diuretikum seponeres 2-3 dager før behandling med Zestril påbegynnes. Hos hypertensive pasienter der det ikke er mulig å seponere behandlingen med diuretikum, bør Zestrilbehandlingen begynne med en 5 mg dose. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes. Den påfølgende doseringen av Zestril bør tilpasses blodtrykksresponsen. Hvis det er påkrevet, kan behandlingen med diuretikum gjenopptas (se pkt. 4.4 og 4.5).

Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør baseres på kreatininclearance, i henhold til Tabell 1 under.

Tabell 1. Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon

Kreatininclearance (ml/min)	Startdose (mg/dag)
Mindre enn 10 ml/min (inkludert pasienter på dialyse)	2,5 mg*
10 - 30 ml/min	2,5 - 5 mg
31 - 80 ml/min	5 - 10 mg

* Dosering og/eller frekvens av administrasjonen justeres i forhold til blodtrykksresponsen.

Dosen kan titreres opp til blodtrykket er kontrollert, til et maksimum av 40 mg daglig.

Hypertensive barn og ungdom i alderen 6-16 år

Den anbefalte startdosen er 2,5 mg én gang daglig hos pasienter fra 20 til < 50 kg, og 5 mg én gang daglig hos pasienter $\geq$ 50 kg. Doseringen bør tilpasses individuelt til maksimalt 20 mg daglig hos pasienter som veier 20 til < 50 kg, og 40 mg hos pasienter $\geq$ 50 kg. Doser over 0,61 mg/kg (eller over 40 mg) er ikke undersøkt hos barn (se pkt. 5.1).

Hos barn med nedsatt nyrefunksjon bør en lavere initialdose eller økt doseringsintervall vurderes.

Hjertesvikt

Hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt bør Zestril brukes som tilleggshandling sammen med diuretika, og når relevant, sammen med digitalis eller beta-blokkere. Behandling med Zestril kan begynne med en daglig dose på 2,5 mg, som inntas under medisinsk overvåkning, for å bestemme starteffekten på blodtrykket. Zestrildosen bør økes:

- med ikke mer en 10 mg om gangen,
- ved intervaller på ikke mindre enn to uker,
- til den høyeste dosen som tåles av pasienten, opp til et maksimum på 35 mg én gang daglig.

Dosejustering bør baseres på den kliniske responsen til hver enkelt pasient. Pasienter med høy risiko for symptomatisk hypotensjon, for eksempel pasienter med saltmangel, med eller uten hyponatremi, pasienter med hypovolemi, eller pasienter som har mottatt store doser diuretikum, bør få korrigert disse tilstandene hvis mulig før behandling med Zestril.

Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes (se pkt. 4.4).

Akutt hjerteinfarkt

Pasienter bør, ved behov, få vanlige anbefalte behandling som trombolytika, aspirin og beta-blokkere. Intravenøs eller transdermal glyceryl trinitritt kan også brukes sammen med Zestril.

Startdose (første tre dager etter infarkt)

Behandling med Zestril kan begynne innen 24 timer etter begynnende symptomer.

Behandling bør ikke igangsettes hvis det systoliske blodtrykket er under 100 mmHg. Den første Zestrildosen som gis er 5 mg peroralt etterfulgt av 5 mg etter 24 timer, etterfulgt av 10 mg etter 48 timer og deretter 10 mg én gang daglig. Pasienter med lavt systolisk blodtrykk (120 mmHg eller mindre) ved begynnelsen av behandlingen, eller i løpet av de tre første døgn etter infarkt, bør gis en lavere dose – 2,5 mg peroralt (se pkt. 4.4). Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min), bør den første Zestrildoseringen justeres i forhold til pasientens kreatininclearance (se Tabell 1).

Vedlikeholdsdose

Vedlikeholdsdosen er 10 mg én gang daglig. Hvis hypotensjon oppstår (systolisk blodtrykk $\leq$ 100 mmHg) kan det gis en daglig vedlikeholdsdose på 5 mg, med midlertidig reduksjon til 2,5 mg om nødvendig. Hvis vedvarende hypotensjon oppstår (systolisk blodtrykk $\leq$ 90 mmHg i mer enn en time) bør Zestril seponeres. Behandling bør fortsette i seks uker og da bør pasienten undersøkes på nytt. Pasienter som utvikler symptomer på hjertesvikt bør fortsette med Zestril (se pkt. 4.2).

Nyrekompplikasjoner ved diabetes mellitus

Hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes og begynnende nefropati, anbefales dosen 10 mg Zestril én gang daglig, som ved behov kan økes til 20 mg én gang daglig, for å oppnå et diastolisk blodtrykk < 90 mmHg. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min), bør begynnerdosen av Zestril justeres i forhold til pasientens kreatininclearance (se Tabell 1).

Pediatrisk populasjon

Det er begrensede data på effekt og sikkerhet hos hypertensive barn og ungdom i alderen 6-16 år, men det er ingen data på andre indikasjoner (se pkt. 5.1). Zestril er ikke anbefalt til barn ved andre indikasjoner enn hypertensjon.

