FASS

Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis

Teva

Tablett 10 mg/12,5 mg

(10mg/12,5 mg: Persikofärgad, rund tablett (diameter 6 mm) märkt "LH" på den ena sidan.)

ACE-hämmare och diuretikum

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Hydroklortiazid

Lisinopril (vattenfri)

ATC-kod:

C09BA03

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-09-21

Indikationer

Hypertoni. Produkten skall endast användas i fall där monoterapi med lisinopril eller hydroklortiazid har visats vara otillräckligt och där den kliniska dosen har fastställts för de enskilda komponenterna.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll, eller mot någon annan ACE-hämmare eller mot andra sulfonamidbaserade läkemedel.
- Angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet).
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Anuri.
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med lisinopril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner)

Dosering

Hypertoni

Vuxna: 1-2 tabletter en gång dagligen. Om önskad terapeutisk effekt inte uppnås inom 2-4 veckor vid given dos (1 tablett), kan dosen ökas ytterligare (2 tabletter).

Liksom för andra läkemedel som tas en gång dagligen, bör Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis tas vid ungefär samma tid varje dag.

Dosering vid nedsatt njurfunktion
Tiazider är inte alltid lämpliga att använda som diuretika vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion och de saknar effekt vid kreatinin-clearance under 30 ml/min (motsvarar måttlig till svår njurinsufficiens).

Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis ska inte ges som initial behandling till patienter med nedsatt njurfunktion. Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis kan ges till patienter med kreatinin-clearance >30 och <80 ml/min, men först efter titrering med de enskilda komponenterna.

Den rekommenderade dosen av lisinopril är 5-10 mg, när lisinopril ges som monoterapi vid lätt njurinsufficiens.

Tidigare behandling med diuretika
Symtomatisk hypotoni kan uppträda efter första dosen av Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis, framför allt hos patienter som är uttorkade och/eller lider av saltbrist till följd av tidigare diuretikabehandling. Behandling med diuretika bör avslutas 2-3 dagar innan behandling med Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis påbörjas. Om detta inte är möjligt, ska behandlingen inledas med lisinopril 5 mg givet som monoterapi.

Pediatrisk population
Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis till barn.

Äldre
Effekt och tolerans hos lisinopril och hydroklortiazid (givet tillsammans) var likvärdiga hos äldre och yngre hypertensiva patienter i kliniska prövningar.

I doser om 20-80 mg var lisinopril lika effektivt hos äldre (65 år och däröver) och yngre hypertensiva patienter. Hos äldre hypertensiva patienter var monoterapi med lisinopril lika effektivt för minskning av det diastoliska blodtrycket som monoterapi med antingen hydroklortiazid eller atenolol. Åldern påverkade inte toleransen för lisinopril i kliniska studier.

Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)
Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.
ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Symtomatisk hypotoni
Symtomatisk hypotoni är sällsynt vid behandling av okomplicerad hypertoni, men det är vanligare hos patienter som lider av

vätskebrist, t.ex. efter diuretikabehandling, saltfattig kost, dialysbehandling, diarré eller kräkningar eller hos patienter som har en allvarlig reninberoende hypertoni (se avsnitt Interaktioner och Biverkningar). Regelbunden mätning av elektrolyter i serum bör utföras med lämpliga intervall hos sådana patienter. Patienter som löper större risk att drabbas av symtomatisk hypotoni ska ställas under noggrann medicinsk övervakning. Särskilda försiktighetsåtgärder bör vidtas vid behandling av patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, eftersom ett kraftigt blodtrycksfall skulle kunna leda till myokardinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

Om hypotoni uppträder ska patienten placeras i liggande ställning och vid behov ges intravenös infusion med isoton natriumkloridlösning. Ett övergående hypotensivt svar kontraindicerar inte fortsatt dosering. När effektiv blodvolym och blodtryck normaliserats kan fortsatt behandling med minskad dos vara möjlig, eller så kan endera av komponenterna användas som monoterapi på tillbörligt sätt.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt som har normalt eller lågt blodtryck, kan ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket uppstå med lisinopril. Denna effekt är förutsedd och är vanligtvis inte ett skäl till att avbryta behandlingen. Om hypotoni blir symptomatisk, kan en minskning av dosen eller utsättande av lisinopril-hydroklortiazid vara nödvändig.

