

Lisinopril STADA®

R F

STADA Nordic

Tablett 20 mg

(20 mg-tabletten är vit, rund, bikonvex med '20' tryckt på ena sidan och kryssade skårar på båda sidorna)

ACE-hämmare

Aktiv substans:

Lisinopril (vattenfri)

ATC-kod:

C09AA03

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Lisinopril STADA® tablett 5 mg, 10 mg och 20 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2019-08-30.

Indikationer

Hypertoni.

Behandling av hypertension

Hjärtsvikt

Behandling av symtomatisk hjärtsvikt

Akut hjärtinfarkt

Korttidsbehandling (6 veckor) av hemodynamiskt stabila patienter inom 24 timmar efter en akut hjärtinfarkt.

Njurkomplikationer vid diabetes mellitus

Behandling av njursjukdom hos hypertensiva patienter med typ 2-diabetes och begynnande nefropati (se avsnitt 'Farmakodynamik').

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 'Innehåll' eller någon annan ACE-hämmare.
- Angioödem i anamnesen, förknippad med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 'Varningar och försiktighet' och 'Fertilitet, graviditet och amning').
- Samtidig användning av Lisinopril Stada och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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

Lisinopril Stada administreras oralt en gång dagligen. I likhet med övriga läkemedel som tas en gång dagligen, bör Lisinopril Stada ungefär vid samma tidpunkt varje dag. Absorptionen av Lisinopril Stada-tabletter påverkas inte av föda. Dosen avpassas individuellt, beroende på patientprofil och blodtryckssvar (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

Lägg Lisinopril Stada-bryttabletten på en hård yta med skåran uppåt. Tryck ovanifrån med din tumme och bryttabletten kommer att brytas i två lika delar.

Informationen gäller endast styrkan 5 mg. De högre styrkorna har brytskåror för att dela tabletten i 4 lika stora delar.

Hypertoni

Lisinopril Stada kan användas som monoterapi eller i kombination med andra typer av blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 'Kontraindikationer', 'Varningar och försiktighet', 'Interaktioner' och 'Farmakodynamik').

Startdos

För patienter med hypertoni är vanlig rekommenderad startdos 10 mg. Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system (framförallt vid renovaskulär hypertoni, saltbrist och/eller vätskebrist, hjärtinkompensation eller svår hypertoni) kan få ett kraftigt blodtrycksfall efter den första dosen. För dessa patienter rekommenderas en startdos på 2,5 – 5 mg och behandlingen bör inledas under medicinsk tillsyn. En lägre startdos krävs vid nedsatt njurfunktion (se tabell 1 nedan).

Underhållsdos

Vanlig effektiv underhållsdos är 20 mg en gång dagligen. Om önskad terapeutisk effekt inte uppnås inom 2-4 veckor med en viss dos, kan dosen vanligtvis höjas ytterligare. Högsta dos i kontrollerade kliniska långtidsstudier har varit 80 mg.

Barn mellan 6 och 16 år med hypertoni.

Rekommenderad startdos är 2,5 mg en gång dagligen till patienter som väger mellan 20 och <50 kg och 5 mg en gång dagligen till patienter ≥ 50 kg. Dosen ska anpassas individuellt till maximalt 20 mg dagligen till patienter som väger mellan 20 och <50 kg och 40 mg till patienter ≥ 50 kg. Doser över 0,61 mg/kg (eller över 40 mg) har inte studerats hos pediatrika patienter (se avsnitt 'Farmakodynamik').

Hos barn med försämrad njurfunktion bör en lägre begynnelsesdos eller ett ökat doseringsintervall övervägas.

Diuretikabehandlade patienter

Symptomgivande hypotoni kan inträffa efter första dosen av Lisinopril Stada. Detta är troligare hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika, eftersom de kan ha vätskebrist och/eller saltbrist. Följaktligen bör försiktighet iakttas för dessa patienter. Om möjligt bör diuretikaterapi utsättas 2 - 3 dagar innan behandling med Lisinopril Stada inleds. För hypertoni-patienter där utsättning av diuretika inte är möjlig, bör behandling med Lisinopril Stada inledas med en dos på 5 mg. Njurfunktion och serumkalium bör kontrolleras. Den efterföljande doseringen av Lisinopril Stada anpassas efter blodtryckssvaret. Vid behov kan terapi med diuretika återupptas (se avsnitt 'Varningar och försiktighet' och 'Interaktioner').

Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion ska baseras på kreatininclearance, i enlighet med tabell 1 nedan.

Tabell 1 Dosjustering vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Startdos (mg/dag)
<10 ml/min (inklusive dialyspatienter)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

* Dosen och/eller dosintervallet bör avpassas efter blodtryckssvaret.

Dosen kan titreras uppåt tills kontroll av blodtrycket uppnås eller till en dygnsdos på maximalt 40 mg.

Hjärtsvikt

Hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt ska Lisinopril Stada användas samtidigt som diuretika och, när det är lämpligt, tillsammans med digitalis eller betablockerare. Lisinopril Stada kan sättas in med en startdos på 2,5 mg en gång dagligen. Insättning bör ske under medicinsk tillsyn för att kontrollera den initiala effekten på blodtrycket.

Lisinopril Stada-dosen ökas stegvis:

- med högst 10 mg per gång
- med minst 2 veckors intervall
- till den högsta dosen patienten tolererar upp till en maximal dos på 35 mg en gång dagligen.

Dosjusteringar ska baseras på den enskilda patientens kliniska svar.

Patienter med hög risk för symtomatisk hypotoni, t.ex. patienter med saltbrist med eller utan hyponatremi, patienter med hypovolemi och patienter som har behandlats med höga doser diuretika, bör om möjligt få dessa tillstånd korrigerade innan Lisinopril Stada sättas in. Njurfunktion och serumkalium bör kontrolleras (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

Akut hjärtinfarkt

Patienter ska ges lämplig standardbehandling som trombolytika, acetylsalicylsyra och betablockerare. Intravenöst eller transdermalt nitroglycerin kan användas tillsammans med Lisinopril Stada.

Startdos (första 3 dagarna efter infarkt)

Behandling med Lisinopril Stada kan påbörjas inom 24 timmar efter symtomdebut. Behandling bör inte påbörjas vid ett systoliskt blodtryck lägre än 100 mmHg. Startdosen Lisinopril Stada är 5 mg oralt, följt av ytterligare 5 mg efter 24 timmar, 10 mg efter 48 timmar och därefter 10 mg en gång dagligen. Patienter som har ett lågt systoliskt blodtryck (120 mmHg eller lägre) när behandling påbörjas eller under de tre första dagarna efter infarkt, ska ges en lägre dos 2,5 mg (se avsnitt 'Varningar och försiktighet'). Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bör den initiala doseringen av Lisinopril Stada justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se tabell 1).

Underhållsdos

Underhållsdosen är 10 mg en gång dagligen. Om hypotoni uppträder (systoliskt blodtryck på 100 mmHg eller lägre) kan en daglig underhållsdos på 5 mg ges, med tillfällig reduktion till 2,5 mg dagligen vid behov. Om hypotonin kvarstår (systoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg i mer än 1 timme) ska Lisinopril Stada sättas ut. Behandling bör fortgå i 6 veckor och därefter bör patienten åter utvärderas. Patienter som utvecklar symptom på hjärtsvikt bör fortsätta med Lisinopril Stada (se avsnitt 'Dosering').

Njurkomplikationer av diabetes mellitus

Till hypertonipatienter med diabetes mellitus typ 2 och begynnande nefropati är dosen 10 mg Lisinopril Stada en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 20 mg en gång dagligen för att uppnå ett sittande diastoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg.

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) ska den initiala doseringen av Lisinopril Stada justeras efter patientens kreatininclearance (se tabell 1).

Pediatrisk population

Det finns begränsad information rörande effekt och säkerhet vid behandling av hypertoni hos barn över 6 år, men ingen erfarenhet vid andra indikationer (se avsnitt 'Farmakodynamik'). Lisinopril rekommenderas inte till barn för andra indikationer än hypertoni.

Lisinopril rekommenderas inte till barn under 6 år, eller till barn med allvarligt nedsatt njurfunktion (GFR <30ml/min/1,73m²) (se avsnitt 'Farmakokinetik').

Äldre

Kliniska studier har inte visat någon åldersrelaterad skillnad i effekt- eller säkerhetsprofilen för läkemedlet. När hög ålder innebär försämrad njurfunktion ska dock riktlinjerna i Tabell 1 användas för att bestämma begynneldosen av Lisinopril Stada. Därefter justeras dosen efter blodtryckssvaret.

