

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis 20 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder: lisinoprildihydrat 10,9 mg eller 21,8 mg tilsvarende lisinopril 10 mg eller 20 mg og hydroklortiazid 12,5 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

10 mg/12,5 mg: Runde, bikonvekse, ferskenfargede tabletter med LH merket på ene siden.

20 mg/12,5 mg: Runde, bikonvekse, hvite tabletter med delestrek og LH merket på ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av essensiell hypertensjon. Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis kombinasjonstabletter (10 mg eller 20 mg lisinopril og 12,5 mg hydroklortiazid) brukes hos pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkskontroll med lisinopril alene (eller hydroklortiazid alene) (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Valg av egnet dose lisinopril og hydroklortiazid er avhengig av den kliniske vurderingen av hver enkelt pasient (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1)

Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis skal tas en gang daglig. På samme måte som for andre medisiner som tas en gang daglig, bør Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis tas til omtrent samme tid hver dag.

Administrering av kombinasjonstabletten lisinopril og hydroklortiazid er normalt anbefalt etter dosetitrering av de individuelle komponentene.

Direkte overgang fra monoterapi til Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis kan overveies hvis det er klinisk hensiktsmessig.

10 mg/12,5 mg tabletter kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er under adekvat kontroll med 10 mg lisinopril alene.

20 mg/12,5 mg tabletter kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er under adekvat kontroll med 20 mg lisinopril alene.

En maksimal daglig dose på 40 mg lisinopril/25 mg hydroklortiazid skal ikke overskrides.

Nedsatt nyrefunksjon

Kombinasjonen lisinopril/hydroklortiazid er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min). Hos pasienter med kreatininclearance mellom 30 og 80 ml/min, kan preparatet brukes kun etter dosetitrering av de individuelle komponentene. Anbefalt startdose av lisinopril i monoterapi for slike pasienter er 5-10 mg (se pkt. 4.4).

Eldre

I kliniske studier hvor lisinopril og hydroklortiazid ble administrert samtidig, ble det ikke observert noen aldersrelatert endring i effekt eller toleranse. Se punktet over; "Nedsatt nyrefunksjon".

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt for Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis ved bruk på barn er ikke etablert.

Nyretransplanterte pasienter

Det foreligger ingen erfaring fra behandling med lisinopril hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon. Behandling med Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis er derfor ikke anbefalt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overømfintlighet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller andre ACE-hemmere eller andre sulfonamidderiverte legemidler
- Angionevrotisk ødem i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hemmere
- Arvelig/idiopatisk angionevrotisk ødem
- Andre og tredje trimester under svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Anuri
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Samtidig bruk av Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis 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)
- Hyponatremi, hyperkalsemi, behandlingsrefraktær hypokalemi
- Addison sykdom og symptomatisk hyperurikemi
- Samtidig bruk med sakubitril/valsartan. Lisinopril skal ikke påbegynnes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen av sakubitril/valsartan (se også pkt. 4.4 og 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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.

Symptomatisk hypotensjon

Symptomatisk hypotensjon er sjelden hos pasienter med ukomplisert hypertensjon. Hos hypertensive pasienter som behandles med lisinopril, er hypotensjon mer sannsynlig hvis pasienten har forstyrrelser i væskebalansen, for eksempel som følge av diuretikabehandling, saltrestriksjon i kosten, dialyse, diaré eller oppkast, eller har alvorlig renal hypertensjon (se pkt. 4.5 og 4.8). Regelmessig kontroll av serumelektrolytter bør foretas under passende intervaller hos slike pasienter. Hos pasienter med økt risiko for symptomatisk hypotensjon, bør behandlingen initieres og dosen justeres under streng medisinsk overvåkning.

Spesielt pasienter med iskemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom bør holdes under nøye overvåkning, fordi et kraftig fall i blodtrykket kan forårsake et hjerteinfarkt eller en 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 hvis mulig ved reduserte doser; og eller begge komponenter kan brukes passende alene.

