

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zestoretic 20 mg / 12,5 mg, tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lisinoprildihydrat tilsvarende lisinopril 20 mg (Zestoretic) og hydroklortiazid 12,5 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Zestoretic: Hvite tabletter med delestrek

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon når monoterapi med ACE-hemmer ikke har gitt tilstrekkelig effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Preparatet gis etter initial dosetitrering med monopreparater. Generelt kan dosen økes dersom ønsket terapeutisk effekt ikke oppnås i løpet av 2 til 4 uker på en gitt dose.

Hypertensjon: 1 tablett 1 gang daglig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Tiazider kan være uegnet til behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. De er ineffektive ved kreatinin-clearance på 30 ml/min. Zestoretic skal ikke brukes som initialbehandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med kreatinin clearance mellom 30 og 80 ml/min. brukes preparatet først etter titrering av de enkelte komponenter. Anbefalt initialdose av lisinopril som monoterapi for slike pasienter er 5-10 mg. Se 4.4 "Forsiktighetsregler".

Barn: Sikkerhet og effekt hos barn er ikke undersøkt.

Eldre: I kliniske studier der lisinopril og hydroklortiazid ble administrert samtidig, var det ingen aldersrelatert forandring i effekt eller tolerabilitet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE), hydroklortiazid eller andre sulfonamidderivater.
- Andre og tredje trimester i svangerskap (se pkt. 4.4. og 4.6).

- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Alvorlig leversvikt eller nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Angioødem i anamnesen som skyldes tidligere bruk av ACE-hemmer.
- Samtidig bruk med sakubitril/valsartan. Behandling med lisinopril skal ikke initieres tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med sakubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5).
- Anuri.
- Hyponatremi, hyperkalsemi, behandlingsrefraktær hypokalemi.
- Addison sykdom og symptomatisk hyperurikemi.
- Samtidig bruk av Zestoretic og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Symptomgivende hypotensjon og elektrolytt/væskeforstyrrelser: Symptomatisk hypotensjon ses sjelden ved ukomplisert hypertensjon, men er vanligere ved forstyrrelser i væske- eller elektrolyttbalansen, for eksempel saltdepleksjon, hyponatremi, hypokloremisk alkalose, hypomagnesemi eller hypokalemi, noe som kan skyldes tidligere diuretikabehandling, saltrestriksjon, dialyse, brekninger, diaré eller alvorlig reninavhengig hypertensjon (se pkt. 4.5. og 4.8). Jevnlige kontroller av serumelektrolytter bør foretas hos slike pasienter. Pasienter med økt risiko for symptomatisk hypotensjon bør overvåkes nøye av lege ved behandlingsstart og dosejustering.

Spesielt bør pasienter med ischemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom holdes under nøye observasjon. Kraftig blodtrykksfall kan hos disse pasientene resultere i hjerateinfarkt eller cerebrovaskulær hendelse.

Dersom hypotensjon oppstår, legges pasienten ned, og om nødvendig gis infusjon av fysiologisk saltvann. Forbigående hypotensjon er vanligvis ikke en kontraindikasjon for fortsatt behandling. Etter at plasmavolum og blodtrykk er korrigert, kan behandlingen fortsettes eventuelt med lisinopril eller hydroklortiazid alene.

Hos enkelte pasienter med hjertesvikt som har normalt eller lavt blodtrykk, kan ytterligere senkning av blodtrykket oppstå med lisinopril. Effekten er forventet, og er vanligvis ikke en grunn til å seponere behandlingen. Ved symptomatisk hypotensjon, kan det være nødvendig med en dosereduksjon eller seponering av lisinopril/hydroklortiazid.

Aorta- og mitralstenose/hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre ACE-hemmere, bør forsiktighet utvises ved behandling av pasienter med mitralstenose og obstruksjon av blodstrøm fra venstre ventrikel slik som aortastenose eller hypertrofisk kardiomyopati.

Dobbelblokade 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.