Aorta och mitralisklaffstenos / hypertrofisk kardiomyopati

Liksom andra ACE-hämmare ska Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis ges med försiktighet till patienter med mitralisklaffstenos och obstruktion av utflödet från vänster kammare, såsom aortastenos eller hypertrofisk kardiomyopati.

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

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

Hos patienter med hjärtsvikt, kan hypotoni efter inledande behandling med ACE-hämmare leda till ytterligare försämring av njurfunktionen. Akut njursvikt, vanligen reversibel, har rapporterats i denna situation.

Hos vissa patienter med bilateral njurartärstenos eller artärstenos i en ensam kvarvarande njure har en ökning av blodurea och serumkreatinin observerats vid behandling med ACE-hämmare. Dessa effekter är vanligtvis reversibla efter att behandlingen avbrutits. Detta gäller i synnerhet för patienter med njursvikt. Om även renovaskulär hypertoni föreligger, finns det en ökad risk för allvarlig hypotoni och njursvikt. Behandlingen av dessa patienter bör inledas under noggrann klinisk övervakning med låg dos och noggrann dostitrering. Eftersom diuretikabehandling kan vara en

bidragande orsak till ovanstående, bör njurfunktionen övervakas under de första behandlingsveckorna med Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis.
Vissa patienter med högt blodtryck, utan tidigare känd njursjukdom, uppvisar förhöjningar i blodurea och serumkreatinin som vanligtvis är övergående och inte särskilt allvarliga när lisinopril ges i kombination med diuretika. Detta är mer sannolikt hos patienter med redan existerande nedsatt njurfunktion. Dosreduktion och/eller utsättning av diuretika och/eller lisinopril kan komma att behövas.

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

Njurtransplantation
Det saknas erfarenhet från patienter som nyligen genomgått njurtransplantation och läkemedlet ska därför inte ges till sådana patienter.

Anafylaktiska reaktioner hos hemodialyspatienter
Användning av lisinopril/hydroklortiazid är inte indikerad för patienter som behöver dialysbehandling på grund av njursvikt. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats för patienter som genomgår vissa typer av hemodialysbehandling (t.ex. med högpermeabla membran AN 69 och LDL-aferes med dextransulfat) som samtidigt behandlas med en ACE-hämmare. För dessa

patienter bör man överväga att använda en annan typ av dialysmembran eller blodtryckssänkande läkemedel från en annan läkemedelsklass.

Anafylaktiska reaktioner vid LDL-aferes
I sällsynta fall har patienter som behandlats med ACE-hämmare vid LDL-aferes med dextransulfat drabbats av livshotande anafylaktiska reaktioner. Sådana reaktioner kan undvikas genom ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare före varje aferes.

Leversjukdom
Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progredierande leversjukdom, eftersom mindre förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma (se avsnitt Kontraindikationer). I sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som startar med kolestatisk ikterus eller hepatit och utvecklas till fulminant nekros och (i vissa fall) dödsfall. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som behandlas med lisinopril/hydroklortiazid och som utvecklar gulsot eller uppvisar kraftigt förhöjda nivåer av leverenzymer ska avbryta behandlingen med lisinopril/hydroklortiazid och följas upp på lämpligt sätt.

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

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

Ökad halt av kolesterol och triglycerider kan förknippas med diuretikabehandling med tiazider.

Tiazidbehandling kan utlösa hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter. Lisinopril kan dock höja urinsyrehalten i urinen, och därmed dämpa den hyperurikemiska effekten av hydroklortiazid.

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

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Tecken på störningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, svaghet, matthet, dåsighet, muskelsmärta eller -kramper, muskelsvaghet, hypotoni, oliguri, takykardi och magtarmproblem som t.ex. illamående eller kräkningar. Utspädningshyponatremi kan förekomma hos patienter med ödem när det är mycket varmt. Kloridbrist är vanligen lindrig och kräver inte behandling. Tiazider har visats öka utsöndringen av magnesium i urinen, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och kan orsaka återkommande och lätt förhöjning av serumkalcium. Uttalad hyperkalcemi kan vara tecken på dold hyperparatyreos. Tiazider ska sättas ut innan tester av bisköldkörtelfunktionen utförs.