Hos noen pasienter med hjertesvikt, som har normalt eller lavt blodtrykk, kan det oppstå ytterligere senkning av det systemiske blodtrykket ved bruk av lisinopril. Denne virkningen er forventet og er vanligvis ikke grunn til å avbryte behandlingen. Hvis hypotensjonen blir symptomatisk, kan det være nødvendig å redusere dosen eller avbryte behandlingen med lisinopril-hydroklortiazid.

Aorta- og mitralklaffstenose / hypertrofisk kardiomyopati

Som for andre ACE-hemmere, bør det utvises forsiktighet ved bruk av lisinopril hos pasienter med mitralklaffstenose og obstruksjon i blodstrømmen fra venstre ventrikel, slik som ved aortastenose, eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsatt nyrefunksjon

Tiazider er ikke et egnet diuretika for pasienter med en nedsatt nyrefunksjon og har ingen klinisk effekt hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min (dvs. moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon).

Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis bør ikke gis til pasienter med kreatininclearance (mindre eller lik 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 etter initiering av behandling med ACE-hemmere føre til noe ytterligere nedsettelse av nyrefunksjonen. Akutt nyresvikt, vanligvis reversibel, har vært rapportert i slike situasjoner.

Hos noen pasienter behandlet med angiotensinkonverterende enzym-hemmere som har bilateral renal arteriellenose eller arteriellenose til eneste gjenværende nyre, er det observert økte verdier av urea og serumkreatinin i blodet. Forandringene er vanligvis reversible etter avsluttet behandling. Dette er mest sannsynlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dersom pasienten samtidig har renovaskulær hypertensjon, er det økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyresvikt. Hos disse pasientene bør behandlingen startes under nøye overvåkning med lave doser og forsiktig dosetitrering. Siden behandling med diuretika kan være en medvirkende årsak, bør nyrefunksjonen kontrolleres i de første ukene av behandlingen.

Ved samtidig behandling med lisinopril og diuretika har noen pasienter uten åpenbare tegn på renovaskulær sykdom utviklet milde og forbigående økninger av urea og kreatinin i blodet.

Det er større sannsynlighet for at dette oppstår hos pasienter med allerede eksisterende nedsatt nyrefunksjon. Dosereduksjon og/eller seponering av diuretika og/eller lisinopril kan være påkrevet.

Tidligere diuretikabehandling

Diuretikabehandling bør avsluttes 2-3 dager før oppstart av behandling med lisinopril/hydroklortiazid Actavis. Dersom dette ikke er mulig, bør man starte behandlingen med lisinopril alene, i en dose på 5 mg.

Nyretransplantasjon

Skal ikke brukes av pasienter som nylig har gjennomgått en nyretransplantasjon, da det ikke foreligger noen erfaring med denne pasientgruppen.

Anafylaktoide reaksjoner hos hemodialysepasienter

Bruken av lisinopril/hydroklortiazid er ikke indikert til pasienter som trenger dialyse ved nyresvikt.

Anafylaktoide reaksjoner er rapportert hos pasienter som gjennomgår en type hemodialyse behandling (f.eks. "high flux"-membraner AN 69 og under Low-density-lipoprotein(LDL)-aferease behandling med dekstransulfat) og samtidig undergår behandling med en ACE-hemmer. Til disse pasientene anbefales det å bruke en annen type dialysemembran eller en annen klasse av antihypertensiva.

Anafylaktoide reaksjoner under LDL-aferease

I sjeldne tilfeller har pasienter som tar ACE-hemmere, under LDL-aferease med dekstransulfat, opplevd livstruende anafylaktoide reaksjoner. Disse reaksjonene ble unngått ved å midlertidig seponere behandling med ACE-hemmere 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 avsnitt 4.3)

I svært sjeldne tilfeller har ACE-hemmere blitt assosiert med et syndrom som starter med gulsott og utvikler seg til fulminant hepatisk nekrose og (av og til) død. Mekanismen bak dette syndromet er ikke fastslått. Hos pasienter som er under behandling med lisinopril/hydroklortiazid og utviklinger gulsott eller uttalt økning av leverenzymene, skal behandlingen av lisinopril/hydroklortiazid seponeres og passende medisinsk behandling gis.