Nedsatt nyrefunksjon

Tiazider har ingen klinisk effekt hos pasienter med kreatinin-clearance verdier under 30 ml/min (dvs. moderat/alvorlig nedsatt nyrefunksjon).

Zestoretic bør ikke gis til pasienter med kreatinin-clearance 30-80 ml/min med mindre titrering av de individuelle komponenter har vist at det er behov for de doser som inngår i kombinasjonen.

Hos pasienter med hjertesvikt kan hypotensjon oppstå etter oppstart av behandling med ACE-hemmere, noe som kan føre til ytterligere reduksjon i nyrefunksjon. Det er rapportert akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel, i slike tilfeller.

Hos noen pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterie til eneste gjenværende nyre, er økt blodurinstoff og serumkreatinin observert med ACE-hemmere. Økningene er vanligvis reversible etter seponering. Økte verdier er mest sannsynlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dersom renovaskulær hypertensjon også er tilstede, øker dette risiko for uttalt hypotensjon og nyresvikt. Hos disse pasientene bør behandling startes med lave doser og forsiktig dosetitrering under nøye medisinsk overvåkning. Siden diuretika kan være en medvirkende årsak, bør nyrefunksjonen monitoreres de første ukene under behandlingen.

Noen pasienter uten åpenbare tegn på renovaskulær sykdom har utviklet vanligvis milde og forbigående økninger av blodurinstoff og serumkreatinin ved samtidig behandling med lisinopril og diuretika.

Det er mer sannsynlig at dette oppstår hos pasienter med eksisterende nedsatt nyrefunksjon. Det kan være behov for dosereduksjon og/eller seponering av diuretika og/eller lisinopril.

Tidligere diuretikabehandling

Diuretikabehandling skal seponeres 2-3 dager før initiering av lisinopril/hydroklortiazid. Dersom dette ikke er mulig bør behandling startes kun med lisinopril 5 mg.

Nyretransplantasjon

Bør ikke brukes, da det ikke foreligger erfaring hos pasienter som nylig har transplantert en nyre.

Anafylaktoide reaksjoner hos dialysepasienter

Bruk av lisinopril/hydroklortiazid er ikke indikert hos pasienter som har behov for dialyse ved nyresvikt. Det er rapportert anafylaktoide reaksjoner hos pasienter som gjennomgår visse dialyseprosedyrer (f.eks. med high-flux membraner AN 69 og ved LDL-aferease med dekstransulfat) og som samtidig behandles med ACE-hemmer. Det bør vurderes å bruke en annen type dialysemembran eller en annen klasse antihypertensiva.

Anafylaktoide reaksjoner forbundet med LDL-aferease

I sjeldne tilfeller har pasienter som behandles med ACE-hemmere mens de gjennomgår LDL-aferease med dekstransulfat fått livstruende anafylaktiske reaksjoner. Disse symptomene kan unngås ved midlertidig seponering av behandlingen med ACE-hemmer før hver aferease.

Leversykdom

Tiazider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, da selv små forandringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse leverkoma (se pkt. 4.3). I sjeldne tilfeller er ACE-hemmere forbundet med et syndrom som starter med kolestatisk

gulsott eller hepatitt og utvikles til fulminant nekrose og (noen ganger) død. Mekanismen bak dette er ukjent. Pasienter som får lisinopril/hydroklortiazid og utvikler gulsott eller betydelig forhøyning av leverenzymmer bør seponere Zestoretic og følges opp medisinsk.

Kirurgi/anestesi

Da lisinopril blokkerer angiotensin-II dannelsen sekundært til kompensatorisk reninfrigjøring, kan det oppstå hypotensjon under større kirurgiske inngrep eller ved anestesi med midler som gir blodtrykkssenkning. Dersom hypotensjon oppstår og dette antas å være årsaken, kan det korrigeres ved økning av plasmavolumet.