Patienter som genomgått njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av behandling med Lisinopril Stada hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Behandling med Lisinopril Stada rekommenderas därför ej.

Varningar och försiktighet

Symtomatisk hypotoni

Symtomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertonipatienter. Hos hypertonipatienter som behandlas med lisinopril uppträder hypotoni mer troligt om patienten är uttorkad, till exempel på grund av diuretikaterapi, saltrestriktion, dialys, diarré eller kräkningar eller om patienten har svår reninberoende hypertoni (se avsnitt 'Interaktioner' och 'Biverkningar').

Symtomatisk hypotoni har också observerats hos patienter med hjärtsvikt, med eller utan samtidig njurinsufficiens. Detta ses framför allt hos patienter med allvarligare grad av hjärtsvikt, vilket avspeglas i höga doser av loop-diuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. För patienter med en ökad risk för symptomatisk hypotoni ska behandling inledas och eventuella dosändringar ske under noggrann övervakning. Liknande åtgärder gäller också för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, där ett kraftigt blodtrycksfall kan leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Om hypotoni uppstår ska patienten placeras i ryggläge och vid behov behandlas med intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning. Ett övergående hypotensivt svar utesluter inte fortsatt dosering av Lisinopril Stada, vilket vanligtvis kan ske utan svårigheter när väl blodtrycket har stigit efter att blodvolymen ökat. Hos vissa patienter med hjärtsvikt, som har ett normalt eller lågt blodtryck, kan ytterligare sänkning av det systemiska blodtrycket uppstå vid behandling med lisinopril. Denna effekt är förväntad och vanligtvis inte skäl att avbryta behandlingen. Om hypotonin blir symtomgivande kan dosreducering eller utsättande av lisinopril vara nödvändigt.

Hypotoni vid akut hjärtinfarkt

Behandling med lisinopril får inte påbörjas för patienter med akut hjärtinfarkt, dessa löper risk för ytterligare allvarlig hemodynamisk försämring efter behandling med vasodilaterare. Det gäller patienter med ett systoliskt blodtryck på 100 mmHg eller lägre och patienter som drabbats av kardiogen chock. Under de 3 första dygnen efter infarkten bör dosen minskas, om det systoliska blodtrycket är 120 mm Hg eller lägre. Underhållsdosen bör minskas till 5 mg, eller tillfälligt till 2,5 mg, om det systoliska blodtrycket är 100 mmHg eller lägre. Om hypotonin består (systoliskt blodtryck lägre än 90 mmHg i mer än 1 timme) bör lisinopril sättas ut.

Aorta- och mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati

I likhet med andra ACE-hämmare bör lisinopril ges med försiktighet till patienter med mitralisklaffstenos och obstruktion av utflödet från den vänstra ventrikeln, såsom aortastenos eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) bör den initiala doseringen av lisinopril justeras i enlighet med patientens kreatininclearance (se tabell 1 i avsnitt 'Dosering'), och därefter utifrån patientens svar på behandlingen. Rutinkontroll av kalium och kreatinin är normal medicinsk praxis för dessa patienter.

Hypotonin som följer på insättande av behandling med ACE-hämmare kan hos patienter med **hjärtsvikt** leda till ytterligare försämring av njurfunktionen. Akut njursvikt, vanligen reversibel, har rapporterats vid sådana tillfällen.

Förhöjda värden av blodurea och serumkreatinin, vanligen reversibla vid utsättande av behandlingen, har observerats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare och som har bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos vid en kvarvarande njure. Detta är särskilt troligt hos patienter med njurinsufficiens. Vid samtidig renovaskulär hypertoni finns det en ökad risk för kraftig hypotoni och njurinsufficiens. För dessa patienter bör behandlingen inledas med låga doser och försiktig dositering under noggrann medicinsk kontroll. Då behandling med diuretika kan vara en bidragande faktor till ovanstående skall dessa utsättas och njurfunktionen kontrolleras de första behandlingsveckorna med lisinopril.

Vissa **hypertonipatienter** utan tidigare känd renovaskulär sjukdom har fått förhöjda halter blodurea och serumkreatinin, speciellt när lisinopril har getts i kombination med diuretika. Detta uppträder mer troligt hos patienter med redan förekommande nedsatt njurfunktion. Dosminskning och/eller utsättning av diuretikum och/eller lisinopril kan vara nödvändigt.