Zestril anbefales ikke til barn under 6 år eller til barn med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 5.2).

Eldre

I kliniske studier var det ingen aldersrelatert endring i effekt- eller sikkerhets-profilen av legemidlet. Når høy alder er forbundet med nedsatt nyrefunksjon, bør dosering gjøres i henhold til retningslinjene beskrevet i Tabell 1. Deretter bør dosen justeres ifølge blodtryksresponsen.

Bruk hos nyretransplanterte pasienter

Manglende erfaring med Zestril hos nylig nyretransplanterte pasienter gjør at behandling med Zestril ikke anbefales hos denne pasientgruppen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor Zestril, overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller en annen ACE-hemmer.

- Angioødem i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hemmere.
- Samtidig bruk av Zestril ved behandling med sakubitril/valsartan. Zestril skal ikke initieres tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med sakubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Andre og tredje trimester i svangerskap (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Zestril og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Symptomgivende hypotensjon:

Symptomatisk hypotensjon ses sjelden hos ukompliserte hypertensive pasienter. Hos hypertensive pasienter som får Zestril, forekommer hypotensjon mer sannsynlig hos volumdepleterte pasienter; for eksempel pga. behandling med diuretika, diettrelatert saltrestriksjon, dialyse, diaré eller oppkast, eller hos pasienter som har alvorlig renin-avhengig hypertensjon (se pkt. 4.5 og 4.8). Symptomatisk hypotensjon er observert hos pasienter med hjertesvikt, med eller uten assosiert nedsatt nyrefunksjon. Dette vil mest sannsynlig forekomme hos pasienter med mer alvorlig grad av hjertesvikt; kjennetegnet ved bruk av høye doser med loopdiuretika, hyponatremi og funksjonelt nedsatt nyrefunksjon, enn ved mild/moderat hjertesvikt. Hos pasienter med økt risiko for symptomatisk hypotensjon bør oppstart av behandling og dosejustering overvåkes nøye. Lignende vurderinger gjelder for pasienter med ischemisk eller cerebrovaskulær sykdom, der kraftig blodtrykksfall kan føre til hjerteinfarkt eller cerebrovaskulære komplikasjoner.

Ved hypotensjon, plasseres pasienten i liggende stilling og om nødvendig gis intravenøs infusjon av normal saltløsning. En forbigående hypotensiv respons er ikke en kontraindikasjon mot videre dosering, som vanligvis kan gis uten problemer etter volumøkning og påfølgende blodtryksstigning.

Hos noen pasienter med hjertesvikt, som har normalt eller lavt blodtrykk, kan tilleggssenkning av blodtrykket forekomme ved bruk av Zestril. Dette er en forventet effekt og er vanligvis ikke en grunn til å avslutte behandlingen. Hvis hypotensjon blir symptomatisk, kan en reduksjon av dosen eller seponering av Zestril være nødvendig.

Hypotensjon ved akutt hjerteinfarkt:

Behandling med Zestril må ikke igangsettes ved akutt hjerteinfarkt hos pasienter som er i risiko for alvorlig forverring av hemodynamiske forhold etter behandling med en vasodilator. Dette er pasienter med systolisk blodtrykk på 100 mm Hg eller lavere, eller de med kardiogent sjokk. I løpet av de første tre dagene etter et infarkt, bør dosen reduseres hvis blodtrykket er 120 mm Hg eller lavere. Vedlikeholdsdoser bør reduseres til 5 mg eller midlertidig til 2,5 mg, hvis det systoliske blodtrykket er 100 mm Hg eller lavere. Hvis hypotensjon vedvarer (systolisk blodtrykk $< 90 \text{ mm Hg}$ i mer enn en time) bør Zestril seponeres.

Aorta og mitralklaffstenose/ hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre ACE-hemmere, bør Zestril gis med forsiktighet til pasienter med mitralklaffstenose, eller obstruksjon i utløpet av venstre ventrikel; slik som aortastenose eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $< 80 \text{ ml/min}$), bør startdosen med Zestril justeres i henhold til pasientens kreatininclearance (se Tabell 1 under pkt. 4.2) og deretter som en funksjon av pasientens respons til behandlingen. Rutinemessig overvåking av kalium og kreatinin er en del av normal medisinsk praksis for disse pasientene.

Hos pasienter med hjertesvikt kan hypotensjon, som følge av begynnende behandling med ACE-hemmer, lede til ytterligere svekkelse av nyrefunksjonen. Akutt nyresvikt, vanligvis reversibel, er rapportert i slike tilfeller.

Hos noen pasienter med tosidig nyrearteriestenose, eller med stenose av en arterie til en enslig nyre, som er behandlet med ACE-hemmere, øker blodurinstoff og S-kreatinin. Økningene er vanligvis reversible etter seponering. Økte verdier er særlig sannsynlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hvis renovaskulær hypertensjon også er tilstede er det en økt risiko for alvorlig hypotensjon og ytterligere reduksjon av nyrefunksjonen. Hos disse pasientene bør behandling igangsettes under nøye medisinsk overvåking med lave doser og forsiktig dosetitrering. Da behandling med diuretika kan være et bidrag til det ovennevnte, bør disse seponeres og nyrefunksjonen bør overvåkes i de første ukene med Zestrilbehandling.