Serumkalium
Ökning i serumkaliumnivåerna har observerats hos vissa patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive lisinopril. Patienter som löper risk att utveckla hyperkalemi inkluderar patienter med njurinsufficiens, diabetesmellitus.
ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, andra läkemedel som associeras med ökning av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol) och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt Interaktioner). Om samtidig användning av ovan nämnda medel anses lämplig, rekommenderas regelbunden kontroll av serumkalium(se avsnitt Interaktioner).
Diabetespatienter
Hos diabetespatienter som behandlas med perorala antidiabetika eller insulin, bör glykemisk kontroll följas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt Interaktioner).

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

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

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

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

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

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

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t ex svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt Interaktioner). Försiktighet bör iakttas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

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

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som behandlas med ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion utan komplikationer uppträder neutropeni sällan. Neutropeni och agranulocytos går tillbaka efter att behandlingen med ACE-hämmare avbrutits. Lisinopril ska användas med mycket stor försiktighet till patienter med kollagen vaskulär sjukdom, patienter som får immunsuppressiv behandling, patienter som behandlas med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, speciellt om nedsatt njurfunktion redan föreligger innan behandlingen sätts in. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, som i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om lisinopril ges till sådana patienter rekommenderas regelbundna kontroller av antalet vita blodkroppar och patienterna ska instrueras att rapportera alla tecken på infektion.

Etniska skillnader
ACE-hämmare orsakar i högre utsträckning angioödem hos svarta än hos icke-svarta patienter.
I likhet med övriga ACE-hämmare kan lisinopril ha mindre blodtryckssänkande effekt hos svarta än hos icke-svarta patienter, troligtvis på grund av högre prevalens av låg reninaktivitet hos den svarta hypertonipopulationen.

Hosta
Hosta har rapporterats i samband med användning av ACE-hämmare. Kännetecknande är en icke-produktiv, ihållande hosta, som upphör efter det att behandlingen har avbrutits. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som en del av differentialdiagnosen vid hosta.

Litium
Samtidig användning av ACE-hämmare och litium rekommenderas generellt sett inte (se avsnitt Interaktioner).

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

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

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom
Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom . Symtomen inkluderar akut synnedsättning eller okulär smärta vilka vanligtvis uppkommer inom timmar till veckor efter insättandet av läkemedlet. Obehandlad akut trångvinkelglaukom

kan leda till permanent synnedsättning. Den primära behandlingen är att avsluta läkemedelsbehandlingen så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi.

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

Graviditet
Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare omedelbart avbrytas och om det behövs bör en alternativ behandling sättas in (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet).

Hjälpämnen
Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Litium
Vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare finns rapporter om reversibla ökningar av serumlitiumkoncentration och toxicitet. Diuretika och ACE-hämmare minskar njurclearance för litium och vilket utgör en hög risk för litiumtoxicitet. Samtidig användning av lisinopril och hydroklortiazid tillsammans med litium rekommenderas därför inte, men om det är nödvändigt att kombinera dessa läkemedel börserumlitiumnivåerna noggrant kontrolleras (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium
Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med lisinopril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium, framförallt hos patienter som har nedsatt njurfunktion eller diabetes mellitus. Försiktighet bör även iakttas när lisinopril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av lisinopril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad

bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

Ciklosporin
Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.
Samtidig administrering av ACE-hämmare och ciclosporin ökar risken för skada på njurarna.

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

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

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

Icke-steroida antiinflammatoriska medel/anti-reumatiska läkemedel (NSAID), inklusive acetylsalicylsyra

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

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

Sympatomimetika
Sympatomimetika kan minska ACE-hämmares blodtryckssänkande effekt.

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

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare

eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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

Amfotericin B (parenteral), karbenoxolon, kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) eller stimulerande laxermedel
Hydroklortiazid kan intensifiera störningar i elektrolytbalansen, i synnerhet hypokalemi.

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

Hjärtglykosider
Tiazidinducerad hypokalemi är associerad med en ökad risk för digitalistoxicitet.