Vid **akut hjärtinfarkt** ska inte behandling med lisinopril sättas in till patienter med konstaterad njurdysfunktion, definierat som serumkreatinin överskridande 177 mikromol/l och/eller proteinuri överskridande 500 mg/24 timmar. Om njurdysfunktion utvecklas under behandling med lisinopril (koncentration av serumkreatinin överskrider 265 mikromol/l eller en fördubbling av värdet före behandling) bör läkaren överväga utsättning av läkemedlet.

Överkänslighet / Angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, epiglottis och/eller larynx har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive lisinopril. Detta kan uppträda när som helst under behandlingen. Vid sådana fall skall behandling med lisinopril genast avbrytas och lämplig behandling och övervakning inledas, för att försäkra sig om fullständig tillbakagång av symtomen innan patienten skrivs ut. Även i de fall där endast tungan svullnar och andningssvårigheter ej föreligger, kan det vara nödvändigt med förlängd observation av patienten, eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kan vara otillräckligt.

I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats på grund av angioödem med svullnad av larynx eller tunga. Patienter med svullen tunga, epiglottis eller larynx får sannolikt luftvägsobstruktion, speciellt de som genomgått luftvägskirurgi. I sådana fall bör akutbehandling omgående ges. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av fria luftvägar. Patienten bör stå under noggrann medicinsk kontroll tills symptomen försvunnit helt.

ACE-hämmare orsakar i högre utsträckning angioödem hos svarta än hos icke-svarta patienter.

Patienter som tidigare haft angioödem, utan koppling till behandling med ACE-hämmare, kan löpa ökad risk för angioödem vid behandling med en 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 dos en av sakubitril/valsartan (se avsnitt 'Kontraindikationer' och 'Interaktioner').

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.

Anafylaktoida reaktioner vid hemodialys

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter vid användning av högpermeabla dialysmembran och samtidig behandling med ACE-hämmare. Till dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller ett blodtryckssänkande medel från en annan läkemedelsklass.

Anafylaktoida reaktioner vid LDL-aferes

Patienter med LDL-aferes med dextransulfat har upplevt livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner undveks genom temporärt utsättande av ACE-hämmaren före varje aferes.

Hyposensibilisering

Patienter som behandlas med ACE-hämmare vid hyposensibilisering (t.ex. bi- eller getinggift) får förlängda anafylaktoida reaktioner. Hos dessa patienter har denna reaktion undvikits genom att ACE-hämmaren temporärt satts ut. Vid oavsiktligt återinsättande av läkemedlet har dock reaktionen kommit tillbaka.

Leversvikt

I mycket 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 får lisinopril och som utvecklar ikterus eller får kraftigt förhöjda leverenzymhalter ska avbryta behandlingen med lisinopril och erhålla lämplig medicinsk uppföljning.

Neutropeni/Agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion utan andra komplicerande faktorer uppträder sällan neutropeni. Neutropeni och agranulocytos är reversibla vid utsättande av ACE-hämmaren. Lisinopril ska ges med mycket stor försiktighet till patienter med kollagen kärlsjukdom, immunsuppressiv terapi, behandling med allopurinol eller prokainamid eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, speciellt om nedsatt njurfunktion redan föreligger. Vissa av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, som i några få fall inte svarade på kraftig antibiotikabehandling. Om lisinopril används till sådana patienter, bör halten av vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienten uppmanas att rapportera alla tecken på infektion.

Ras

ACE-hämmare orsakar i högre utsträckning angioödem hos svarta än hos icke-svarta patienter. I likhet med övriga ACE-hämmare kan lisinopril vara mindre effektiv på att sänka blodtrycket hos svarta än hos icke-svarta patienter, troligtvis på grund av högre prevalens av låg reninstatus hos den svarta hypertoni populationen.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karakteristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör vid utsättande av behandlingen. Hosta till följd av behandling med ACE-hämmare bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större kirurgiskt ingrepp eller får anestesi med läkemedel som ger blodtryckssänkning kan lisinopril blockera bildningen av angiotensin II sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Om hypotoni inträffar och anses bero på denna mekanism, kan den korrigeras genom ökning av blodvolymen.

Serumkalium

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, 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').

Patienter med diabetes

Glukosnivån ska följas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare hos diabetespatienter som behandlas med oralt antidiabetika eller insulin (se avsnitt 'Interaktioner').

Litium

Kombination av litium och lisinopril rekommenderas i allmänhet inte (se avsnitt 'Interaktioner').