Økt S-urinstoff og S-kreatinin er sett hos noen hypertensive pasienter uten tilsynelatende renovaskulær sykdom. Økningen er da vanligvis liten og forbigående, særlig når Zestril er gitt samtidig med et diuretikum; dette er mer sannsynlig hos pasienter med allerede nedsatt nyrefunksjon. Dosereduksjon og/eller seponering av diuretikumet og/eller Zestril kan være nødvendig.

Ved akutt hjerteinfarkt bør ikke behandling med Zestril igangsettes hos pasienter med tegn på nedsatt nyrefunksjon, definert som S-kreatinin > 177 mikromol/l og/eller proteinuri > 500 mg/24 timer. Hvis nedsatt nyrefunksjon utvikles under behandling (S-kreatinin > 265 mikromol/l eller fordobling av før-behandlingsnivå) bør seponering av Zestril overveies.

Hypersensitivitet (angioødem)

Angioneurotisk ødem med hevelse av ansiktet, ekstremiteter, leppe, tunge, glottis og/eller larynx er sjeldent rapportert hos pasienter som er behandlet med ACE-hemmere, inkludert Zestril. Dette kan forekomme når som helst under terapi. I slike tilfeller må Zestril seponeres umiddelbart og pasienten må gis behandling og observeres nøye til hevelsen forsvinner. Selv i tilfeller der bare tungen er affisert, uten luftveisblokkade, kan det kreves forlenget observasjon, da behandling med antihistaminer og kortikosteroider ikke alltid er tilstrekkelig.

Dødsfall er svært sjeldent rapportert som følge av angioødem forbundet med larynxødem eller tungeødem. Pasienter med ødem av tunge, glottis eller larynx, vil sannsynligvis oppleve luftveisobstruksjon, særlig hvis de har gjennomgått kirurgi i luftveiene. I slike tilfeller må det gis øyeblikkelig hjelp. Dette kan medføre bruk av adrenalin og/eller vedlikehold av åpne luftveier. Pasienten bør være under nøye medisinsk overvåking til fullstendig og vedvarende opphør av symptomene har funnet sted.

ACE-hemmere kan føre til en høyere frekvens av angioødem hos sorte enn hos ikke-sorte pasienter.

Pasienter med en anamnese på angioødem uavhengig av behandling med ACE-hemmer, kan ha økt risiko for angioødem mens de får behandling med en ACE-hemmer (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av ACE-hemmere med sakubitril/valsartan er kontraindisert som følge av den økte risikoen for angioødem. Behandling med sakubitril/valsartan må ikke initieres tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med Zestril. Behandling med Zestril må ikke initieres tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med sakubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av ACE-hemmere med racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til økt risiko for angioødem (f.eks. hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) (se pkt. 4.5). Forsiktighet skal utvises ved oppstart av racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos pasienter som allerede bruker en ACE-hemmer.

Hemodialyse-pasienter

Anafylaktoide reaksjoner er rapportert hos pasienter dialysert med ”high flux”- membraner (f.eks. AN 69) og behandlet samtidig med en ACE-hemmer. Hos disse pasientene bør det overveies å bruke en annen type dialysemembran eller en annen klasse hypertensiva.

Anafylaktoide reaksjoner ved bruk av lavtettets (LDL)-lipoprotein aferese

I sjeldne tilfeller har pasienter som tar ACE-hemmere, under LDL-lipoprotein aferese med dekstransulfat, opplevd livstruende anafylaktoide reaksjoner. Disse reaksjonene ble unngått ved å unngå behandling med ACE-hemmere før hver aferese.

Desensibilisering

Pasienter som får ACE-hemmere under desensibiliserende behandling (f.eks. bie- og vepsegift), har opplevd anafylaktoide reaksjoner. Hos de samme pasientene uteble disse reaksjonene når ACE-hemmerne ble midlertidig seponert, men symptomene kom tilbake ved utilsiktet re-administrasjon av legemidlet.

Leversvikt

I svært sjeldne tilfeller er ACE-hemmere blitt assosiert med et syndrom som starter med kolestatisk gulsott eller hepatitt og progredierer til raskt fulminant nekrose og (av og til) død. Mekanismen er ikke kjent. Pasienter som får Zestril og som utvikler gulsott eller markert stigning av leverenzymene bør avslutte behandlingen med Zestril og få passende medisinsk oppfølging.