Kirurgi/anestesi

Lisinopril hemmer dannelsen av angiotensin II sekundært til kompensatorisk reninfrigjøring hos pasienter som gjennomgår store kirurgi-operasjoner eller anestesi med midler som medfører hypotensjon. Hypotensjon som antas å oppstå på grunn av dette, kan korrigeres ved volumekspansjon.

Metabolske og endokrine effekter

Hos diabetiske pasienter behandlet med orale antidiabetiske midler eller insulin, skal glukosenivåene overvåkes tett den første måneden av behandlingen. Tiazidbehandling kan gi nedsatt glukosetoleranse. Det kan være nødvendig med dosejusteringer av antidiabetiske midler inkludert insulin. Latent diabetes mellitus kan manifestere seg under tiazidbehandling.

Diuretikabehandling med tiazider kan øke nivået av kolesterol og triglyserider.

Tiazidbehandling kan utløse hyperurikemi og/eller urinsyregikt hos noen pasienter. Lisinopril kan imidlertid øke utskillelsen av urinsyre og dermed motvirke den hyperurikemiske effekten av hydroklortiazid.

Elektrolyttforstyrrelser

Hos pasienter som er under diuretikabehandling, bør det foretas regelmessige målinger av serumelektrolytter.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Følgende symptomer er tegn på forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen; munntørrehet, tørste, svakhet, sløvhets, døsighet, rastløshet, muskelsmerter, muskelkramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, takykardi og magetarmforstyrrelser som kvalme og oppkast. Hyponatremi kan oppstå hos ødematøse pasienter i varmt vann. Kloridmangel er generelt mild og krever ikke behandling. Tiazider har vist økt renal utskillelse av magnesium som kan resultere i hypomagnesemi.

Tiazidbehandling kan redusere kalsiumutskillelsen i urinen og forårsake en intermitterende og svak økning av serumkalsium til tross for at det ikke er noen kjente forstyrrelser i kalsiummetabolismen. Uttalt hyperkalsemi kan være et tegn på skjult hyperparatyreoidisme. Behandling med tiazider skal seponeres før man tester paratyreoidfunksjonen.

Serumkalium

Økning i serumkalium er observert hos noen pasienter som er behandlet med ACE-hemmere, inkludert lisinopril. Pasienter med risiko for å utvikle hyperkalemi, inkluderer pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus.

ACE-hemmere kan forårsake hyperkalemi fordi de hemmer frigjøring av aldosteron. Effekten er vanligvis ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hyperkalemi kan imidlertid oppstå hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller hos pasienter som bruker kaliumtilskudd (inkludert salterstatninger), kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren eller amilorid) eller andre

legemidler forbundet med økt serumkalium (f.eks. heparin eller trimetoprim/sulfametoksazol) og spesielt aldosteronantagonister eller angiotensinreseptorantagonister. Kaliumsparende diuretika og angiotensinreseptorantagonister bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker ACE-hemmere, og serumkalium og nyrefunksjon bør monitoreres (se pkt. 4.5).

Regelmessig overvåking av serumkalium anbefales dersom samtidig bruk av midlene nevnt ovenfor anses som hensiktsmessig (se pkt. 4.5).

Diabetespasienter

Hos diabetiske pasienter behandlet med orale antidiabetiske midler eller insulin, skal glykemisk kontroll overvåkes tett den første måneden av behandlingen med en ACE-hemmer (se pkt. 4.5).

