

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lisinopril ratiopharm 2,5 mg
Hver tablett inneholder 2,5 mg lisinopril (som dihydrat).

Lisinopril ratiopharm 5mg
Hver tablett inneholder 5 mg lisinopril (som dihydrat).

Lisinopril ratiopharm 10 mg
Hver tablett inneholder 10 mg lisinopril (som dihydrat).

Lisinopril ratiopharm 20 mg
Hver tablett inneholder 20 mg lisinopril (som dihydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Lisinopril ratiopharm 2,5 mg
runde, udrajserte, bikonvekse, hvite tabletter uten markeringer.

Lisinopril ratiopharm 5 mg
runde, udrajserte, bikonvekse, hvite tabletter med delestrek og uten markeringer.

Lisinopril ratiopharm 10 mg
runde, udrajserte, bikonvekse, lys rosa tabletter med delestrek og uten markeringer.

Lisinopril ratiopharm 20 mg
runde, udrajserte, bikonvekse, rosa tabletter med delestrek og uten markeringer.

Lisinopril ratiopharm 5 mg/10 mg/20 mg
Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon
Behandling av hypertensjon.

Hjertesvikt
Behandling av symptomatisk hjertesvikt.

Akutt hjerteinfarkt

Korttidsbehandling (6 uker) av 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

Dosering

Dosen bør tilpasses individuelt i henhold til pasientprofil og blodtryksrespons (se pkt. 4.4).

Hypertensjon

Lisinopril ratiopharm kan brukes som monoterapi, eller i kombinasjon med andre 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 (spesielt ved renovaskulær hypertensjon, salt og/eller volumdepleksjon, hjertesvikt, eller alvorlig hypertensjon) kan oppleve et sterkt blodtryksfall 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 nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon (se Tabell 1 nedenfor).

Vedlikeholdsdose

Den vanlige effektive vedlikeholdsdosen er 20 mg en gang daglig. Dersom ønsket terapeutisk effekt ikke oppnås i løpet av en periode på 2 til 4 uker, ved et bestemt dosenivå, kan dosen økes. Maksimaldosen ved langtidsbehandling i kontrollerte kliniske studier var 80 mg daglig.

Pasienter som behandles med diuretika

Symptomatisk hypotensjon kan opptre etter påbegynt behandling med Lisinopril ratiopharm. Dette er mer sannsynlig hos pasienter som behandles med diuretika. Forsiktighet bør derfor utvises fordi disse pasientene kan ha volum- eller saltdepleksjon. Hvis mulig bør diuretikumet seponeres 2-3 dager før behandling med Lisinopril ratiopharm innledes. Hos hypertensive pasienter der det ikke er mulig å seponere behandlingen med diuretikumet, bør behandling med Lisinopril ratiopharm innledes med en dose på 5 mg. Nyrefunksjonen og serumkalium bør overvåkes. Den påfølgende doseringen av Lisinopril ratiopharm bør tilpasses blodtryksresponsen. Hvis det er nødvendig kan behandlingen med diuretikumet 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)
< 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

* Dosen og/eller doseringsintervallet justeres avhengig av blodtryksresponsen.

Dosen kan titreres opp til blodtrykket er kontrollert eller til maksimalt 40 mg daglig.

Bruk hos hypertensive pediatriske pasienter 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 pediatriske pasienter (se pkt. 5.1).

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

Hjertesvikt

Ved behandling av symptomatisk hjertesvikt bør Lisinopril ratiopharm brukes som tilleggsbehandling til diuretika, og der hvor det er hensiktsmessig, sammen med digitalis eller beta-blokkere. Behandling med Lisinopril ratiopharm bør innledes med 2,5 mg en gang daglig. Behandlingen bør innledes under medisinsk overvåkning for å bestemme den initiale effekten på blodtrykket. Dosen av Lisinopril ratiopharm bør økes:

- med ikke mer enn 10 mg om gangen
- ved intervaller på ikke mindre enn 2 uker
- til den høyeste dosen som tåles av pasienten, inntil en maksimal dose på 35 mg en gang daglig

Dosejustering bør baseres på den kliniske responsen til hver enkelt pasient. Pasienter med høy risiko for symptomatisk hypotensjon, f.eks. pasienter med saltdepleksjon med eller uten hyponatremi, pasienter med hypovolemi eller pasienter som har blitt behandlet med høye doser av et diuretikum, bør om mulig få korrigert disse tilstandene før behandling med Lisinopril ratiopharm innledes. Nyrefunksjon og serumkalium bør overvåkes (se pkt. 4.4).