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare ska inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 'Kontraindikationer' och 'Fertilitet, graviditet och amning').

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.

Interaktioner

Diuretika

När diuretika ges tillsammans med lisinopril är den antihypertensiva effekten vanligen additiv. Patienter som redan behandlas med diuretika, speciellt de som nyligen påbörjat behandlingen, kan få blodtrycksfall när behandlingen kompletteras med lisinopril. Risken för symptomatisk hypotension vid behandling med lisinopril kan minskas genom att diuretika sätts ut innan behandlingen med lisinopril inleds (se 'Dosering' och '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').

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. 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.

Heparin

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

Litium

Reversibla öknings av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka risken för litiumtoxicitet och förstärka den redan ökade litiumtoxiciteten med ACE-hämmare. Användning av lisinopril tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen konstaterats vara nödvändig ska serumhalten av litium noggrant kontrolleras (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag

Kronisk administrering av NSAID kan reducera den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare. NSAID och ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium, som kan ge en försämring av njurfunktionen. Denna effekt är vanligtvis reversibel. I sällsynta fall kan akut njursvikt uppträda, framförallt hos patienter med nedsatt njurfunktion såsom äldre och dehydrerade patienter.

Guld

Efter injektioner med guld (till exempel natriumaurotiomalat) har nitritoida reaktioner (symtom som kan vara mycket allvarliga; vasodilatation inklusive flushing, illamående, yrsel och hypotension) oftare rapporterats bland patienter som behandlas med ACE-hämmare.

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Samtidig användning av dessa läkemedel kan öka den blodtryckssänkande effekten av lisinopril. Samtidig användning med nitroglycerin och andra nitrater eller andra vasodilaterare kan ytterligare sänka blodtrycket.

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').

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Samtidig användning av vissa anestesiläkemedel, tricykliska antidepressiva eller antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan resultera i ytterligare sänkning av blodtrycket (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier har indikerat att samtidig administrering av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin och orala antidiabetika) kan orsaka förstärkt blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Denna effekt verkar troligast uppträda under de första veckorna av samtidig användning och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Graviditet

Användning av ACE-hämmare rekommenderas inte 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 rörande 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, ska patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, 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 skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 'Prekliniska uppgifter'). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 'Kontraindikationer' och 'Varningar och försiktighet').

Amning

Eftersom ingen information angående användning av Lisinopril Stada under amning finns, rekommenderas inte Lisinopril Stada utan istället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil vid amning att föredra, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Trafik

Vid bilkörning eller användning av maskiner bör man ha i åtanke att yrsel och trötthet kan förekomma.

Biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med lisinopril och andra ACE-hämmare i följande frekvenser: *Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($> 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1000), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).*

Blodet och lymfsystemet:	
sällsynta:	minskat hemoglobinvärde, minskad hematokrit
mycket sällsynta:	benmärgsdepression, anemi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytos (se avsnitt 'Varningar och försiktighet'), hemolytisk anemi, lymfadenopati, autoimmun sjukdom.
Metabolism och nutrition:	
mycket sällsynta:	hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet/Psykiska störningar:	
vanliga:	yrsel, huvudvärk
mindre vanliga:	humörsvägningar, parestesier, svindel, smakstörningar, sömnstörningar
sällsynta:	förvirring