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

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t.ex. tubokurarinklorid)
Effekten av dessa läkemedel kan förstärkas av hydroklortiazid.

Sotalol
Tiazidinducerad hypokalemi kan öka risken för sotalolinducerad arytmi.

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

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

Cytostatika, immunsuppressiva medel, prokainamid
Samtidig administrering av ACE-hämmare kan leda till en ökad risk för leukopeni (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läkemedel som medför ökad risk för angioödem
Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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

Graviditet

Graviditet

ACE-hämmare

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt Varningar och försiktighet). ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Epidemiologiska data beträffande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga. En något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling för vilken säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas omgående och, om nödvändigt, bör en alternativ behandling påbörjas.
Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se även avsnitt Prekliniska uppgifter). Om exponering för ACE-hämmare har förekommit från och med graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se även avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Hydroklortiazid

Erfarenheten av hydroklortiazidanvändande under graviditet är begränsad framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Med tanke på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan det vid användandet under andra och tredje trimestern störa den fetoplacentära perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.
Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt. Hydroklortiazid ska inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

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

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

Trafik

Liksom andra blodtryckssänkande läkemedel kan läkemedel med en kombination av lisinopril och hydroklortiazid ha en mild till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta gäller speciellt i början av behandlingen eller när dosen ändras, samt om läkemedlet kombineras med alkohol, men dessa effekter varierar beroende på individens känslighet.
Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel eller trötthet kan uppträda.

Biverkningar

Följande biverkningar har iakttagits och rapporterats under behandling med lisinopril och/eller hydroklortiazid med följande frekvenser: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste biverkningarna är hosta, yrsel, hypotoni och huvudvärk. Dessa kan uppstå hos 1 till 10 % av de behandlade patienterna. I de kliniska studierna har biverkningarna vanligtvis varit milda och övergående och i de flesta fall har inget behandlingsavbrott varit nödvändigt.

Lisinopril

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Minskning av hemoglobin, minskning av hematokrit

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Benmärgsdepression, anemi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos (se avsnitt Varningar och försiktighet), hemolytisk anemi, lymfadenopati, autoimmuna sjukdomar
Endokrina systemet	
Sällsynta	Tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
Metabolism och nutrition	
Mycket sällsynta	Hypoglykemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Humörsvängningar, depressionssymtom
Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk, synkope
Mindre vanliga	Parestesi, svindel, smakstörningar, sömnstörningar
Hjärtat	
Mindre vanliga	Myokardinfarkt eller cerebrovaskulär händelse, ibland sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt

Blodet och lymfsystemet	
	Varningar och försiktighet), palpit ationer, takykardi
Blodkärl	
Vanliga	Ortostatiska effekter (inklusive or tostatisk hypotoni)
Mindre vanliga	Raynauds syndrom
Ingen känd frekvens	Rodnad
Andningsvägar, bröstkorg och m ediastinum	
Vanliga	Hosta (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Mindre vanliga	
	Rinit
Mycket sällsynta	
	Bronkospasm, sinuit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré, kräkningar
Mindre vanliga	Illamående, buksmärta, matsmältningsproblem
Sällsynta	Muntorrhet
Mycket sällsynta	Pankreatit, intestinalt angioödem
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymer och biliru bin

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	
	Hepatit – antingen hepatocellulär eller kolestatisk, gulsot och leversvikt (se avsnitt Varningar och försiktighet)*
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Hudutslag, klåda
Sällsynta	Överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller struphuvud (se avsnitt Varningar och försiktighet), urtikaria, alope
Mycket sällsynta	ci, psoriasis
	Diafores, pemfigus, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-John sons syndrom, erythema multiforme, kutant pseudolymfom **
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Njurdysfunktion
Sällsynta	Uremi, akut njursvikt
Mycket sällsynta	Oliguri/anuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Impotens

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Asteni/trötthet
Undersökningar	
Mindre vanliga	Förhöjd blodurea, förhöjt serumkreatinin, hyperkalemi
Sällsynta	Hyponatremi

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

** Ett symtomkomplex, med ett eller flera av följande symtom, har rapporterats: Feber, vaskulit, myalgi, artralgi/artrit, positivt ANA-test, förhöjd sänka (SR), eosinofili och leukocytos, utslag, fotosensibilitet eller andra dermatologiska symtom.