Akutt hjerteinfarkt

Pasienter bør, dersom det er hensiktsmessig, få vanlig anbefalt behandling som trombolytika, acetylsalisylsyre og beta-blokkere. Intravenøs eller transdermal glyseroltrinitrat kan også brukes sammen med Lisinopril ratiopharm.

Startdose (første tre dager etter infarkt)

Behandling med Lisinopril ratiopharm kan innledes innen 24 timer etter at symptomer opptrer. Behandling bør ikke igangsettes hvis det systoliske blodtrykket er under 100 mmHg. Den første dosen Lisinopril ratiopharm er 5 mg peroralt etterfulgt av 5 mg etter 24 timer, 10 mg etter 48 timer og deretter 10 mg en gang daglig. Pasienter med lavt systolisk blodtrykk (120 mmHg eller mindre) ved oppstart av behandlingen, eller i løpet av de tre første døgn etter infarkt, bør gis en lavere dose på 2,5 mg peroralt (se pkt. 4.4). Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <80 ml/min), bør den første dosen med Lisinopril ratiopharm justeres i henhold til pasientens kreatininclearance (se Tabell 1).

Vedlikeholdsdose

Vedlikeholdsdosen er 10 mg en 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 hypotensjonen blir vedvarende (systolisk blodtrykk $\leq$ 90 mmHg i mer enn en time) bør Lisinopril ratiopharm seponeres.

Behandling bør fortsette i seks uker og deretter bør pasienten evalueres på nytt. Pasienter som utvikler symptomer på hjertesvikt bør fortsette med Lisinopril ratiopharm (se pkt. 4.2).

Nyrekompplikasjoner ved diabetes mellitus

Hos hypertensive pasienter med type 2 diabetes og begynnende nefropati, anbefales dosen 10 mg Lisinopril ratiopharm en gang daglig. Ved behov kan dosen økes til 20 mg en gang daglig, for å oppnå et sittende diastolisk blodtrykk < 90 mmHg.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <80 ml/min), bør initialdosen av Lisinopril ratiopharm justeres i henhold til pasientens kreatininclearance (se Tabell 1).

Pediatrisk populasjon

Det er begrensede data på effekt og sikkerhet hos hypertensive barn >6 år, men det er ingen data på andre indikasjoner (se pkt. 5.1). Lisinopril ratiopharm er ikke anbefalt til barn ved andre indikasjoner enn hypertensjon.

Lisinopril ratiopharm anbefales ikke til barn under 6 år eller til barn med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$) (se pkt. 5.2).

Eldre

I kliniske studier var det ingen aldersrelatert endring i effekt- eller sikkerhetsprofilen av legemidlet. Fordi høy alder er forbundet med nedsatt nyrefunksjon, bør fastsettelse av startdosen gjøres i henhold til retningslinjene beskrevet i Tabell 1. Deretter bør dosen justeres i henhold til blodtryksresponsen.

Nyretransplanterte pasienter

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

Administrasjonsmåte

Lisinopril ratiopharm tas peroralt en gang daglig. Som for andre legemidler som tas en gang daglig, bør Lisinopril ratiopharm tas på omtrent samme tid hver dag. Absorpsjon av Lisinopril ratiopharm tabletter påvirkes ikke av matinntak.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller en annen ACE-hemmer.
- Angioødem i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hemmere.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- Andre og tredje trimester av svangerskap (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Lisinopril ratiopharm 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).
- 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 ses sjelden hos ukompliserte hypertensive pasienter. Hos hypertensive pasienter som får Lisinopril ratiopharm, forekommer hypotensjon mer sannsynlig hos pasienter med volumdepleksjon; for eksempel på grunn av behandling med diuretika, diettrelatert saltrestriksjon, dialyse, diaré eller oppkast, eller hos pasienter som har alvorlig reninavhengig 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 loop-diuretika, hyponatremi og funksjonell nedsatt nyrefunksjon, enn ved mild til moderat hjertesvikt. Hos pasienter med økt risiko for symptomatisk hypotensjon bør oppstart av behandlingen og dosejusteringer overvåkes nøye. Lignende vurderinger gjelder også for pasienter med iskemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom, der kraftig blodtrykksfall kan føre til hjerteinfarkt eller cerebrovaskulær hendelse. Dersom hypotensjon oppstår plasseres pasienten i liggende stilling og om nødvendig gis intravenøs infusjon av natriumkloridoppløsning 9 mg/ml. En forbigående hypotensiv respons er ikke en kontraindikasjon mot fortsatt dosering, som vanligvis kan gis uten problemer etter volumøkning og påfølgende blodtrykkstigning.