Ingen känd frekvens:	depressiva symtom, synkope
<i>Hjärtat/Blodkärl:</i>	
vanliga:	ortostatiska effekter (inklusive hypotension)
mindre vanliga:	hjärtinfarkt eller cerebrovaskulära episoder, möjligen sekundärt till kraftigt blodtrycksfall hos högriskpatienter (se avsnitt 'Varningar och försiktighet'), hjärklappning, tackykardi, Raynauds fenomen.
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	
vanliga:	hosta
mindre vanliga:	rinit
mycket sällsynta:	bronkospasm, sinuit, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni
<i>Mag-tarmkanalen:</i>	
vanliga:	diarré, kräkningar
mindre vanliga:	illamående, buksmärtor och matsmältningsproblem
sällsynta:	muntorrhet
mycket sällsynta:	pankreatit, intestinalt angioödem, hepatocellulär eller kolestatisk hepatit, ikterus, leversvikt (se avsnitt 'Varningar och försiktighet')
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
mindre vanliga:	utslag, klåda, överkänslighet/angioneurotiskt ödem: angioneurotiskt ödem av ansikte, extremiteter, läppar, tunga, epiglottis och/eller larynx (se avsnitt 'Varningar och försiktighet').
sällsynta:	urtikaria, alopeci, psoriasis
mycket sällsynta:	Svettning, pemfigus, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnson syndrom, erytema multiforme, kutant pseudolymfom
ingen känd frekvens:	Ett symptomkomplex bestående av en eller flera av följande symtom har rapporterats: feber, vaskulit, myalgia, artralgi/artrit, positivt test på antinukleära antikroppar (ANA), förhöjd sänka (SR), eosinofili och leukocytos. Utslag, fotosensibilisering eller andra dermatologiska störningar kan förekomma.
<i>Njurar och urinvägar:</i>	
vanliga:	nedsatt njurfunktion
sällsynta:	uremi, akut njursvikt
mycket sällsynta:	oliguri/anuri
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
mindre vanliga:	impotens
sällsynta:	gynekomasti
<i>Endokrina sjukdomar:</i>	
Sällsynta:	inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH).
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	

mindre vanliga:	trötthet, asteni
<i>Undersökningar:</i>	
mindre vanliga:	förhöjd blodurea, förhöjt serumkreatinin, förhöjda leverenzymvärden, hyperkalemi
sällsynta:	förhöjt serumbilirubin, hyponatremi

Säkerhetsdata från kliniska studier tyder på att lisinopril i allmänhet tolereras väl hos barn med hypertoni och att säkerhetsprofilen i den här åldersgruppen är jämförbar med den hos vuxna.

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

Överdoser

Det finns endast begränsad information från överdosering hos människa. Symtom som förknippas med överdos av ACE-hämmare kan omfatta hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, tackykardi, hjärklappning, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Rekommenderad behandling vid överdos är intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning. Om hypotoni uppstår ska patienter placeras i chock-position. Behandling med angiotension II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer kan övervägas, om det finns tillgängligt. Om intaget skett nyligen ska åtgärder för att eliminera lisinopril vidtas (t.ex. kräkning, magpumpning, administrering av absorbenter och natriumsulfat). lisinopril kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 'Varningar och försiktighet'). Pacemakerbehandling är indicerat för terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer ska kontrolleras regelbundet.

Farmakodynamik

'Varningar och försiktighet' Lisinopril är en peptidyldipeptidashämmare. Lisinopril hämmar angiotensin convertering enzyme (ACE) som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till den vasokonstriktorpeptiden angiotensin II. Angiotensin II stimulerar också aldosteronsekretion från binjurebarken. Hämmning av ACE resulterar i sänkt koncentration av angiotensin II, vilket ger minskad vasokonstriktion och minskad aldosteronutsöndring. Den senare minskningen kan resultera i en ökad serumkaliumkoncentration.

Trots att den blodtryckssänkande effekten av lisinopril primär tros bero på en hämning av renin-angiotensin -aldosteronsystemet, har lisinopril antihypertensiv effekt även hos patienter med en lågrenin-hypertoni. ACE är identiskt med kinas II, ett enzym som bryter ner bradykinin. Huruvida förhöjda nivåer av bradykinin, en potent vasodilaterande peptid, bidrar till den terapeutiska effekten av lisinopril återstår att utvärdera.

Effekten av lisinopril på mortalitet och morbiditet vid hjärtsvikt har studerats genom att jämföra en hög dos (32,5 eller 35 mg en gång dagligen) med en låg dos (2,5 eller 5 mg en gång dagligen). I en studie med 3164 patienter, med en median-uppföljningsperiod på 46 månader för överlevande patienter, medförde lisinopril i hög dos en 12 %-ig riskreduktion på en kombinerad endpoint av mortalitet oavsett orsak och sjukhusinläggning oavsett orsak ($p=0,002$) och en 8 %-ig riskreduktion på mortalitet oavsett orsak och

kardiovaskulär sjukhusvistelse ($p=0,036$) jämfört med en låg dos. Riskreduktion för mortalitet oavsett orsak (8 %; $p=0,128$) och kardiovaskulär mortalitet (10 %; $p=0,073$) observerades. I en post-hoc-analys var antalet sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt reducerad med 24 % ($p=0,002$) för patienter behandlade med högdos lisinopril jämfört med lågdos. Symtomatisk förbättring var jämförbar hos patienter som behandlades med hög dos och låg dos lisinopril.