Metabolske og endokrine effekter

Hos diabetespasienter som behandles med orale antidiabetika eller insulin, bør glykemisk nivå overvåkes nøye den første behandlingsmåneden med ACE-hemmer. Tiazidterapi kan gi nedsatt glukosetoleranse. Dosejustering av antidiabetika, inkludert insulin, kan være nødvendig. Økning i kolesterol- og triglyseridnivåer kan være forbundet med tiaziddiuretikaterapi. Tiazidbehandling kan utløse hyperurikemi og/eller urinsyregikt hos noen pasienter. Lisinopril kan imidlertid øke urinutskillelsen av urinsyre og derved motvirke den hyperurikemiske effekten av hydroklortiazid.

Ubalanse i elektrolytter

For alle pasienter som får diuretikabehandling, bør det foretas regelmessig bestemmelse av serumelektrolytter med passende intervaller.

Tiazidbehandling, inkludert hydroklortiazid, kan forårsake ubalanse i væske eller elektrolytter (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsignaler på ubalanse i væske eller elektrolytter er munntørrehet, tørste, svakhet, letargi, søvnighet, muskelsmerter og kramper, muskelsvakhet, hypotensjon, oliguri, takykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast. Hyponatremi kan oppstå hos ødempasienter i varmt vær. Kloridmangel er vanligvis mild og krever ikke behandling. Tiazider har vist å øke urinutskillelse av magnesium, noe som kan resultere i hypomagnesemi.

Tiazider kan redusere kalsiumutskillelsen i urinen og forårsake en intermitterende og svak økning av serumkalsium. Markert hyperkalsemi kan tyde på skjult hyperparathyroidisme. Tiazider bør seponeres før undersøkelse av parathyroideafunksjonen.

Hyperkalemi

ACE-hemmere kan føre til hyperkalemi fordi de inhiberer frigjøringen av aldosteron.. 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 diabetespasienter som behandles med orale antidiabetika eller insulin, skal glykemisk kontroll overvåkes nøye den første behandlingsmåneden med ACE-hemmer (se pkt. 4.5).

Hypersensitivitet/angioødem

Angioneurotisk ødem med hevelse av ansiktet, ekstremiteter, leppe, tunge, glottis og/eller larynks er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter som er behandlet med ACE-hemmere, inkludert lisinopril. Dette kan forekomme når som helst under behandlingen. I slike tilfeller må lisinopril seponeres umiddelbart og pasienten må gis behandling og observeres nøye til hevelsen forsvinner. Selv i tilfeller der bare tungen er affisert, uten luftveisblokade, 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 larynksødem eller tungeødem. Pasienter med ødem av tunge, glottis eller larynks, 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 angioødem i anamnesen 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 på grunn av den økte risikoen for angioødem. Behandling med sakubitril/valsartan må ikke initieres tidligere enn 36 timer etter den siste dosen med lisinopril. Behandling med lisinopril 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 («mammalian target of rapamycin»)-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 behandling med racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos pasienter som allerede bruker en ACE-hemmer.

Hos pasienter som behandles med tiazider, kan overfølsomhetsreaksjoner oppstå, med eller uten allergi eller bronkialastma i anamnesen. Eksaserbasjon eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved tiazidbruk.

Desensibilisering

Pasienter under behandling med ACE-hemmer har utviklet anafylaktoide reaksjoner ved samtidig desensibiliserende behandling med insektgift (f.eks. årevingegift). De samme pasientene unngikk reaksjonene dersom ACE-hemmeren ble midlertidig seponert før hver desensibilisering, men ved feilaktig reinstitusjon av ACE-hemmer under desensibilisering vendte reaksjonen tilbake.