Neutropeni og agranulocytose

Neutropeni, agranulocytose, trombocytopeni og anemi er rapportert hos pasienter behandlet med ACE-hemmere. Hos pasienter med normal nyrefunksjon og ingen andre kompliserende faktorer, forekommer neutropeni sjeldent. Neutropeni og agranulocytose er reversible etter seponering av ACE-hemmeren. Zestril bør brukes med stor varsomhet hos pasienter med vaskulær kollagen sykdom, pasienter som får immunosuppressiv behandling eller terapi med allopurinol eller prokainamid, eller en kombinasjon av disse kompliserende faktorene; særlig hvis nedsatt nyrefunksjon allerede er tilstede. Noen av disse pasientene utviklet alvorlige infeksjoner, som i noen tilfeller ikke reagerte på antibiotika behandling. Hvis Zestril skal brukes hos slike pasienter anbefales jevnlig måling av hvite blodceller og pasientene bør rådes til å rapportere ethvert tegn til infeksjon.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Etnisitet

ACE-hemmere gir en høyere frekvens av angioødem hos sorte pasienter enn hos ikke-sorte pasienter. Som for andre ACE-hemmere kan Zestril senke blodtrykket mindre hos sorte enn hos ikke-sorte, muligens fordi det er høyere prevalens av lav-renin tilfeller i den sorte hypertensive befolkningen.

Hoste

Hoste er rapportert ved bruk av ACE-hemmere. Hosten er karakterisert ved å ikke være produktiv, vedvarende og reversibel etter seponering av behandlingen. Hoste forårsaket av ACE-hemmere bør vurderes som en av differensialdiagnosene ved hoste.

Kirurgi og anestesi

Hos pasienter som gjennomgår større kirurgiske inngrep, eller under anestesi med legemidler som forårsaker hypotensjon, kan Zestril blokkere dannelse av angiotensin II sekundært til kompensatorisk frigjøring av renin. Hvis hypotensjon opptrer og vurderes forårsaket av denne mekanismen, kan den korrigeres ved volumøkning.

Hyperkalemi

ACE-hemmere inhiberer frigjøringen av aldosteron, og kan derfor føre til hyperkalemi. Effekten er vanligvis ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hyperkalemi kan imidlertid forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus og/eller hos pasienter som tar kaliumtilskudd (inkludert salterstatninger), kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren eller amilorid) eller andre legemidler forbundet med økt serumkalium (f.eks. heparin, trimetoprim eller kotrimoksazol, også kjent som trimetoprim-sulfametoksazol), og spesielt aldosteronantagonister eller angiotensinreseptor-blokkere. Kaliumsparende diuretika og angiotensinreseptor-blokkere bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tar ACE-hemmere, og serumkalium og nyrefunksjonen bør overvåkes (se pkt. 4.5).

Diabetespasienter

Hos diabetes pasienter behandlet med orale antidiabetika eller insulin, bør det være nøye oppfølging av blodsukker i løpet av den første måneden med behandling med en ACE-hemmer (se pkt. 4.5).

Litium

Kombinasjonen av Zestril og litium er generelt ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Graviditet

Graviditet: Behandling med ACE-hemmere bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ anti-hypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil bruk under graviditet. Hvis graviditet er påvist, bør behandling med ACE-hemmere stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Antihypertensive midler

Når Zestril kombineres med andre antihypertensive midler (f.eks. glyseroltrinitrat og andre nitrater, eller andre vasodilatorer), kan et additivt fall i blodtrykket forekomme.

Kombinasjon av lisinopril med legemidler som inneholder aliskiren bør unngås (se pkt. 4.3 og 4.4).

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som kan øke risikoen for angioødem

Samtidig bruk av ACE-hemmere med sakubitril/valsartan er kontraindisert da dette øker risikoen for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hemmere og «mammalian target of rapamycin»-hemmere (mTOR-hemmere) (f.eks. temsirolimus, sirolimus, everolimus), nøytral endopeptidase (NEP)-hemmere (f.eks. racekadotril), vildaglipatin eller vevsplasminogenaktivator kan øke risikoen for angioødem (se pkt. 4.4).

Diuretika

Når et diuretikum brukes i tillegg til behandling med Zestril, vil den antihypertensive effekten vanligvis være additiv.

Pasienter som allerede bruker diuretika og særlig de som nylig har begynt med slik behandling, kan av og til oppleve uttalt blodtryksreduksjon når behandling med Zestril igangsettes. Muligheten for symptomatisk hypotensjon med Zestril kan minimeres ved å avslutte behandlingen med diuretika før igangsetting av Zestrilbehandling (se pkt. 4.4 og 4.2).

Kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, salterstatninger med kalium og andre legemidler som kan medføre økte kaliumnivåer

Selv om serumkalium vanligvis forblir innenfor normalverdier, kan hyperkalemi forekomme hos noen pasienter som behandles med Zestril. Bruk av kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller kaliuminnholdende salterstatninger kan føre til en signifikant forhøyet serumkalium, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør også utvises når Zestril administreres i kombinasjon med andre virkestoffer som øker serumkalium, slik som trimetoprim og kotrimoksazol (trimetoprim-sulfametoksazol) da trimetoprim er kjent for å virke som et kaliumsparende diuretika som amilorid. Kombinasjonen av Zestril med de ovennevnte legemidlene er derfor ikke anbefalt. Dersom samtidig bruk er indisert bør de brukes med forsiktighet og med jevnlig overvåking av serumkalium.