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

Hypotensjon ved akutt hjerteinfarkt

Behandling med Lisinopril ratiopharm må ikke igangsettes ved akutt hjerteinfarkt hos pasienter med 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 hypotensjonen blir vedvarende (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg i mer enn en time) bør Lisinopril ratiopharm seponeres.

Aorta og mitralklaffstenose/ hypertrofisk kardiomyopati

Som med andre ACE-hemmere, bør Lisinopril ratiopharm gis med forsiktighet til pasienter med mitralklaffstenose, eller obstruksjon i uttømmingen fra venstre ventrikel; slik som aortastenose eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <80 ml/min), bør startdosen med Lisinopril ratiopharm justeres i henhold til pasientens kreatininclearance (se Tabell 1 under pkt. 4.2) og deretter som en funksjon av pasientens respons på 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 innledende behandling med ACE-hemmer, lede til ytterligere svekkelse av nyrefunksjonen. Akutt nyresvikt, vanligvis reversibel, er rapportert i slike tilfeller.

Hos noen pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller med arteriestenose i en solitær nyre som er behandlet med en ACE-hemmer, er det observert økning i blodurea og serumkreatinin. Økningene er vanligvis reversible etter seponering. Dette er mest 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 behandlingsukene med Lisinopril ratiopharm.

Noen hypertensive pasienter uten tilsynelatende pre-eksisterende renovaskulær sykdom har utviklet økning i blodurea og serumkreatinin, vanligvis liten og forbigående, særlig når Lisinopril ratiopharm er gitt samtidig med et diuretikum. Dette er mer sannsynlig hos pasienter med pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon. Dosereduksjon og/eller seponering av diuretikumet og/eller Lisinopril ratiopharm kan være nødvendig.

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

Overfølsomhet/Angioødem

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

Dødsfall er svært sjeldent rapportert som følge av angioødem forbundet med laryngealt ødem 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 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 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 racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildaglipatin 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 racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildaglipatin påbegynnes hos en pasient som allerede bruker en ACE-hemmer.

Anafylaktiske reaksjoner hos hemodialyse-pasienter

Anafylaktiske reaksjoner er rapportert hos pasienter som gjennomgikk dialyse med høypermeable membraner (f.eks. AN 69) og samtidig ble behandlet med en ACE-hemmer. Hos disse pasientene bør det overveies å bruke en annen type dialysemembran eller et annet antihypertensivum.

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

I sjeldne tilfeller har pasienter som tar ACE-hemmere under LDL-aferese med dekstransulfat, opplevd livstruende anafylaktiske reaksjoner. Slike reaksjoner kan unngås ved midlertidig å holde tilbake ACE-hemmeren før hver aferese.

Desensibilisering

Pasienter som får ACE-hemmere under desensibiliserende behandling (mot f.eks. bie- og vepsegift), har opplevd anafylaktiske reaksjoner. Hos de samme pasientene uteble disse reaksjonene når ACE-hemmeren 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 videreutvikles til fulminant hepatisk nekrose og (noen ganger) død.

Mekanismen bak dette syndromet er ikke kjent. Pasienter som får Lisinopril ratiopharm og som utvikler gulsott eller markert stigning av leverenzymer bør avslutte behandlingen med Lisinopril ratiopharm og få passende medisinsk oppfølging.

Neutropeni/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. Lisinopril ratiopharm bør brukes med ekstrem forsiktighet 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 responderte på intensiv antibiotikabehandling. Hvis Lisinopril ratiopharm skal brukes hos slike pasienter anbefales jevnlig måling av hvite blodlegemer og pasientene bør rådes til å rapportere ethvert tegn til infeksjon.

Rase

ACE-hemmere gir en høyere frekvens av angioødem hos sorte pasienter enn hos ikke-sorte pasienter. Som for andre ACE-hemmere kan Lisinopril ratiopharm 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. Karakteristisk for hosten er at den er ikke-produktiv og vedvarende men forsvinner ved seponering av behandlingen. Hoste forårsaket av ACE-hemmere bør vurderes som en del av differensialdiagnosen ved hoste.