Nøytropeni/agranulocytose

Nøytropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anemi er rapportert hos pasienter som får ACE-hemmere. Hos pasienter med normal nyrefunksjon og ingen andre kompliserende faktorer oppstår nøytropeni sjelden. Nøytropeni og agranulocytose er reversibel etter seponering av ACE-hemmer. Lisinopril bør brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med kollagen vaskulær sykdom, som får immunsupprimerende behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombinasjon av disse kompliserende faktorene, spesielt hos pasienter som allerede har nedsatt nyrefunksjon. Enkelte av disse pasientene utviklet alvorlig infeksjon, som i enkelte tilfeller ikke responderte på

intensiv antibiotikabehandling. Dersom lisinopril brukes hos disse pasientene anbefales det å overvåke antall hvite blodceller regelmessig og pasientene bør instrueres i rapportere tegn på infeksjon.

Koroidal effusjon, akutt myopi og trangvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som er et sulfonamid, kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okulær smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter behandlingsstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å seponere legemiddelet så raskt som mulig. Umiddelbare medisinske eller kirurgiske behandlinger må vurderes dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Etnisitet

ACE-hemmere fører til høyere forekomst av angioødem hos sorte pasienter enn hos ikke-sorte pasienter.

Som med andre ACE-hemmere, kan lisinopril være mindre effektiv til å senke blodtrykket hos sorte pasienter enn hos ikke-sorte pasienter, muligens fordi det er høyere forekomst av personer med lavt reninivå i den sorte, hypertensive befolkningen.

Hoste

Hoste er rapportert ved bruk av ACE-hemmere. Hosten karakteriseres av å være uproduktiv, vedvarende og forsvinner ved seponering. ACE-hemmer induisert hoste bør vurderes som en del av differensialdiagnose ved hoste.

Akutt respiratorisk toksisitet:

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Lungeødem utvikler seg vanligvis innen minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved debut inkluderer symptomene dyspné, feber, forverret lungetilstand og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS bør Zestoretic seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Litium

Kombinasjonen ACE-hemmere og litium anbefales vanligvis ikke (se pkt. 4.5).

Anti-dopingtest

Innholdet av hydroklortiazid i dette legemidlet kan gi positivt analyseresultat i en anti-dopingtest.

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 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Antihypertensiva

Et additivt blodtrykksfall kan oppstå ved samtidig bruk med andre antihypertensiva.

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

Andre hypertensiva

Samtidig bruk av glyceryltrinitrat og andre nitrater eller andre vasodilatorer kan redusere blodtrykket ytterligere.

Dobbelblokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade 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).

Litium

Det er rapportert reversibel økning i serumlitium og toksisitet ved samtidig bruk av litium og ACE-hemmere. Diuretika og ACE-hemmere reduserer nyreclearance av litium og utgjør en høy risiko for litiumtoksisitet. Av denne grunn anbefales ikke kombinasjonen lisinopril/hydroklortiazid og litium, og serumlitium bør kontrolleres regelmessig dersom samtidig bruk av ACE-hemmere og tiazid-diuretika viser seg å være nødvendig (se pkt. 4.4).

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd og kaliumholdige salterstatninger og andre legemidler som kan øke eller senke serumkaliumnivåer

Selv om serumkalium vanligvis forblir innenfor normalverdier, kan hyperkalemi forekomme hos noen pasienter som behandles med lisinopril. Bruk av kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium kan føre til en signifikant forhøyet serumkalium, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør også utvises når lisinopril gis sammen 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).

Den kaliumsparende effekten av hydroklortiazid kan forventes å bli forsterket av legemidler assosiert med kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretika, diuretika, laksativer, amfotericin, salisylsyrederivater).

Hypokalemi kan utvikles ved samtidig bruk av steroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH).

Hypokalemi kan sensibilisere eller forsterke responsen hjertet får fra toksiske effekter av digitalis (f.eks. økt ventrikulær irritabilitet).

Legemidler som kan forårsake torsades de pointes

På grunn av risikoen for hypokalemi, bør samtidig administrering av hydroklortiazid og legemidler som induserer torsades de pointes, f.eks. enkelte antiarytmika, antipsykotika og andre legemidler som er kjent for å indusere torsades de pointes, gjøres med forsiktighet.