Når Zestril gis sammen med et diuretikum som gir kaliumtap, kan dette motvirke hypokalemi.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan forekomme ved samtidig bruk av ACE-hemmere og ciklosporin. Overvåking av serumkalium er anbefalt.

Heparin

Hyperkalemi kan forekomme ved samtidig bruk av ACE-hemmere og heparin. Overvåking av serumkalium er anbefalt.

Litium

Reversible økninger i S-litium konsentrasjoner og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere. Samtidig bruk av tiaziddiuretika kan øke risikoen for litiumtoksisitet og forverre den allerede eksisterende litiumtoksisiteten forårsaket av ACE-hemmere. Bruk av litium samtidig med Zestril er ikke anbefalt, men hvis denne kombinasjonen er nødvendig må S-litiumnivåer måles hyppig (se pkt. 4.4).

Ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) inkludert acetylsalicylsyre $\geq 3\text{g/dag}$

Når ACE-hemmere administreres samtidig med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (dvs. acetylsalicylsyre på anti-inflammatorisk doseringsregime, COX-2-hemmere og ikke-selektive NSAIDs), kan en demping av den antihypertensive effekten oppstå. Samtidig bruk av ACE-hemmere og NSAIDs kan føre til en økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, og en økning i serumkalium, spesielt hos pasienter med dårlig preeksisterende nyrefunksjon. Disse effektene er vanligvis reversible. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert, og man bør vurdere å overvåke nyrefunksjonen etter initiering av samtidig behandling og senere periodisk.

Gull

Nitritreaksjoner (symptomer på vasodilatering inkludert rødme, kvalme, svimmelhet og hypotensjon, som kan være svært alvorlige) etter injeksjon med gull (f.eks. natrium aurotiomalat), er rapportert hyppigere hos pasienter som behandles med ACE-hemmere.

Trisykliske antidepressiva/antipsykotika/anestesimidler

ACE-hemmere brukt samtidig med visse legemidler til bruk ved anestesi, trisykliske antidepressiva og antipsykotika, kan resultere i ytterligere reduksjon av blodtrykket (se pkt. 4.4.).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan redusere den antihypertensive effekten av ACE-hemmere.

Antidiabetika

Resultatene fra epidemiologiske studier tilsier at samtidig bruk av ACE-hemmere og antidiabetika (insuliner og hypoglykemiske midler til peroralt bruk), kan føre til en ytterligere senkning av blodsukkeret, med fare for hypoglykemi. Dette fenomenet synes å opptre hyppigere i løpet av de første ukene med samtidig bruk av disse legemidlene og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Acetylsalisylsyre, trombolytika, beta-blokkere og nitrater

Zestril kan brukes samtidig med acetylsalisylsyre (kardiologiske doser), trombolytika, beta-blokkere og/eller nitrater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling med ACE-hemmere er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med ACE-hemmere kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ anti-hypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med ACE-hemmere stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for ACE-hemmere i andre og tredje trimester kan medføre føtotoxiskitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker, se også pkt. 5.3.

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for ACE-hemmere i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt ACE-hemmere under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Zestril ved amming, er Zestril ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ved kjøring av bil, eller ved bruk av maskiner, bør det tas hensyn til at tilfeller av svimmelhet eller tretthet kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

Følgende uønskede bivirkninger er observert og rapportert ved behandling med Zestril og andre ACE-hemmere med følgende frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige (≥ 100 til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) svært sjeldne ($< 10\ 000$), ukjent (kan ikke defineres utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	Sjeldne:	Hemoglobinreduksjon og hematokrittreduksjon.
	Svært sjeldne:	Benmargsdepresjon, anemi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytose (se pkt. 4.4), hemolytisk anemi, lymfadenopati, autoimmun sykdom
Forstyrrelser i immunsystemet Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer: Nevrologiske sykdommer og psykiatriske lidelser:	Ukjent:	Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner
	Svært sjeldne:	Hypoglykemi
Hjertesykdommer:	Vanlige:	Svimmelhet og hodepine.
	Mindre vanlige:	Labil sinnsstemning, parestesi, vertigo, smaksforstyrrelse, søvnforstyrrelser, hallusinasjoner.
	Sjeldne:	Mental forstyrrelse, olfaktoriske forstyrrelser
	Frekvens ukjent:	Symptomer på depresjon, synkope.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:	Vanlige:	Ortostatiske effekter (inkludert hypotensjon). Hjerteinfarkt eller cerebrovaskulære hendelser, muligens sekundært til uttalt hypotensjon hos høyrisikopasienter (se pkt. 4.4), hjertebank og takykardi. Raynauds fenomen.
		Hoste.
	Mindre vanlige:	Rhinitt.
Gastrointestinale sykdommer:	Svært sjeldne:	Bronkospasme og sinusitt. Allergisk alveolitt/eosinofil pneumoni.
	Vanlige:	Diaré og oppkast.
	Mindre vanlige:	Kvalme, magesmerter og fordøyelsesbesvær.
	Sjeldne	Munntørhet.
Hud- og underhudssykdommer:	Svært sjeldne:	Pankreatitt, hepatitt- enten hepatocellulær eller cholestatisk, gulsott, leversvikt Intestinalt angioødem.
	Mindre vanlige:	Utslett, pruritus.
	Sjeldne:	Urtikaria, alopeci, psoriasis, hypersensitivitet/angionevrotisk ødem: angionevrotisk ødem i ansiktet, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og eller larynx (se pkt. 4.4)
	Svært sjeldne:	Svette, pemfigus, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme,