Kirurgi og anestesi

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

Serumkalium

Økning i serumkalium er observert hos noen pasienter som behandles med ACE-hemmere, inkludert Lisinopril ratiopharm. Følgende pasientgrupper som behandles med Lisinopril ratiopharm har økt risiko for hyperkalemi: Pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetes mellitus og hypoadosteronisme.

ACE-hemmere kan forårsake hyperkalemi fordi de hemmer frigjøring av aldosteron. Effekten er vanligvis ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Imidlertid kan hyperkalemi oppstå hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller hos pasienter som bruker kaliumtilskudd (inkludert salterstatninger), kaliumsparende diuretika, heparin, trimetoprim 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).

Diabetespasienter

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

Litium

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

Graviditet og amming

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. Når graviditet er påvist, bør behandling med ACE-hemmere stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig bør alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Bruk av lisinopril anbefales ikke ved amming.

Hjelpestoff(er)

Natrium

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

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Antihypertensiva

Samtidig bruk av disse legemidlene kan øke den hypotensive effekten av lisinopril. Samtidig bruk av glyseroltrinitrat og andre nitrater, eller andre vasodilatorer, kan senke blodtrykket ytterligere.

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).

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), vildagliptin eller vevsplasminogenaktivator kan føre til en økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Diuretika

Når et diuretikum brukes i tillegg til behandling med Lisinopril ratiopharm, vil den antihypertensive effekten vanligvis være additiv. Pasienter som allerede bruker diuretika og særlig de som nylig har begynt med diuretikabehandling, kan av og til oppleve uttalt blodtrykksreduksjon når behandling med Lisinopril ratiopharm igangsettes. Muligheten for symptomatisk hypotensjon med Lisinopril ratiopharm kan reduseres ved å avslutte behandlingen med diuretika før innledning av behandling med Lisinopril ratiopharm (se pkt. 4.4 og 4.2).

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller salterstatninger som inneholder kalium og andre legemidler som kan medføre økte kaliumnivåer

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.

Heparin

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

Litium

Reversible økninger i litiumkonsentrasjonen i plasma 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 Lisinopril ratiopharm er derfor ikke anbefalt, men hvis denne kombinasjonen er nødvendig må litiumkonsentrasjonen i plasma måles hyppig (se pkt. 4.4).

Ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) inkludert acetylsalisylsyre $\geq 3g/dag$

Når ACE-hemmere administreres samtidig med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (dvs. acetylsalisylsyre 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

Nitritoide reaksjoner (symptomer med vasodilasjon inkludert rødming, kvalme, svimmelhet og hypotensjon, som kan være svært alvorlige) etter gullinjeksjon (for eksempel natriumaurotiomalat) har oftere vært rapportert hos pasienter som får behandling 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 (insulin og perorale antidiabetika), 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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologiske data 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 anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ anti-hypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Når graviditet blir påvist, bør behandling med ACE-hemmere stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig bør alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for ACE-hemmere i andre og tredje trimester induserer human føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) (se pkt. 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis eksponering for ACE-hemmere har forekommet fra andre 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 Lisinopril ratiopharm ved amming, er Lisinopril ratiopharm ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller barn født før termin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller 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 bivirkninger er observert og rapportert under behandling med lisinopril og andre ACE-hemmere 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).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

sjeldne: reduksjon av hemoglobin og hematokrit

svært sjeldne: benmargsdepresjon, anemi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytose (se pkt. 4.4), hemolytisk anemi, lymfadenopati, autoimmune sykdommer

Forstyrrelser i immunsystemet

ikke kjent: anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner

Endokrine sykdommer

sjeldne: syndrom av uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer

svært sjeldne: hypoglykemi

Psykiatriske lidelser

mindre vanlige: humørforandringer, hallusinasjoner

sjeldne: mental forvirring

ikke kjent: depressive symptomer

Nevrologiske sykdommer

vanlige: svimmelhet, hodepine
mindre vanlige: parestesi, vertigo, smaksforstyrrelser, søvnforstyrrelser, cerebrovaskulær hendelse, muligens sekundært til uttalt hypotensjon hos høyriskopasienter (se pkt. 4.4)
sjeldne: olfaktoriske forstyrrelser
ikke kjent: synkope

Hjertesykdommer

mindre vanlige: hjerteinfarkt, muligens sekundært til uttalt hypotensjon hos høyriskopasienter (se pkt. 4.4), palpitasjoner, takykardi

Karsykdommer

vanlige: ortostatiske effekter (inkludert hypotensjon)
mindre vanlige: Raynauds fenomen