Resultatet av studien visar att den sammantagna biverkningsprofilen för patienter behandlade med hög eller låg dos lisinopril var jämförbar både vad gäller sort och antal. Förutsägbara reaktioner av ACE-hämningen, t.ex. hypotoni eller förändring i njurfunktion, var hanterbara och ledde sällan till att behandlingen sattes ut. Hosta förekom mindre frekvent hos patienter som fick hög dos lisinopril jämfört med låg dos.

I studien GISSI-3 (2x2 faktoriell design) omfattande 19394 patienter, behandlade under 6 veckor, jämfördes lisinopril, nitroglycerin och en kombination av dessa med en kontrollgrupp utan behandling. Vid administrering inom 24 timmar efter akut hjärtinfarkt gav lisinopril en statistiskt signifikant riskreduktion i mortalitet med 11 % ($2p=0,03$) jämfört med kontrollgruppen. Riskreduktionen med nitroglycerin var inte signifikant, men kombinationen med lisinopril och nitroglycerin gav en signifikant riskreduktion på mortaliteten på 17 % jämfört med kontrollgruppen ($2p=0,02$). I subgruppen med äldre patienter (>70 år) och kvinnor, tidigare definierade som patienter med hög risk för mortalitet, observerades signifikanta fördelar på en kombinerad endpoint av mortalitet och hjärtfunktion. Den kombinerade endpointen för alla patienter, inklusive högriskgruppen, vid 6 månader visade också en signifikant fördel för de patienter som behandlats med lisinopril eller lisinopril plus nitroglycerin i 6 veckor, vilket indikerar att lisinopril har en preventiv effekt. Som förväntat vid all vasodilaterande behandling, medförde lisinopril-behandlingen ökad incidens av hypotoni och försämrad njurfunktion. Detta resulterade dock inte i en proportionell ökning i mortalitet.

I en dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie jämfördes lisinopril med en kalciumantagonist hos 335 patienter med typ 2-diabetes, hypertoni och begynnande nefropati, kännetecknad av mikroalbuminuri. Patienterna fick 10 mg till 20 mg lisinopril en gång dagligen i 12 månader, vilket ledde till att systoliskt/diastoliskt blodtryck reducerades med 13/10 mmHg och albuminexkretionshastigheten i urin med 40 % jämfört med patienter behandlade med kalciumantagonisten. Kalciumantagonisten och lisinopril gav dock en liknande minskning av blodtrycket. Detta visar att den ACE-hämmande mekanismen hos lisinopril, utöver sin blodtryckssänkande effekt, också minskar mikroalbuminuri genom en direkt mekanism på renal vävnad.

Lisinoprilbehandling påverkar inte blodsockerregleringen, vilket visas genom avsaknad av signifikant påverkan på nivån av glukosylerat hemoglobin (HbA_{1C}).

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.

I en klinisk studie med 115 pediatrika patienter med hypertoni i åldern 6-16 år fick patienter som vägde mindre än 50 kg antingen 0,625 mg, 2,5 mg eller 20 mg lisinopril en gång dagligen och patienter som vägde 50 kg eller mer fick antingen 1,25 mg, 5 mg eller 40 mg lisinopril en gång dagligen. Efter 2 veckor, sänkte lisinopril administrerat en gång dagligen blodtrycket på ett dosberoende sätt med en konsekvent blodtryckssänkande effekt vid doser högre än 1,25 mg.

Denna effekt har bekräftats i en tillbakadragande fas, där det diastoliska trycket ökade med ca 9 mm Hg mer hos patienter som randomiserats till placebo än det gjorde hos patienter som randomiserades till att vara kvar på mitten och höga doser av lisinopril. Den dosberoende antihypertensiva effekten av lisinopril var genomgående i flera demografiska subgrupper: ålder, Tannerstadium, kön och ras.

Farmakokinetik

Lisinopril är en oraltaktiv ACE-hämmare som inte innehåller sulfhydrylgrupp.

Absorption

Efter oral administrering av lisinopril nås maxkoncentrationen i serum inom cirka 7 timmar, även om tiden till maximal serumkoncentration tenderade att vara längre hos patienter med akut hjärtinfarkt. Lisinoprils genomsnittliga absorptionsgrad är cirka 25 % (baserat på återfunnen mängd i urin), med en interindividuell variabilitet på 6 - 60 % i dosintervallet som studerades (5 - 80 mg). Den absoluta biotillgängligheten är reducerad med cirka 16 % hos patienter med hjärtsvikt. Absorption påverkas inte av födointag.