kutant pseudolymfom..

Et symptom kompleks er rapportert som inkluderer en eller flere av følgende: Feber, vaskulitt, myalgi, artralgi/artritt, positiv antinukleær antistoff (ANA), forhøyet senkningreaksjon (SR), eosinofile og leukocytter, utslett, fotosensitivitet eller andre hudmanifestasjoner.

Sykdommer i nyre- og urinveier:	Vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon
	Sjeldne:	Uremi, akutt nyresvikt.
	Svært sjeldne:	Oliguri/anuri.
Endokrine sykdommer:	Sjeldne:	Tilstand med uhensiktsmessig antidiuretisk hormonsekresjon (SIADH)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:	Mindre vanlige:	Impotens.
	Sjeldne:	Gynekomasti.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	Mindre vanlige:	Tretthet og asteni.
Undersøkelser:	Mindre vanlige:	Økning i S-urea, økning i S-kreatinin, økning i leverenzymmer, hyperkalemi.
	Sjeldne:	Økninger i S-bilirubin, hyponatremi.

Sikkerhetsdata fra kliniske studier antyder at lisinopril generelt er veltolerert hos hypertensive barn, og at sikkerhetsprofilen i denne aldersgruppen er sammenlignbar med den som er sett hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Begrensede data er tilgjengelig om overdose hos mennesker. Symptomer forbundet med overdosering av ACE-hemmere er hypotensjon, sirkulatorisk sjokk, elektrolyttforstyrrelser, nyresvikt, hyperventilering, takykardi, palpitasjoner, bradykardi, svimmelhet, angst og hoste. Anbefalt behandling av overdosering er intravenøs infusjon av isoton saltløsning. Hvis hypotensjon oppstår plasseres pasienten i sjokkposisjon. Hvis det er tilgjengelig, kan også behandling med angiotensin II infusjon og/eller intravenøse katekolaminer vurderes. Hvis Zestriltableten er tatt nylig kan fjerning av Zestril prøves (for eksempel emesis, ventrikkelaspirasjon, inntak av absorpsjonsmidler og natriumsulfat. Zestril kan fjernes fra den generelle sirkulasjonen ved hemodialyse (se pkt. 4.4). Pacemaker er indisert ved terapieresistent bradykardi. Vitale tegn, S-elektrolytter og kreatinin bør følges jevnlig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin konvertase-hemmer.
ATC kode: C09AA03

Virkningsmekanisme

Zestril er en peptidyl dipeptidase hemmer. Den hemmer ACE, som katalyserer omdannelse av angiotensin I til vasokonstriktorpeptidet angiotensin II. Angiotensin II stimulerer også aldosteron- utskillelse fra binyrebarken. Hemming av ACE resulterer i senket konsentrasjon av angiotensin II, som igjen resulterer i mindre vasopressor aktivitet og redusert aldosteron utskillelse. Det siste kan resultere i økning av S-kalium.

Farmakodynamiske effekter

Hovedmekanismen for lisinoprils blodtrykkssenkende effekt antas å være hemming av renin-angiotensin-aldosteron-systemet, men til tross for dette virker lisinopril antihypertensivt også hos pasienter med hypertensjon med lave reninnivåer. ACE er identisk med kininase II, et enzym som degraderer bradykinin. Hvorvidt økte nivåer av bradykinin, som er et potent vasodilatorisk peptid, spiller en rolle for den terapeutiske effekten av lisinopril er ikke avklart.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Zestril på mortalitet og morbiditet ved hjertesvikt er studert ved sammenligning av høye doser (32,5 mg eller 35 mg én gang daglig) med lave doser (2,5 mg eller 5 mg én gang daglig). I en studie av 3164 pasienter, med en median oppfølgingstid på 46 måneder for overlevende pasienter, ga høydose Zestril 12 % redusert risiko i det kombinerte endepunktet totalmortalitet og total sykehusinnleggelse ($p = 0,002$) og en 8 % redusert risiko for endepunktene totalmortalitet og kardiovaskulær sykehusinnleggelse ($p = 0,036$), sammenlignet med lavdose. Risikoreduksjoner for totalmortalitet (8 %; $p = 0,128$) og "kardiovaskulær mortalitet" (10 %; $p = 0,073$) ble observert. I en post-hoc analyse, var antall sykehusinnleggelser p.g.a hjertesvikt redusert med 24 % ($p = 0,002$) hos pasienter med høydose Zestril sammenlignet ved lave dose. Symptomatiske fordeler var sammenlignbare hos pasienter behandlet med høydose og med lav-dose Zestril.