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

vanlige: hoste
mindre vanlige: rhinitt
svært sjeldne: bronkospasme og sinusitt. Allergisk alveolitt/eosinofil pneumoni

Gastrointestinale sykdommer

vanlige: diaré og oppkast.
mindre vanlige: kvalme, buksmerter og fordøyelsesbesvær.
sjeldne: munntørrehet.
svært sjeldne: pankreatitt, intestinalt angioødem, hepatitt- enten hepatocellulær eller kolestatisk, gulsott og leversvikt (se pkt. 4.4)

Hud- og underhudssykdommer

mindre vanlige: utslett, pruritus.
sjeldne: urtikaria, alopesi og psoriasis, hypersensitivitet/angioneurotisk ødem: angioneurotisk ødem i ansiktet, ekstremiteter, lepper, tunge, glottis og/ eller larynks (se pkt. 4.4)
svært sjeldne: svette, pemfigus, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, erytema multiforme, kutan pseudolymfom

Et symptom kompleks er rapportert som inkluderer en eller flere av følgende: feber, vaskulitt, myalgi, artralgi/artritt, positiv antinukleær antistoff (ANA), forhøyet senkning, eosinofili og leukocytose, utslett, fotosensitivitet eller andre dermatologiske manifestasjoner.

Sykdommer i nyre- og urinveier:

vanlige: nedsatt nyrefunksjon
sjeldne: uremi, akutt nyresvikt
svært sjeldne: oliguri/anuri

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

mindre vanlige: impotens.
sjeldne: gynekomasti

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

mindre vanlige: tretthet, asteni

Undersøkelser:

mindre vanlige: økning i blodurea, økning i serumkreatinin, økning i leverenzymmer, hyperkalemi
sjeldne: økninger i serumbilirubin, hyponatremi

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsdata fra kliniske studier antyder at lisinopril generelt er veltolerert hos hypertensive pедиатriske pasienter, 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 overdosering 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 9 mg/ ml natriumkloridoppløsning. Hvis hypotensjon oppstår plasseres pasienten i stabilt sideleie. Hvis det er tilgjengelig, kan også behandling med angiotensin II infusjon og/eller intravenøse katekolaminer vurderes. Dersom inntaket er skjedd nylig, skal tiltak iverksettes for å eliminere lisinopril (f.eks. fremkalle brekninger, ventrikkeltømming, administrering av absorbenter og natriumsulfat). Lisinopril ratiopharm kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse (se pkt. 4.4). Behandling med pacemaker er indisert ved terapieresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatininkonsentrasjonen bør kontrolleres fortløpende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ACE-hemmere, usammensatte, ATC kode: C09A A03

Virkningsmekanisme

Lisinopril ratiopharm er en peptidyl dipeptidase-hemmer. Den hemmer ACE, som katalyserer omdannelse av angiotensin I til vasokonstriktorpeptidet angiotensin II. Angiotensin II stimulerer også aldosteronutskillelse fra binyrebarken. Hemming av ACE resulterer i senket konsentrasjon av angiotensin II, som igjen resulterer i mindre vasopressoraktivitet og redusert aldosteronutskillelse. Det siste kan resultere i økning av serumkalium.

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 Lisinopril ratiopharm på mortalitet og morbiditet ved hjertesvikt er studert ved sammenligning av høye doser (32,5 mg eller 35 mg en gang daglig) med lave doser (2,5 mg eller 5 mg en gang daglig). I en studie av 3164 pasienter, med en median oppfølgingstid på 46 måneder for overlevende pasienter, ga høydose Lisinopril ratiopharm 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 pga. hjertesvikt redusert med 24 % ($p = 0,002$) hos pasienter med høydose Lisinopril ratiopharm sammenlignet ved lave dose.

Symptomatiske fordeler var sammenlignbare hos pasienter behandlet med høydose og med lav-dose lisinopril.

Resultatene av studien viste at den totale bivirkningsprofilen hos pasienter behandlet med høy- eller lavdose Lisinopril ratiopharm 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 Lisinopril ratiopharm enn ved lavdosebehandling.