Distribution

Lisinopril verkar inte vara bundet till serumproteiner förutom till cirkulerande ACE. Studier på råttor indikerar att lisinopril svårtligen passerar blod-hjärnbarriären.

Eliminering

Lisinopril genomgår inte metabolism utan utsöndras helt oförändrat i urin. Vid upprepad dosering har lisinopril en effektiv ackumulationshalveringstid på 12,6 timmar. Lisinoprils clearance i friska frivilliga är cirka 50 ml/min. Minskande serumkoncentrationer uppvisar en förlängd terminal fas, vilken inte bidrar till läkemedelsackumulering. Den terminala fasen beror troligen på mättnadsbar bindning till ACE och är inte dosproportionell.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion hos cirrospatienter ledde till en minskad lisinopril absorption (cirka 30 %, baserat på återfunnen mängd i urin) men en ökad exponering (cirka 50 %) beroende på minskad clearance, jämfört med friska individer.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion minskar eliminationen av lisinopril. Som utsöndras via njurarna. Minskningen blir dock kliniskt relevant först när den glomerulära filtrationshastigheten är lägre än 30 ml/min. Vid mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 30-80 ml/min) ökade medel-AUC endast med 13 %, medan en ökning av medel-AUC med 4,5 gånger noterades vid svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 5-30 ml/min).

Lisinopril kan avlägsnas genom dialys. Under 4 timmars hemodialys sjunker lisinoprils plasmakoncentration med i genomsnitt 60 %, med ett dialysclearance på mellan 40 och 55 ml/min.

Hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt får högre exponering av lisinopril jämfört med friska personer (genomsnittlig ökning i AUC på 125 %), men baserat på återfunnen mängd lisinopril i urin är absorptionen reducerad med cirka 16 % jämfört med friska personer.

Pediatrik

Den farmakokinetiska profilen hos lisinopril har studerats hos 29 pediatrika patienter med hypertoni i åldern mellan 6 och 16 år, med ett GFR över 30 ml/min/1,73m². Efter doser på 0,1 till 0,2 mg/kg, inträffade steady state maximala plasmakoncentrationer av lisinopril inom 6 timmar och absorptionsgraden baserat på återfunnen mängd i urin var ca 28 %. Dessa värden liknar dem som tidigare erhållits hos vuxna.

AUC och C_{max} hos barn i denna studie överensstämde med de som observerats hos vuxna.

Äldre

Äldre patienter har högre blodkoncentrationer och högre AUC-värden (ökad med cirka 60 %) jämfört med yngre patienter.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. ACE-hämmare som klass har visat sig ge biverkningar på sen fosterutveckling, som resulterat i fosterdöd och medfödda missbildningar framför allt på skallen. Fostertoxicitet, intrauterin tillväxtretardering och persisterande ductus arteriosus har också rapporterats. Dessa utvecklingsanomalier tros dels bero på en direkt effekt av ACE-hämmaren på fostrets renin-angiotensinsystem och dels på den ischemi som orsakas av hypotoni hos modern samt minskningar i foster-placenta-blodflödet och syre/näringstillförsel till fostret.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller 5,44 mg lisinoprildihydrat motsvarande 5 mg vattenfri lisinopril

En tablett innehåller 10,89 mg lisinoprildihydrat motsvarande 10 mg vattenfri lisinopril

En tablett innehåller 21,78 mg lisinoprildihydrat motsvarande 20 mg vattenfri lisinopril

Fullständig förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfatdihydrat

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Magnesiumstearat

Majstärkelse

Mannitol (E421)

Pregelatiniserad majstärkelse

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 5 mg (vit, rund, bikonvex tablett med 5 tryckt på ena sidan, skåra på båda sidorna, Ø 6,5 mm)

100 tablett(er) blister, 156:58, F

Tablett 10 mg (vit, rund, bikonvex med 10 tryckt på ena sidan, krysskåror på båda sidorna Ø 8,5 mm)

100 tablett(er) blister, 127:04, F

Tablett 20 mg 20 mg-tabletten är vit, rund, bikonvex med '20' tryckt på ena sidan och kryssade skåror på båda sidorna

100 tablett(er) blister, 200:05, F