Hydroklortiazid (inga kända frekvenser: kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer	Spottkörtelinflammation
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)
Blodet och lymfsystemet	

	Leukopeni, neutropeni/agranulocytos, tromb ocytopeni, aplastisk anemi, hemo lytisk anemi, benmärgsdepression
Metabolism och nutrition	Aptitlöshet, hyperglykemi, glykosuri, hyperurikemi, elektrolytobalans (inklusive hypo natremi, hypokalemi, hypokloremisk alkalos och hypo magnesemi), förhöjda kolesterol- och triglyceridnivåer, gikt
Psykiska störningar	Rastlöshet, depression, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	Förlorad aptit, parestesi, yrsel
Ögon	Xantopsi, övergående dimsyn, choroidal effusion, akut myopi, a kut trångvinkelglaukom
Öron och balansorgan	Svindel
Hjärtat	Postural hypotoni
Blodkärl	Nekrotiserande angit (vaskulit, k utan vaskulit)
Andningsvägar, bröstkorg och m ediastinum	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt Varningar och försiktighet) (frekvens: mycket sällsynta), andningssvårigheter (inklusive pneumonit och lungöd em)
Magtarmkanalen	Magirritation, diarré, förstoppning, pankreatit

Lever och gallvägar	Gulsot (intrahepatisk kolestatisk gulsot)
Hud och subkutan vävnad	Ljuskänslighetsreaktioner, utslag, kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, urtikaria, anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer, muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Njurdysfunktion, interstitiell nefrit
Allmänna symtom	Feber, matthet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Det finns begränsade uppgifter om överdosering hos människor. Symptom som associeras med överdosering av ACE-hämmare är hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta.

Rekommenderad behandling vid överdosering är intravenös infusion av normal saltlösning. Om hypotoni uppkommer ska patienten placeras i liggande läge. Behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer kan också övervägas om de finns tillgängliga. Om intaget har skett nyligen ska åtgärder vidtas för att eliminera lisinopril (t.ex. emes, magsköljning, administrering av absorbenter och natriumsulfat). Lisinopril kan avlägsnas från blodcirkulationen genom hemodialys (se avsnitt Varningar och försiktighet). Behandling med pacemaker är indikerad för svårbehandlad bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatinin ska kontrolleras regelbundet.

Ytterligare symptom på överdosering av hydroklortiazid är ökad diures, sänkt medvetandegrad (bland annat koma), krampanfall, pares, arytmi och njursvikt.
Bradykardi eller kraftiga vagala reaktioner bör behandlas genom administrering av atropin.
Om även digitalis har administrerats, kan hypokalemi förstärka hjärtarytmier.

Farmakodynamik

Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis är en kombination av lisinopril, en hämmare av angiotensin converting enzyme, och hydroklortiazid, ett tiaziddiuretikum. De båda komponenterna har kompletterande verkningsmekanismer och utövar en additiv blodtryckssänkande effekt.

Lisinopril
Lisinopril är en peptidyldipeptidashämmare. Lisinopril hämmar angiotensin converting enzyme (ACE), som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till den kärlkontraherande peptiden angiotensin II. Angiotensin II stimulerar även aldosteronutsöndringen i binjurebarken. Hämningen av ACE innebär sänkt halt av angiotensin II i plasma, vilket resulterar i minskad kärlsammandragande aktivitet och minskad aldosteronutsöndring. Det senare kan leda till förhöjt serumkalium.

Även om lisinopril primärt anses sänka blodtrycket genom hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, är det visat att lisinopril även har en blodtryckssänkande effekt hos patienter med lågrenin-hypertoni. ACE är identiskt med kininas II, ett enzym som bryter ner bradykinin. Huruvida förhöjda nivåer av bradykinin, en potentiell vasodilaterande peptid, bidrar till den terapeutiska effekten av lisinopril har ännu inte klarlagts.