Tricykliske antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Samtidig bruk av visse anestetika, tricykliske antidepressiva og antipsykotika sammen med ACE-hemmere kan føre til ytterligere reduksjon i blodtrykket (se pkt. 4.4).

Ikke steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) inkludert acetylsalisylsyre

Samtidig langtidsbruk av NSAID (inkludert selektive cyklogenase-2 hemmere) kan redusere den blodtrykkssenkende effekten av ACE-hemmere. NSAIDs og ACE-hemmere kan ha en additiv effekt på forverring av nyrefunksjon. Disse effektene er vanligvis reversible. I sjeldne tilfeller kan akutt nyresvikt oppstå, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon slik som eldre eller dehydrerte.

Gull

Nitrittreksjoner (symptomer på vasodilatasjon 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.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan redusere den antihypertensive effekten av ACE-hemmere.

Antidiabetika

Epidemiologiske studier indikerer at samtidig bruk av ACE-hemmere og antidiabetika (insulin, orale hypoglykemiske midler) kan føre til hypoglykemisk effekt og risiko for hypoglykemi. Dette er mest uttalt de første ukene av kombinasjonsbehandlingen, samt hos pasienter med redusert nyrefunksjon.

Amphotericin B (parenteral), karbenoksolon, kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) eller stimulerende laksantia

Hydroklortiazid kan forsterke ubalansen i elektrolytter, spesielt hypokalemi.

Kalsiumsalter

Økt nivå av serumkalsium på grunn av redusert ekskresjon kan oppstå når det gis samtidig med tiaziddiuretika.

Digitalisglykosider

Hypokalemi induisert av tiazidbehandling kan øke risiko for digitalistoksisitet.

Kolestyramin og kolestipol

Samtidig administrering av kolestyramin eller kolestipol reduserer absorpsjonen og utskillelsen av hydroklortiazid med henholdsvis 85 % og 43 %. Sulfonamiddiuretika bør tas minst 1 time før eller 4-6 timer etter disse legemidlene.

Ikke-depolariserte muskelavslappende midler (f.eks. tubokurarinklorid)

Hydroklortiazid kan øke effekten av ikke-depolariserende skjelett- og muskelavslappende midler (f.eks. tubokurarin).

Sotalol

Hypokalemi induisert av tiazidbehandling kan øke risikoen for sotalolutløst arytmi.

Allopurinol

Samtidig bruk av ACE-hemmer og allopurinol øker risiko for nyreskader og kan føre til økt risiko for leukopeni.

Ciklosporin

Samtidig bruk av ACE-hemmer og ciklosporin øker risiko for nyreskade og hyperkalemi. Overvåking av serumkalium er anbefalt.

Heparin

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

Cytostatika, immunosuppressiva, prokainamid

Samtidig bruk av ACE-hemmere kan føre til økt risiko for leukopeni (se pkt. 4.4).

Lovastatin

Samtidig bruk av ACE-hemmer og lovastatin gir økt risiko for hyperkalemi.

Annen samtidig behandling

Behandling med tiaziddiuretika kan svekke glukosetoleransen. Behovet for andre antidiabetika, inkludert insulin, kan bli økt, redusert eller forbli uendret.

Absorpsjonen av hydroklortiazid reduseres av kolestipol eller kolestyramin.

Tiaziddiuretika kan øke serumkalsium på grunn av redusert utskillelse. Hvis kalsiumtilskudd eller vitamin D må forskrives, bør serumkalsiumnivået overvåkes og dosen justeres tilsvarende.

Den hyperglykemiske effekten av diazoksid kan forsterkes av tiazider.

Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger forårsaket av amantadin.

Tiazider kan redusere renal utskillelse av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter.

Postural hypotensjon kan bli forverret ved samtidig inntak av alkohol, barbiturater eller anestetika.

Samtidig behandling med ciklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og urinsyregiktliggende komplikasjoner.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming*Graviditet*

ACE-hemmere:

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 føtotoksisitet (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).