Hypersensitivitet/Angioødem

Angioødem i ansikt, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/eller larynks kan forekomme i uvanlige tilfeller hos pasienter som behandles med ACE-hemmere, deriblant lisinopril. Dette kan skje på hvilket som helst stadium i behandlingen. I slike tilfeller skal lisinopril avsluttes umiddelbart, og egnet medisinsk behandling og overvåking skal igangsettes for å sikre at symptomene er under kontroll før pasienten skrives ut. Selv i tilfeller hvor det bare er snakk om hevelse i tungen, uten pustebesvær, kan pasientene trenge langvarig observasjon, siden behandling med antihistaminer og kortikosteroider ikke nødvendigvis er tilstrekkelig.

I svært sjeldne tilfeller har det vært rapportert om dødsfall som følge av angioødem relatert til laryngealt ødem eller ødem i tungen. Pasienter hvor tunge, glottis eller larynks er berørt, står i fare for å oppleve luftveisobstruksjon. Dette gjelder særlig dem som er tidligere luftveisoperert. I slike tilfeller skal medisinsk akuttbehandling gis umiddelbart. Dette kan inkludere administrering av adrenalin og/eller sørge for åpne luftveier. Pasienten skal være under nøye medisinsk overvåking til en fullstendig og vedvarende symptomlindring har skjedd.

ACE-hemmere forårsaker en høyere risiko for angioødem i svarte pasienter enn hos ikke-svarte pasienter.

Pasienter med angioødem i sykehistorien, som ikke er relatert til ACE-hemmere, kan ha økt risiko for angioødem når de behandles med en ACE-hemmer (se pkt. 4.3).

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

Samtidig bruk av ACE-hemmere med sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem. Behandling med sakubitril/valsartan skal ikke påbegynnes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen av lisinopril. Behandling med lisinopril skal ikke påbegynnes tidligere enn 36 timer etter den siste dosen av sakubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av ACE-hemmere med rasekadotril, 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 bør utvises når rasekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin påbegynnes hos en pasient som allerede bruker en ACE-hemmer.

Desensibilisering

Pasienter som har fått ACE-hemmere under desensibiliserende behandling (for eksempel Hymenoptera-gift) har opplevd anafylaktoide reaksjoner. De samme pasientene unngikk reaksjonen hvis ACE-hemmeren ble midlertidig seponert før hver desensibilisering. Ved utilsiktet eksponering av ACE-hemmer under desensibilisering vendte reaksjonen tilbake.

Nøytropeni/Agranulocytose

Nøytropeni, agranulocytose, trombocytopeni og anemi er rapportert hos pasienter behandlet med ACE-hemmere. Hos pasienter med normal nyrefunksjon og ingen andre kompliserende faktorer,

forekommer nøytropeni i sjeldne tilfeller. Nøytropeni og agranulocytose er reversibelt etter avsluttet behandling med ACE-hemmere. Lisinopril skal brukes med stor forsiktighet hos pasienter med kollagen vaskulær sykdom, ved behandling med immunsuppressive midler, allopurinol eller prokainamid eller ved kombinasjoner av disse faktorene, særlig ved eksisterende nedsatt nyrefunksjon. Noen av disse pasientene utviklet alvorlige infeksjoner, som i noen få tilfeller ikke responderte på intensiv antibiotikabehandling. Hvis lisinopril brukes på slike pasienter, anbefales det å foreta regelmessig måling av antall hvite blodceller, og pasientene skal oppfordres til å ta kontakt med lege ved ethvert tegn på infeksjon.

Etniske forhold

ACE-hemmere forårsaker i større grad angioødem hos svarte pasienter enn hos ikke-svarte pasienter. På samme måte som ved andre ACE-hemmere kan lisinopril ha lavere blodtrykkssenkende effekt på svarte pasienter enn ikke-svarte pasienter. Dette kan skyldes den høyere prevalensen av lav-renin-tilstander hos den svarte hypertensive populasjonen.