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

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.
Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi.Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Hydroklortiazid
Hydroklortiazid är ett diuretikum och ett blodtryckssänkande medel. Hydroklortiazid påverkar återabsorptionen av elektrolyter i njurens distala tubuli och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär ekvivalenta mängder. Natriumförlusten kan åtföljas av en

ökad utsöndring av kalium och bikarbonat. Tiazidernas blodtryckssänkande verkningsmekanism är inte känd. Tiaziderna påverkar vanligen inte normalt blodtryck.

Vid kombination med andra blodtryckssänkande medel kan en additiv sänkning av blodtrycket förekomma.

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

Farmakokinetik

Lisinopril

Absorption

Efter oral administrering av lisinopril erhålls maximala plasmakoncentrationer inom 7 timmar, med en tendens till längre tid till maximal plasmakoncentration hos patienter med akut hjärtinfarkt. Baserat på urinutsöndringsdata, är absorptionen av lisinopril i medeltal ca 25%, med en interindividuell variabilitet på 6-60% över det studerade doseringsintervallet (5-80 mg). Den absoluta biotillgängligheten är ca 16% lägre hos patienter med hjärtsvikt. Absorptionen av lisinopril påverkas inte av föda.

Distribution
Lisinopril förefaller inte vara bundet till andra plasmaproteiner än cirkulerande angiotensin converting enzyme (ACE). Studier på råtta antyder att lisinopril har låg penetration genom blod-hjärnbarriär en.

Eliminering
Lisinopril metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form i urinen. Efter upprepad dosering har lisinopril en effektiv halveringstid på 12,6 timmar. Clearance för lisinopril hos friska frivilliga är ca 50 ml/min. Vid minskade serumkoncentrationer ses en förlängd eliminationsfas, vilket inte bidrar till ackumulering. Eliminationsfasen representerar förmodligen en mättnad av bindningen till ACE och är inte proportionell mot dosen.

Nedsatt leverfunktion
Nedsatt leverfunktion hos cirrospatienter minskar absorptionen av lisinopril (med ca 30%, baserat på urinutsöndringsdata) men ökar samtidigt exponeringen (ca 50%) jämfört med friska individer på grund av minskat clearance.

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion minskar utsöndringen av lisinopril, som utsöndras via njurarna, men minskningen blir klinisk signifikant först när den glomerulära filtrationshastigheten är mindre än 30 ml/min. Vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-80 ml/min) ökar genomsnittligt AUC med endast 13%, medan en 4,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC har setts vid gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 5-30 ml/min).
Lisinopril kan elimineras genom dialys. Vid hemodialys under 4 timmar minskade plasmakoncentrationerna av lisinopril med i genomsnitt 60% (dialysclearance 40-55 ml/min).

Hjärtsvikt
Hos patienter med hjärtsvikt är exponeringen för lisinopril högre än hos friska frivilliga (ökning av AUC med i genomsnitt 125%), men baserat på urinutsöndringsdata för lisinopril är absorptionen minskad med i genomsnitt 16% jämfört med friska frivilliga.

Äldre
Äldre patienter har högre blodnivåer och högre AUC (ökning ca 60%), jämfört med yngre individer.

Hydroklortiazid
Då man följt plasmanivåerna under minst 24 timmar, har det visats att halveringstiden i plasma varierar mellan 5,6 och 14,8 timmar. Minst 61 % av administrerad dos utsöndras i oförändrad form inom 24 timmar. Diuretisk effekt ses inom 2 timmar efter oral administrering och är som störst efter 4 timmar. Effekten varar i 6-12 timmar. Hydroklortiazid passerar placenta men inte blod-hjärnbarriären.

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Lisinopril/Hydroklortiazid Actavis 10 mg/12,5 mg tabletter:
Varje tablett innehåller lisinoprildihydrat motsvarande 10 mg vattenfritt lisinopril och hydroklortiazid 12,5 mg.

Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Kalciumvätefosfatdihydrat
Pregelatinerad majsstärkelse
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat.
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 10 mg/12,5 mg 10mg/12,5 mg: Persikofärgad, rund tablett (diameter 6 mm) märkt "LH" på den ena sidan.
100 styck blister, 294:49, F
30 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
100 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*