Hydroklortiazid:

Det er begrenset erfaring med hydroklortiazid under svangerskap, spesielt i første trimester. Dyrestudiene er utilstrekkelige.

Hydroklortiazid passere over i placenta. Basert på farmakologisk virkningsmekanisme for hydroklortiazid, kan bruk under andre og tredje trimester påvirke føto-placental perfusjon og forårsake neonatale effekter som ikterus, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

På grunn av risikoen for redusert plasmavolum og hypoperfusjon til morkake bør ikke hydroklortiazid brukes ved svangerskapsødem, ved høyt blodtrykk under svangerskapet eller ved svangerskapsforgiftning dersom det ikke foreligger en fordelaktig effekt på sykdomsforløpet. Hydroklortiazid bør ikke brukes ved essensiell hypertensjon hos gravide kvinner utenom i svært sjeldne situasjoner der annen behandling ikke kan benyttes.

Amming

ACE-hemmere:

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av lisinopril/hydroklortiazid ved amming, er lisinopril/hydroklortiazid 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.

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid utskilles i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker betydelig diurese kan hemme produksjonen av morsmelk. Bruk av lisinopril/hydroklortiazid er ikke anbefalt ved amming. Dersom lisinopril/hydroklortiazid brukes under amming skal dosene holdes så lave som mulig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Som andre antihypertensiva kan kombinasjonen lisinopril/hydroklortiazid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner i mild til moderat grad. Pasienter bør informeres om at ACE-hemmere kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, ved dosejustering og i kombinasjon med alkohol, men at disse effektene er avhengige av individuell følsomhet. Det bør tas hensyn til at svimmelhet og tretthet tidvis kan oppstå ved kjøring av bil og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier har bivirkningene vanligvis vært milde og forbigående, i de fleste tilfeller ikke krevet seponering, og er de samme som tidligere rapportert for lisinopril og hydroklortiazid administrert separat.

Vanligst meldte bivirkninger som ble sett var svimmelhet, hodepine, tretthet, hoste, og hypotensjon inkl. ortostatisk hypotensjon som oppstår hos 1-10 % av de behandlede pasientene.

Følgende uønskede bivirkninger er observert og rapportert ved behandling med lisinopril og/eller hydroklortiazid med følgende frekvens: Svært vanlige ($\geq 10\%$), vanlige ($\geq 1\%$, $< 10\%$), mindre vanlige ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), sjeldne $\geq 0,01\%$ $< 0,1\%$, svært sjeldne ($< 0,01\%$) ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data) inklusive enkeltrapporter.

Organklasse	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Ikke kjent:	Sialoadenitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne:	Reduksjon i hemoglobin, reduksjon i hematokrit.
	Svært sjeldne:	Benmargsdepresjon, anemi, trombocytopeni, leukopeni, nøytropeni, agranulocytose (se pkt. 4.4), hemolytisk anemi, lymfadenopati, autoimmun sykdom.
	Ikke kjent:	Aplastisk anemi.
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent:	Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon
Endokrine sykdommer	Sjeldne:	Syndrom med uhensiktsmessig ADH sekresjon (SIADH)
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Urinsyregikt. Hyperglykemi, hypokalemi, hyperurikemi, hyperkalemi.
	Sjeldne:	
	Svært sjeldne:	Hypoglykemi
	Ikke kjent:	Anoreksi, glukosuri, ubalanse i elektrolytter (inkludert hyponatremi, hypokalemi, hypokloremisk alkalose og hypomagnesemi), økt kolesterol og triglyserider.
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige:	Endring i humør, søvnforstyrrelser, hallusinasjoner.
	Sjeldne:	Mental forvirring
	Ikke kjent:	Rastløshet, depresjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige:	Svimmelhet, hodepine, synkope.