Hoste

Det har vært rapportert om hoste i forbindelse med ACE-hemmere. Vanligvis er hosten ikke slimproduserende, vedvarende og forsvinner når behandlingen avsluttes. Hoste fremkalt av ACE-hemmere bør ses på som en del av differensialdiagnosen for hosten.

Litium

Litium bør normalt ikke gis sammen med ACE-hemmere (se pkt. 4.5).

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier basert på det danske nasjonale kreftregisteret er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom) i pasienter med økende kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensibiliserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og umiddelbart ta kontakt med lege ved mistenkelige hudforandringer. Mulige forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV-stråling, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenkelige hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær trangvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivater 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 legemidlet så raskt som mulig. Umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling bør vurderes hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Pasienter med tidligere sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha høyere risiko for å utvikle akutt trangvinkelglaukom.

Akutt respirasjonstoksitet

Svært sjeldne, alvorlige tilfeller av akutt respirasjonstoksitet, inkludert akutt lungsviktsyndrom (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 Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis seponeres og passende behandling gis. Hydroklortiazid skal ikke gis til pasienter som tidligere har fått ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

Graviditet

Behandling med ACE-hemmere bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av ACE-hemmere anses 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 (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hjelpestoff(er)

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som øker 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 bruk av ACE-hemmere med rasekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til en økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Litium

Reversible økninger av serumkonsentrasjoner og toksisitet av litium har vært rapportert ved samtidig administrering av litium og ACE-hemmere. Diuretiske midler og ACE-hemmere reduserer renal clearance av litium og forårsaker en høy risiko for litiumtoksisitet. Bruk av litium sammen med lisinopril er ikke anbefalt, men hvis denne kombinasjonen er nødvendig må litiumnivåer i serum følges tett opp og måles hyppig (se pkt. 4.4).

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium

Til tross for at serumkalium vanligvis forblir innenfor normalområdet, kan hyperkalemi oppstå hos noen pasienter behandlet med lisinopril. Kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskudd eller salterstatninger med kalium kan føre til signifikante økninger i serumkalium. Det bør også utvises forsiktighet når lisinopril administreres samtidig med andre midler som øker serumkalium, som trimetoprim og trimetoprim/sulfametoksazol, da trimetoprim er kjent for å virke som et kaliumsparende diuretikum som amilorid. Derfor er kombinasjonen av lisinopril med de ovennevnte legemidlene ikke anbefalt. Dersom samtidig bruk er indisert, bør de brukes med forsiktighet og med hyppig monitorering av serumkalium.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan oppstå ved samtidig bruk av ACE-hemmere og ciklosporin. Monitorering av serumkalium er anbefalt.

Samtidig administrering av ACE-hemmere og ciklosporin øker risikoen for nyreskader.

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

Heparin

Hyperkalemi kan oppstå ved samtidig bruk av ACE-hemmere og heparin. Monitorering av serumkalium er anbefalt.

Torsades de pointes- induserende medisinske produkter

På grunn av risikoen for hypokalemi er det ikke anbefalt med samtidig behandling av hydroklortiazid og medisinske produkter som induserer *torsades de pointes*, f.eks. antiarytmika, noen antipsykotika og andre legemidler kjent for å indusere *torsades de pointes*. Disse bør brukes med forsiktighet.

Trisykliske antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Samtidig bruk av enkelte anestesimidler, trisykliske antidepressiva, antipsykotika med ACE-hemmere kan føre til en forsterket blodtrykkssenkende effekt (se pkt. 4.4).

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID) inkludert acetylsalisylsyre

Vedvarende bruk av NSAIDs (inkludert selektive syklooksigenase-2 hemmere) kan redusere den blodtrykkssenkende effekten av en ACE-hemmer. NSAIDs og ACE-hemmere kan ha en additiv effekt på forverring av nyrefunksjonen. Disse effektene er vanligvis reversible. I sjeldne tilfeller kan akutt nyresvikt oppstå, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, som eldre eller dehydrerte pasienter.

Gull

Nitritoide reaksjoner (symptomer på vasodilatasjon inkludert rødming, kvalme, svimmelhet og hypotensjon som kan være alvorlig) som følger av injeksjon av gull (for eks. natrium aurothiomalat) har blitt rapportert hyppigere i pasienter som får behandling med ACE-hemmer.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan redusere den antihypertensive effekten av ACE-hemmere.

Andre antihypertensiva

Samtidig bruk av disse midlene kan forsterke den hypotensive effekten av Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis. Samtidig bruk av glyseryltrinitrat og andre nitrater, eller andre vasodilaterende midler, kan senke blodtrykket ytterligere.

Dobbelblokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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).

Antidiabetika

Epidemiologiske studier indikerer at samtidig bruk av ACE-hemmere og antidiabetika (insuliner og hypoglykemiske midler til oralt bruk), kan føre til en ytterligere senkning av blodsukkeret, med fare for hypoglykemi. Dette fenomenet synes å opptre hyppigst i de første ukene av denne kombinasjonsbehandlingen og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Amfotericin B (parenteral), karbenoxolone, kortikosteroid, kortikotropin (ACTH) eller stimulerende laksativer

Hydroklortiazid kan forsterke forstyrrelser i elektrolyttbalansen, spesielt hypokalemi.

Kalsiumsalter

Økte nivåer av serumkalsium på grunn av nedsatt utskillelse kan forekomme ved samtidig administrering med tiaziddiuretika.

Digitalisglykosider

Hypokalemi induisert av tiazidbehandling kan forsterke effekten av digitalisglykosider og dermed gi økt risiko for digitalistoksisitet.

Kolestyramin og kolestipol

Kan forsinke eller redusere absorpsjonen av hydroklortiazid. Sulfonamiddiuretika skal tas minst en time før eller fire til seks timer etter disse legemidlene.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (for eksempel tubokurarinklorid)

Effekten av disse legemidlene kan forsterkes av hydroklortiazid.

Sotalol

Hypokalemi induisert av tiazidbehandling kan øke risikoen for sotaloluløst arytmi.

Allopurinol

Samtidig administrering av ACE-hemmere og allopurinol øker risikoen for nyresvikt og kan gi økt risiko for leukopeni.

Cytostatika, immunsuppressive midler, prokainamid

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

Lovastatin

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

Annen samtidig behandling

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.

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 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 behandlingen 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 føtoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, 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 begrensede studier på bruk av hydroklortiazid under graviditet da spesielt ved første trimester. Dyrestudier har utilstrekkelig data. Hydroklortiazid går over i placenta. Basert på den farmakologiske virkningsmekanismen av hydroklortiazid vil bruk under andre og tredje trimester kunne føre til føtal-placental perfusjon og kan gi føtal og neonatal effekter som f.eks. ikterus, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

På grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon i placenta bør ikke hydroklortiazid brukes ved svangerskapsødem, ved høyt blodtrykk under svangerskapet eller ved svangerskapsforgiftning dersom det ikke foreligger en fordelaktig effekt på sykdommen.

Hydroklortiazid bør ikke brukes til behandling av essensiell hypertensjon hos gravide kvinner med unntak i sjeldne situasjoner hvor ingen annen behandling kan benyttes.

Amming

ACE-hemmere

Da det ikke finnes tilgjengelig informasjon vedrørende bruk av lisinopril/hydroklortiazid under amming anbefales det ikke og alternativ behandling med etablert sikkerhetsprofil under amming foretrekkes, spesielt ved amming av en nyfødt eller et prematur spedbarn.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utskilles i morsmelk i små mengder. Tiazider i høye doser som forårsaker intens diurese, kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av lisinopril/hydroklortiazid under amming anbefales ikke. 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

Som for andre antihypertensiva kan lisinopril/hydroklortiazid ha en mild til moderat effekt på evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner, da spesielt ved start av behandlingen eller ved dosetitrering, og også når legemidlet blir brukt sammen med alkohol. Effekten vil være avhengig av individuelle reaksjoner hos hver enkelt pasient. Ved kjøring eller bruk av maskiner skal det tas hensyn til at det av og til kan forekomme svimmelhet eller tretthet.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er observert og rapportert under behandling med lisinopril og/eller hydroklortiazid med følgende frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

De mest vanlige bivirkningene er hoste, svimmelhet, hypotensjon inkl. ortostatisk hypotensjon og hodepine som kan opptre hos 1 av 10 % pasienter som behandles. I kliniske studier har bivirkningene vanligvis vært milde eller forbigående, i de fleste tilfeller ikke krevet seponering, og er de samme som tidligere rapportert for lisinopril og hydroklortiazid administrert separat.

Lisinopril

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Ikke kjent	Sialoadenitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Ikke kjent	Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Reduserer hemoglobin, reduksjon i hematokrit
Svært sjeldne	Benmargssuppresjon, 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 sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH).
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	Urinsyregikt, hyperglykemi

Sjeldne	Hypokalemi, hyperurikemi, hyperkalemi
Svært sjeldne	Hypoglykemi
Ikke kjent	Anoreksi, glukosuri, ubalanse i elektrolytter (inkludert hyponatremi, hypokloremisk alkalose og hypomagnesemi), økt kolesterol og triglyserider
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Humørsvingninger, søvnforstyrrelser, hallusinasjoner
Sjeldne	Mental forvirring
Ikke kjent	Rastløshet, depresjon
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet, hodepine, synkope
Mindre vanlige	Parestesi, vertigo, smaksforstyrrelser
Sjeldne	Luktforstyrrelser
Ikke kjent	Dårlig appetitt, ørhet
Øyesykdommer	
Ikke kjent	Xantopsi, forbigående sløret syn, koroidal effusjon, akutt myopi, akutt trangvinkelglaukom
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Hjerteinfarkt eller cerebrovaskulære komplikasjoner, muligens sekundært til eksessiv hypotensjon hos høyrisiko pasienter (se pkt. 4.4) palpitasjoner, takykardi
Ikke kjent	Postural hypotensjon
Karsykdommer	
Vanlige	Ortostatiske effekter (inkludert ortostatisk hypotensjon)
Mindre vanlige	Raynauds syndrom
Ikke kjent	Rødming, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Hoste (se pkt. 4.4)
Mindre vanlige	Rinitt
Svært sjeldne	Bronkospasme, sinusitt, allergisk alveolitis/eisinoofil pneumonia, akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
Ikke kjent	Respiratorisk distress (inkludert pneumonitt og lungeødem)
Gastrointestinale sykdommer	

Vanlige	Diaré, oppkast
Mindre vanlige	Kvalme, magesmerter, fordøyelsesbesvær
Sjeldne	Tørr munn
Svært sjeldne	Pankreatitt, intestinal angioødem
Ikke kjent	Irritasjon i magen, forstoppelse
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	Forhøyede lever enzymer og bilirubin
Svært sjeldne	Hepatitt – enten hepatocellulær eller kolestatisk, gulsott og leversvikt (se pkt. 4.4)*
Hud- og underhudsykdommer	
Mindre vanlige	Utslett, pruritus
Sjeldne	Hypersensitivitet/angionevrotisk ødem: angionevrotisk ødem i ansiktet, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis, og/eller larynks (se pkt. 4.4), urtikaria, alopesi, psoriasis.
Svært sjeldne	Diaforese, pemfigus, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme, kutane pseudolymfomer**
Ikke kjent	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	Nyre dysfunksjon
Sjeldne	Uremi, akutt nyresvikt
Svært sjeldne	Oliguri/anuri
Ikke kjent	Interstitiell nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	Impotens
Sjeldne	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Asteni, slapphet, ubehag i brystet
Ikke kjent	Feber, svakhet
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Økning i blodurea, økning i serumkreatinin, hyperkalemi
Sjeldne	hypernatremi

* Svært sjeldent har det blitt rapportert om pasienter hvor hepatitt har utviklet seg til leversvikt. Pasienter som får lisinopril/hydroklortiazid og utvikler gulsott eller markante økninger i leverenzymmer bør seponere lisinopril/hydroklortiazid og få nødvendig medisinsk oppfølging.

** Det har vært rapportert om et syndrom med ett eller flere av følgende symptomer: feber, vaskulitt, myalgi, artralgi/artritt, en positiv antinukleær «antibodies» (ANA), forhøyet blodsenkningsrate av røde blodceller (ESR), eosinofili og leukocytose, utslett, fotosensitivitet eller andre hudmanifestasjoner kan opptre.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelige data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

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 begrenset med data om overdosering hos mennesker. Symptomer som kan oppstå ved overdosering av ACE-hemmere er blant annet hypotensjon, sirkulatorisk sjokk, elektrolyttforstyrrelser, nyresvikt, hyperventilering, takykardi, palpitasjoner, bradykardi, svimmelhet, angst og hoste.

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

Ytterligere symptomer på overdose av hydroklortiazid skyldes elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering på grunn av økt diurese, suppresjon av bevissthet (inkludert koma), krampetrekninger, lettere lammelse, hjerte arytmi og nyresvikt. Bradykardi eller omfattende vagale reaksjoner bør behandles med atropin. Ved samtidig tilførsel av digitalis kan hypokalemi forsterke arytmier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ACE-hemmer (ACE: Angiotensin converting enzyme) og tiaziddiuretikum. ATC-kode: C09B A03

Virkningsmekanisme

Begge komponentene, ACE-hemmeren og diuretikumet, utfyller hverandres virkningsmekanismer og har additiv blodtrykkssenkende effekt. ACE katalyserer omdannelsen av angiotensin I til angiotensin II som har sterkt vasokonstriktorisk effekt og som stimulerer aldosteronsekresjonen. Lisinopril's blodtrykkssenkende effekt skyldes sannsynligvis hovedsakelig hemning av renin-angiotensin-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 bryter ned 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 plasmarenin-aktiviteten. Hydroklortiazid hemmer den renale reabsorpsjonen 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. Lisinopril vil normalt kunne motvirke tapet av kalium assosiert med hydroklortiazid.

Dobbelblokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (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.

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelige data fra epidemiologiske studier, er det sett en dose-avhengig sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalelelekarzinom (BCC) og 8629 tilfeller av plateepitelkarzinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) for SCC. Et klart kumulativt dose-respons forhold ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en «risk-set sampling» strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\,000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig administrering av lisinopril og hydroklortiazid har liten eller ingen effekt på biotilgjengeligheten av disse substansene. Kombinasjonstabletten er bioekvivalent med separat tilførsel av hvert av virkestoffene.

Lisinopril

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.

Distribution

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.

Begge virkestoffene utskilles uforandret i urinen. Ca. 60 % av oralt tilført hydroklortiazid utskilles innen 24 timer.

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

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av generell farmakologi, gjentatt dosetoksisitet, genotoksisitet og karsinogent potensial. 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. Fostertoksisitet, 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 iskemi. Iskemi skyldes hypotensjon hos moren, senkning i blodgjennomstrømning fra placenta til fosteret og minsket transport av oksygen og næring til fosteret (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mannitol
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Pregelatinisert maisstivelse
Krosskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
10 mg/12,5 mg inneholder også jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Al/PVC/PVDC-blistere og HDPE-tablettbokser med PP-lokk med tørkemiddel.
Blisterpakninger: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200, 400 og 500 tabletter.
Endose: 50 x 1 tabletter

Tablettbeholder: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 200, 400 og 500 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg/12,5 mg: 00-6654
20 mg/12,5 mg: 00-6655

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

01-03-2002/01-03-2007

10. OPPDATERINGSDATO

09.05.2023