Resultatene av studien viste at den totale bivirkningsprofilen hos pasienter behandlet med høy- eller lavdose Zestril var sammenlignbar, både når det gjaldt type og antall bivirkninger. Forutsigbare hendelser som følge av ACE- hemming, slik som hypotensjon og endret nyrefunksjon, var håndterbare og førte sjelden til seponering av behandling. Hoste forekom sjeldnere hos pasienter behandlet med høydose Zestril enn ved lavdosebehandling.

I GISSI-3 studien ble en 2 X 2 faktoriell design brukt til å sammenligne effekten av Zestrilbehandling med effekten av glyseryltrinitrat, gitt enten alene eller i kombinasjon, sammenlignet med kontroll. Medikasjon ble gitt i seks uker til 19.394 pasienter med start innen 24 timer etter et hjerteinfarkt. Zestrilbehandling ga statistisk signifikant risikoreduksjon i mortalitet i forhold til kontrollgruppen på 11 % ($2p = 0,03$).

Risikoreduksjonen med glyseryltrinitrat alene var ikke signifikant, men i kombinasjon med Zestril ble det oppnådd en statistisk signifikant risikoreduksjon av mortalitet på 17 % sammenlignet med kontrollgruppen ($2p = 0,02$). I subgruppen eldre (> 70 år) og kvinner, på forhånd definert som pasienter med høy mortalitetsrisiko, ble det observert signifikante fordeler for et endepunkt som kombinerte mortalitet og hjertefunksjon. Signifikant forbedring i forhold til det kombinerte endepunktet ble vist både for høyrisikogruppene og for alle pasienter, behandlet med enten Zestril alene eller i kombinasjon med glyceryltrinitrat i seks uker, noe som indikerer en beskyttende effekt av Zestril. Som forventet ved vasodilatorisk behandling økte forekomsten av hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon, men dette ble ikke forbundet med en tilsvarende økning i mortalitet.

Zestril ble sammenlignet med en kalsiumblokker hos 335 hypertensive pasienter med type 2 diabetes og begynnende nefropati, karakterisert ved mikroalbuminuri. Zestril 10 mg til 20 mg ble gitt én gang daglig i 12 måneder, i en dobbel-blind, randomisert multisenter studie. Systolisk/diastolisk blodtrykk ble redusert med 13/10 mm Hg og albuminutskillelse i urin ble redusert med 40 %. Sammenligning med kalsiumblokker, som ga lignende reduksjon i blodtrykket, fikk pasienter behandlet med Zestril signifikant større reduksjon i albuminutskillelse i urin. Dette indikerer at Zestril reduserer mikroalbuminuri ved en direkte virkning på nyrevevet, i tillegg til den blodtrykkssenkende effekten.

Lisinoprilbehandling påvirker ikke glykemisk kontroll, som vist ved mangel på signifikant effekt på glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}).

Legemidler som virker på Renin-angiotensin systemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

Pediatrisk populasjon

I en klinisk studie som involverte 115 hypertensive pediatriske pasienter i alderen 6 til 16 år, fikk pasienter som veide mindre enn 50 kg enten 0,625 mg, 2,5 mg eller 20 mg Zestril én gang daglig, og pasienter som veide 50 kg eller mer fikk enten 1,25 mg, 5 mg eller 40 mg Zestril én gang daglig. I slutten av andre uke senket Zestril, administrert én gang daglig, trough-blodtrykket på en doseavhengig måte med en konsistent antihypertensiv effekt vist ved doser større enn 1,25 mg.

Denne effekten ble bekreftet i en seponeringsfase, hvor det diastoliske blodtrykket steg med ca. 9 mm Hg mer hos pasienter randomisert til placebo enn det gjorde hos pasienter som ble randomisert til å fortsette på middels eller høy dose lisinopril. Den doseavhengige antihypertensive effekten av lisinopril var konsistent på tvers av flere demografiske undergrupper: alder, Tanner-stadium, kjønn og rase.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Lisinopril er en ACE-hemmer uten sulfhydryl, som er aktiv ved peroral administrasjon.

Absorpsjon

Maksimal serumkonsentrasjon av lisinopril oppnås normalt innen 7 timer etter oralt inntak. Hos pasienter med akutt hjerteinfarkt var det en trend at maksimal serumkonsentrasjon kom litt senere. Basert på uringjenvinning, er gjennomsnittlig absorpsjon av lisinopril ca. 25 %, med en interindividuell variasjon på 6-60 % ved alle undersøkte doser (5-80 mg). Den absolutte biotilgjengeligheten reduseres med ca. 16 % hos pasienter med hjertesvikt. Lisinoprilabsorpsjon er ikke påvirket av matinntak.