Organklasse	Frekvens	Bivirkning
	Mindre vanlige:	Parestesi, vertigo, smaksforstyrrelser.
	Sjeldne:	Luktforstyrrelser
	Ikke kjent:	Dårlig appetitt, ørhet.
Øyesykdommer	Ikke kjent:	Xantopsi, forbigående sløret syn, koroidal effusjon
Hjertesykdommer	Mindre vanlige:	Hjerteinfarkt eller cerebrovaskulær hendelse, muligens som resultat av betydelig hypotensjon hos høyrisikopasienter (se pkt. 4.4), palpitasjoner, takykardi,
	Ikke kjent:	Postural hypotensjon
Karsykdommer	Vanlige:	Ortostatiske effekter (inkludert ortostatisk hypotensjon).
	Mindre vanlige:	Raynauds syndrom.
	Ikke kjent:	Rødme, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige:	Hoste (se pkt. 4.4).
	Mindre vanlige:	Rhinitt
	Svært sjeldne:	Bronkospasme, sinusitt, allergisk alveolitt/eosinofil pneumoni, akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent:	Respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige:	Diaré, oppkast.
	Mindre vanlige:	Kvalme, magesmerter, fordøyelsesbesvær.
	Sjeldne:	Munntørhet.
	Svært sjeldne:	Pankreatitt, intestinalt angioødem
	Ikke kjent:	Irritasjon i magen, forstoppelse
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige:	Forhøyede leverenzymmer, forhøyet bilirubin
	Svært sjeldne:	Hepatitt- enten hepatocellulær eller

Organklasse	Frekvens	Bivirkning
		kolestatisk, gulsott, leversvikt (Se pkt. 4.4). Det er rapportert svært sjelden at hos noen pasienter har uønsket utvikling av hepatitt utviklet seg til leversvikt. Pasienter som får lisinopril/hydroklortiazid og som utvikler gulsott eller markert økning av leverenzymmer bør slutte å ta lisinopril/hydroklortiazid og få passende medisinsk oppfølging.
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige: Sjeldne: Svært sjeldne: Ikke kjent:	Utslett, kløe. Hypersensitivitet/angioneurotisk ødem: Angioneurotisk ødem i ansiktet, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og eller larynks (se pkt. 4.4), urtikaria, alopeci, psoriasis. Diaforese, pemfigus, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, erytema multiforme, kutant pseudolymfom. Et symptomkompleks 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. Lysømfintlighetsreaksjoner, lupus erytematosus lignende reaksjoner i hud, reaktivering av kutan lupus erytematosus, anafylaktiske reaksjoner
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent:	Muskelkramper Muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige: Sjeldne: Svært sjeldne: Ikke kjent:	Renal dysfunksjon Uremi, akutt nyresvikt Oliguri/anuri Interstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige:	Impotens

Organklasse	Frekvens	Bivirkning
	Sjeldne:	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	Mindre vanlige:	Tretthet og asteni
	Mindre vanlige:	Ubehag i brystet.
	Ikke kjent:	Feber, svakhet
Undersøkelser	Mindre vanlige:	Økning i urea, økning i S-kreatinin, økning i leverenzymmer, redusert hemoglobin, hyperkalemi.
	Sjeldne:	Redusert hematokritt. Økninger i S-bilirubin. Hyponatremi

Bivirkninger som er rapportert for lisinopril og hydroklortiazid i monoterapi er også sannsynlige bivirkninger av Zestoretic. Se monografier for preparater med kun innhold av hydroklortiazid eller lisinopril.

Tilfeller av koroidal effusjon med defekt i synsfeltet har blitt rapportert etter bruk av tiazid og tiazidlignende diuretika.

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

Det foreligger begrensede opplysninger om overdosering med Zestoretic hos mennesker. Behandles symptomatisk med korreksjon av dehydrering, elektrolyttforstyrrelser og hypotensjon. Tømming av ventrikel, ventrikkelskylling etter nylig inntak. Pasienter holdes under nøye observasjon.

Lisinopril: Symptomer ved overdose av ACE-hemmere kan inkludere alvorlig hypotensjon, elektrolyttforstyrrelser, sirkulatorisk sjokk, hyperventilering, takykardi, palpitasjoner, bradykardi, svimmelhet, angst, hoste og nyresvikt. Etter inntak av overdose, bør pasienten overvåkes nøye. Behandling avhenger av symptomenes alvorlighetsgrad og natur. Behandling for å hindre absorpsjon og øke utskillelsen bør iverksettes. Dersom alvorlig hypotensjon oppstår, bør pasienten plasseres i sjokkstilling (liggende stilling) og gis rask infusjon av fysiologisk saltvann. Behandling med angiotensin II (hvis tilgjengelig) og/eller katekolaminer kan være aktuelt. ACE-hemmere kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse (se pkt. 4.4). Pacemaker er indikert ved terapieresistent bradykardi. Bruk av høy-flux polyakrylonitril dialysemembraner bør unngås. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatinin bør monitoreres hyppig.

Hydroklortiazid: Symptomer grunnet elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av høy diurese. I tillegg kan symptomer som bevisstløshet (inkl. koma),

kramper, parese, hjertearrytmier og nyresvikt oppstå. Bradykardi og større vagale reaksjoner behandles med atropin. Ved samtidig tilførsel av digitalis kan hypokalemi indusere arytmier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ATC-kode: C 09 B A 03

ACE-hemmer (ACE: Angiotensin Converting Enzyme) og tiaziddiuretikum.

Virkningsmekanisme

ACE-hemmer og diuretikum med additiv blodtrykksende effekt. ACE katalyserer omdannelsen av angiotensin I til angiotensin II som har sterkt vasokonstriktorsk effekt og som stimulerer aldosteronsekresjonen. Lisinoprils blodtrykkssenkende effekt skyldes sannsynligvis hovedsakelig hemning av reninangiotensin-aldosteron-systemet med reduserte plasmakonsentrasjoner av angiotensin II og aldosteron. Også pasienter med lav-renin hypertensjon får imidlertid redusert sitt blodtrykk. ACE er identisk med kinase II, et enzym som degraderer bradykinin. Hvorvidt økte nivåer av bradykinin (en potent vasodilator) er delaktig i den blodtrykkssenkende effekten av lisinopril er ikke klarlagt.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum og antihypertensivum som øker plasmareninaktiviteten. Hydroklortiazid hemmer den renale reabsorpsjon av elektrolytter i distale tubuli og øker utskillelsen av natrium, klor, kalium, magnesium, hydrogenkarbonat og vann. Utskillelsen av kalsium kan bli redusert. Samtidig administrasjon av lisinopril og hydroklortiazid gir en større blodtrykkssenkende effekt enn monoterapi. Den kaliumtapende effekten av tiazider reduseres vanligvis av den kaliumsparende effekten av lisinopril.

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.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig administrering av lisinopril og hydroklortiazid har liten eller ingen effekt på biotilgjengeligheten av disse substansene. Kombinasjonstabletten er bioekvivalent til samtidig administrering av substansene enkeltvis.

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 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 pga. 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.

Eldre

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

Hydroklortiazid: Når plasmanivået er fulgt i minst 24 timer, er plasma halveringstiden vist å variere mellom 6 og 15 timer. Minst 61 % av dosen elimineres uforandret innen 24 timer. Etter peroral hydroklortiazid starter diurese innen 2 timer, med topp etter ca. 4 timer og varer 6-12 timer. Hydroklortiazid krysser placenta men ikke blod-hjernebarrieren.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier har ACE-hemmere gitt skadelige effekt på fosterutviklingen i den senere del av drektigheten (se 4.6 Graviditet og amming).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Maisstivelse
Stivelse, pregelatinisert
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Beskyttes mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Zestoretic: Blisterpakninger à 28 og 98 tabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Zestoretic: 8107

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: Zestoretic: 7. juni 1995 / 14. april 2010

10. OPPDATERINGSDATO

30.12.2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk
<http://www.legemiddelverket.no>