I GISSI-3 studien ble en 2 X 2 faktoriell design brukt til å sammenligne effekten av Lisinopril ratiopharmbehandling med effekten av glyceryltrinitrat, 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. Lisinopril ratiopharmbehandling ga statistisk signifikant risikoreduksjon i mortalitet i forhold til kontrollgruppen på 11 % ($2p=0.03$). Risikoreduksjonen med glyceryltrinitrat alene var ikke signifikant, men i kombinasjon med Lisinopril ratiopharm 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 hjerterefunksjon. Signifikant forbedring i forhold til det kombinerte endepunktet ble vist både for høyrisikogruppene og for alle pasienter, behandlet med enten Lisinopril ratiopharm alene eller i kombinasjon med glyceryltrinitrat i seks uker, noe som indikerer en beskyttende effekt av Lisinopril ratiopharm. Som forventet ved vasodilatorisk behandling økte forekomsten av hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon, men dette ble ikke forbundet med en tilsvarende økning i mortalitet.

Lisinopril ratiopharm ble sammenlignet med en kalsiumblokker hos 335 hypertensive pasienter med type 2 diabetes og begynnende nefropati, karakterisert ved mikroalbuminuri. Lisinopril ratiopharm 10 mg til 20 mg ble gitt en 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 Lisinopril ratiopharm signifikant større reduksjon i albuminutskillelse i urin. Dette indikerer at Lisinopril ratiopharm 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 lisinopril én gang daglig, og pasienter som veide 50 kg eller mer fikk enten 1,25 mg, 5 mg eller 40 mg lisinopril én gang daglig. I slutten av andre uke senket lisinopril, 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 tendens 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. Absorpsjonen av lisinopril er ikke påvirket av matinntak.

Distribusjon

Lisinopril synes ikke å være bundet til andre proteiner enn sirkulerende ACE. Studier på rotter 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 dosen.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon hos cirrhotiske pasienter resulterte i nedsatt absorpsjon av lisinopril (ca. 30 %, målt ved uringjenvinning), men en økning i tilgjengelighet (ca. 50 %) i forhold til friske frivillige pga. nedsatt clearance.

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon reduserer 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.

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske profilen til lisinopril ble undersøkt hos 29 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6 til 16 år, med GFR over 30 mg/minutt/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 plasmanivå og høyere verdier for arealet under plasma-konsentrasjonskurven (økt med ca. 60 %) sammenlignet med yngre personer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av generell farmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenisitet. ACE-hemmere som klasse har vist seg å indusere sen fosterutvikling og kan forårsake fosterdød og fosterskade, spesielt påvirkning på kraniet. Føtotoksitet, intrauterin vekstretardasjon og persistent 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, nedsatt blodgjennomstrømning fra placenta til fosteret og redusert transport av oksygen og næring til fosteret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Lisinopril ratiopharm 2,5/5 mg

Mannitol

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat

Pregelatinisert maisstivelse

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Lisinopril ratiopharm 10/20 mg

Mannitol

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat

Pregelatinisert maisstivelse

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Jern(III) oksid

Jern(II,III) oksid

Jern(III) hydroksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Lisinopril ratiopharm 2,5 mg
2 år

Lisinopril ratiopharm 5 mg/Lisinopril ratiopharm 10 mg/Lisinopril ratiopharm 20 mg
4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Lisinopril ratiopharm 2,5 mg
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Lisinopril ratiopharm 5mg/10 mg/20 mg
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister, bestående av 20 mikrom aluminiumsfolie og 250 mikrom PVC-folie.

Plastboks og LDPE-lokk med silikagel som tørremiddel.

Lisinopril ratiopharm 2,5 mg
Blisterpakninger med 14, 28, 30, 30x1, 50, 98, 100, 100x1, 400 (10 x 40) tabletter
Plastboks med 100, 250 tabletter

Lisinopril ratiopharm 5 mg
Blisterpakninger med 1, 14, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 98,100, 100x1, 400 (10 x 40), 500 tabletter.
Plastboks med 100, 250 tabletter

Lisinopril ratiopharm 10 mg
Blisterpakninger med 1, 14, 28, 30, 30x1, 50, 98, 100, 100x1, 400 (10 x 40) tabletter.
Plastboks med 100, 250 tabletter

Lisinopril ratiopharm 20 mg
Blisterpakninger med 1, 14, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 98, 100, 100x1, 400 (10 x 40), 500 tabletter.
Plastboks med 100, 250 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENS NUMMER (NUMRE)

Lisinopril ratiopharm 2,5 mg: 00-7608
Lisinopril ratiopharm 5 mg: 00-7609
Lisinopril ratiopharm 10 mg: 00-7610
Lisinopril ratiopharm 20 mg: 00-7611

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. april 2001
Dato for siste fornyelse: 28. februar 2011

10. OPPDATERINGSDATO

11.11.2021