Distribusjon

Lisinopril synes ikke å være bundet til andre proteiner enn sirkulerende ACE. Rottestudier indikerer at lisinopril krysser blod-hjerne barrieren i liten grad.

Eliminasjon

Lisinopril metaboliseres praktisk talt ikke og utskilles uendret i urin. Ved gjentatt dosering har lisinopril en effektiv halveringstid på 12,6 timer. Clearance av lisinopril hos friske frivillige er ca. 50 ml/min. Synkende serumkonsentrasjoner medfører en forlenget terminal fase, men dette bidrar ikke til akkumulering av legemidlet. Denne terminale fasen representerer antagelig mettbart binding til ACE ved maksimal Zestrilabsorpsjon og er ikke proporsjonal med dose.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon hos cirrhotiske pasienter ga senket lisinopril absorpsjon (ca. 30 %, målt ved uringjenvinning), men en økning i tilgjengelighet (ca. 50 %) i forhold til friske frivillige p.g.a. senket clearance.

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon minsker utskillelsen av lisinopril via nyrene, men denne senkningen har klinisk interesse bare når glomerulærfiltrasjonen er under 30 ml/min. Ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (creatinin clearance 30-80 ml/min) økte mean AUC med kun 13%, mens en 4-5-doblet økning i mean AUC ble sett ved sterkt nedsatt nyrefunksjon (creatinin clearance 5-30 ml/min).

Lisinopril kan fjernes ved dialyse. Plasmakonsentrasjonen av lisinopril sank gjennomsnittlig med 60 % i løpet av fire timer med dialyse, med en dialyseclearance på mellom 40 og 55 ml/min.

Hjertesvikt

Pasienter med hjertesvikt har en gjennomsnittlig økning av AUC på 125 % i forhold til friske frivillige, men basert på uringjenvinning av lisinopril, så er absorpsjonen redusert med ca. 16 % i forhold til friske frivillige.

Pediatrik populasjon

Den farmakokinetiske profilen til lisinopril ble undersøkt hos 29 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6 til 16 år, med GFR over 30 ml/min/1,73 m². Etter doser på 0,1 til 0,2 mg/kg oppstod steady state topp-plasmakonsentrasjoner av lisinopril innen 6 timer, og omfanget av absorpsjon basert på gjenfinning i urin var ca. 28 %. Disse verdiene svarer til de som tidligere har blitt sett hos voksne.

AUC og C_{max}-verdiene hos barn i denne studien var konsistent med de som ble sett hos voksne.

Eldre

Eldre har høyere plasmanivåer og høyere verdier for arealet under plasma-konsentrasjonskurven (økt med ca. 60 %) sammenlignet med hos yngre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nonkliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av generell farmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenisitet.

ACE-hemmere som legemiddelklasse, er kjent for å gi skadelige effekter i senstadier av fosterutviklingen; skader som resulterer i fosterdød og medfødte defekter, særlig på hodeskallen. Fostertoksitet, intrauterin vekstretardasjon og åpentstående ductus arteriosus er også rapportert. Disse utviklingsforstyrrelsene antas å skyldes en direkte effekt av ACE-hemmere på det føtale renin-angiotensin systemet og delvis ischemi. Ischemi skyldes hypotensjon hos moren, senkning i blodgjennomstrømning fra placenta til fosteret og minsket transport av oksygen og næring til fosteret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Rødt jernoksid, i alle styrker (E172)
Maisstivelse
Pregelatinisert stivelse
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

5, 10, 20 mg tabletter: Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 mg tabletter:	Blisterpakninger av aluminiumsfolie/PVC-PVDC eller aluminiumsfolie/PVC med 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 400, 500. Blisterpakninger av aluminiumsfolie/PVC-PVDC eller aluminiumsfolie/PVC, datopakning med 14, 28, 42, 56, 84, 98 Tablettboks av HDPE med 20, 30, 50, 100, 400.
10 mg tabletter:	Blisterpakninger av aluminiumsfolie/PVC-PVDC eller aluminiumsfolie/PVC med 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 400. Blisterpakninger av aluminiumsfolie/PVC-PVDC eller aluminiumsfolie/PVC, datopakning med 14, 28, 56, 84, 98. Tablettboks av HDPE med 20, 30, 50, 100, 400.
20 mg tabletter:	Blisterpakninger av aluminiumsfolie/PVC-PVDC eller aluminiumsfolie/PVC med 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 400, 500. Blisterpakninger av aluminiumsfolie/PVC-PVDC eller aluminiumsfolie/PVC, datopakning med 14, 28, 42, 56, 84 98. Tablettboks av HDPE med 20, 30, 50, 100, 400.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon

Ikke relevant

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENS NUMMER (NUMRE)

5 mg: 00-7635
10 mg: 00-7636
20 mg: 00-7637

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

	Første gang	Siste fornyelse
5 mg	16.05.1991	01.08.2010
10 mg	16.05.1991	01.08.2010
20 mg	16.05.1991	01.08.2010

10. OPPDATERINGSDATO

01.11.2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk.