

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lisinopril Orion 5 mg tabletit
Lisinopril Orion 10 mg tabletit
Lisinopril Orion 20 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää lisinopriilidihydraattia vastaten 5 mg vedetöntä lisinopriilia.
Yksi tabletti sisältää lisinopriilidihydraattia vastaten 10 mg vedetöntä lisinopriilia.
Yksi tabletti sisältää lisinopriilidihydraattia vastaten 20 mg vedetöntä lisinopriilia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

5 mg tabletti: vaaleanpunainen, pyöreä, halkaisija 6 mm, päällystämätön, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”L” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”5” jakourteen toisella puolella. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

10 mg tabletti: vaaleankeltainen, pyöreä, halkaisija 6 mm, päällystämätön, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”L” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”10”.

20 mg tabletti: vaaleankeltainen, kapselinmuotoinen, koko 10 x 5 mm, päällystämätön, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”L” ja vastakkaisella puolella on merkintä ”20”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio

Hypertension hoito.

Sydämen vajaatoiminta

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito.

Akuutti sydäninfarkti

Hemodynaamisesti vakaiden potilaiden lyhytaikainen (6 viikkoa) hoito 24 tunnin sisällä akuutista sydäninfarktista.

Diabetes mellituksen aiheuttamat munuaiskomplikaatiot

Hypertensiivisten tyyppin II diabetes mellitusta ja alkavaa nefropatiaa sairastavien potilaiden munuaissairauden hoito (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Lisinopril Orion -tabletteja otetaan suun kautta yksi kerta-annos päivässä. Kuten muutkin kerran vuorokaudessa otettavat lääkkeet, Lisinopril Orion -tabletit tulee ottaa joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä. Ruoka ei vaikuta Lisinopril Orion -tablettien imeytymiseen.

Annos sovitaan yksilöllisesti potilaan ja hänen verenpainevasteensa mukaan (ks. kohta 4.4).

Hypertensio

Lisinopril Orion -valmistetta voidaan käyttää monoterapiana tai yhdistelmänä muihin verenpainelääkeluokkiin kuuluvien valmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Aloitussannos

Hypertensiopotilaiden tavanomaiseksi aloitusannokseksi suositellaan 10 mg. Ensimmäinen annos voi laskea verenpainetta liikaa, jos potilaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on voimakkaasti aktivoitunut (erityisesti potilailla, joilla on renovaskulaarinen hypertensio, suola- ja/tai nestevajaus, sydämen dekompensointi tai vaikea-asteinen hypertensio). Näille potilaille aloitusannokseksi suositellaan 2,5–5 mg, ja hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta (ks. taulukko 1).

Ylläpitoannos

Tavanomainen tehokas ylläpitoannos on 20 mg yhtenä kerta-annoksena vuorokaudessa. Jos haluttua terapeutista vaikutusta ei saavuteta 2–4 viikon kuluessa tietyllä annoksella, annosta voidaan yleensä suurentaa edelleen. Pitkäkestoisissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa käytetty enimmäisannos oli 80 mg/vrk.

Diureettihoitoa saavat potilaat

Lisinopril Orion -hoidon alussa voi esiintyä oireista hypotensiota varsinkin potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti diureetteja. Tällöin on suositellaan varovaisuutta, sillä tällä potilasryhmällä saattaa olla vähentynyt nestetilavuus ja/tai suolavajaus. Diureettihoito pitää lopettaa 2–3 päivää ennen Lisinopril Orion -hoidon aloittamista, jos se on mahdollista. Jos verenpainepotilaan diureettihoitoa ei voi keskeyttää, Lisinopril Orion -hoito aloitetaan 5 mg:n annoksella. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava. Lisinopril Orion -annos on jatkossa sovittava verenpainevasteen mukaan. Diureettihoito voidaan aloittaa tarvittaessa uudelleen (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen säätäminen

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, annoksen on perustuttava kreatiniinipuhdistumaan taulukon 1 mukaisesti.

Taulukko 1. Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Alkuannos (mg/vrk)
Alle 10 ml/min (dialyysipotilaat mukaan lukien)	2,5 mg*
10–30 ml/min	2,5–5 mg
31–80 ml/min	5–10 mg

*Annos ja/tai antotiheys on sovittava verenpainevasteen mukaan.

Annosta voidaan titrata suuremmaksi, kunnes verenpaine pysyy hallinnassa tai enimmäisannokseen 40 mg vuorokaudessa.

Pediatriset (6–16-vuotiaat) hypertensiopotilaat

Suosittelut aloitusannokset on 2,5 mg kerran vuorokaudessa 20 – < 50 kg painaville potilaille ja 5 mg kerran vuorokaudessa \geq 50 kg painaville potilaille. Annostus on sovittava yksilöllisesti, jolloin 20 – < 50 kg painavien potilaiden enimmäisannos on 20 mg vuorokaudessa ja \geq 50 kg painavien potilaiden enimmäisannos on 40 mg vuorokaudessa. Pediatristen potilaiden hoidossa ei ole tutkittu annoksen 0,61 mg/kg (tai 40 mg) ylittäviä annoksia (ks. kohta 5.1).

Jos lapsen munuaisten toiminta on heikentynyt, pienempää aloitusannosta tai pidempää antoväliä on harkittava.

Sydämen vajaatoiminta

Lisinopril Orion -valmisteella voidaan täydentää oireista sydämen vajaatoimintaa sairastavan potilaan jo saamaa diureettihoitoa, tai tarvittaessa digitalis- tai beetasalpaajahoitoa. Lisinopril Orion -hoito voidaan aloittaa annoksella 2,5 mg kerran vuorokaudessa, joka tulee antaa lääkärin seurannassa, jotta lääkkeen alkuvaiheen vaikutus verenpaineeseen voidaan määrittää. Lisinopril Orion -annosta voidaan suurentaa:

- enintään 10 mg kerrallaan
- vähintään 2 viikon välein
- suurimpaan potilaan sietämään annokseen, ei kuitenkaan yli 35 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Annoksen sovittamisen tulisi perustua potilaan yksilölliseen kliiniseen vasteeseen.

Jos potilaalla suuri oireisen hypotension riski, kuten potilailla, joilla on suolavajaus, johon saattaa liittyä hyponatremiaa, hypovolemiaa tai jos potilas on saanut voimakasta diureettihoitoa, nämä tilat on mahdollisuuksien mukaan korjattava ennen Lisinopril Orion -hoidon aloittamista. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on tarkkailtava (ks. kohta 4.4).

Akuutti sydäninfarkti

Potilaalle on annettava tarkoituksenmukaisesti sydäninfarktin suositeltua perushoitoa, kuten trombolyyttejä, asetyylisalisyylihappoa ja beetasalpaajia. Laskimoon tai ihon läpi annettavaa glyseryyliitrintraattia voidaan antaa yhdessä Lisinopril Orion -hoidon kanssa.

Aloituseros (ensimmäiset 3 päivää infarktin jälkeen)

Lisinopril Orion -hoito voidaan aloittaa 24 tunnin kuluessa oireiden ilmaantumisesta. Hoitoa ei saa aloittaa, jos systolinen verenpaine on alle 100 mmHg. Ensimmäinen Lisinopril Orion -annos on 5 mg suun kautta, minkä jälkeen annetaan 5 mg 24 tunnin kuluttua, 10 mg 48 tunnin kuluttua ja sen jälkeen 10 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaan systolinen verenpaine on matala (120 mmHg tai matalampi) hoitoa aloitettaessa tai kolmena ensimmäisenä infarktin jälkeisenä päivänä, annetaan pienempi 2,5 mg:n annos suun kautta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) Lisinopril Orion -aloituseros tulee sovittaa potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. taulukko 1).

Ylläpitoannos

Ylläpitoannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Jos potilaalla esiintyy hypotensiota (systolinen verenpaine \leq 100 mmHg), ylläpitoannos on 5 mg/vrk, joka voidaan tarvittaessa pienentää 2,5 mg:aan väliaikaisesti. Jos hypotensio pitkittyy (systolinen verenpaine < 90 mmHg yli yhden tunnin ajan), Lisinopril Orion -hoito on keskeytettävä.

Hoitoa jatketaan 6 viikkoa, jonka jälkeen potilaan tila arvioidaan uudelleen. Sydämen vajaatoiminnan oireita saaneiden potilaiden Lisinopril Orion -hoitoa tulee jatkaa (ks. kohta 4.2).

Diabeteksen aiheuttamat munuaiskomplikaatiot

Tyypin II diabetes mellitusta ja alkavaa nefropatiaa sairastavien verenpainetautipotilaiden Lisinopril Orion -annos on 10 mg kerran vuorokaudessa ja annos voidaan tarvittaessa suurentaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa, jotta istuen mitattu diastolinen verenpaine saadaan laskemaan alle 90 mmHg.

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) Lisinopril Orion -aloituseros tulee sovittaa potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. taulukko 1).

Pediatriiset potilaat

Turvallisuudesta ja tehosta > 6-vuotiaille hypertensiivisille lapsipotilaille on vähän tietoa, mutta muista käyttöaiheista ei ole tietoja (ks. kohta 5.1). Lisinopril Orion -valmisteen käyttöä lapsille muihin käyttöaiheisiin kuin hypertensioon ei suositella.

Lisinopril Orion -valmistetta ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille eikä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) sairastaville lapsille (ks. kohta 5.2).

Käyttö iäkkäille potilalle

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu ikään liittyvää muutosta lääkkeen tehossa tai turvallisuusprofiilissa. Jos ikääntymiseen liittyy munuaistoiminnan heikkenemistä, Lisinopril Orion -aloitusannos määritellään taulukossa 1 annettujen ohjeiden mukaan. Annos on sen jälkeen sovittava verenpaineessa todetun vasteen mukaan.

Käyttö munuaissiirtopotilaille

Lisinopril Orion -valmisteen käytöstä munuaissiirännäisen äskettäin saaneille potilaille ei ole kokemusta. Lisinopril Orion -hoitoa ei siksi suositella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjille.
- Aiempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Lisinopril Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Lisinopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteanoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oireinen hypotensio

Oireinen hypotensio on harvinainen potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Hypotensiota esiintyy todennäköisemmin Lisinopril Orion -hoitoa saavilla hypertensiopotilailla, joilla on esim. diureettihoidon, ravinnon suolarajoituksen, dialyysihoidon, ripulin tai oksentelun aiheuttama vähentynyt nestetilavuus tai vaikea-asteinen reniiniiriippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista hypotensiota on havaittu sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla riippumatta siitä, onko siihen liittynyt munuaisten vajaatoimintaa. Oireinen hypotensio on todennäköisempi vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka käyttävät suuria loop-diureettiannoksia ja joilla on hyponatremia tai toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on suurentunut oireisen hypotension riski, hoidon aloituksen ja lääkeannoksen suurentamisen tulee tapahtua tarkassa valvonnassa. Tämä koskee myös potilaita, joilla on iskeeminen sydän- tai aivoverisuonisairaus, jolloin voimakas verenpaineen lasku saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverisuonitapahtuman.

Jos potilaalle kehittyy hypotensio, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle on tarvittaessa annettava laskimoon infuusiona fysiologista keittosuolaliuosta. Ohimenevä hypotensiivinen reaktio ei ole lääkehoidon jatkamisen vasta-aihe, ja lääkkeen antoa voidaan yleensä jatkaa vaikeuksista verenpaineen kohottua nestetilavuuden lisääntymisen jälkeen.

Lisinopril Orion -hoito voi voimistaa joidenkin sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden normaalin tai matalan systeemisen verenpaineen alenemista. Tämä vaikutus on ennakoitavissa eikä yleensä vaadi hoidon keskeyttämistä. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, annoksen pienentäminen tai Lisinopril Orion -hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen.

Akuuttiin sydäninfarktiin liittyvä hypotensio

Lisinopril Orion -hoitoa ei saa aloittaa potilaalle, jolla on akuutti sydäninfarkti ja jonka hemodynaamiikka on vaarassa häiriintyä vakavasti vasodilaattorihoidon jälkeen. Tällaisia ovat potilaat, joiden systolinen verenpaine on ≤ 100 mmHg tai joilla on kardiogeeninen sokki. Annosta tulee pienentää kolmeksi ensimmäiseksi infarktin jälkeiseksi päiväksi, jos systolinen paine on ≤ 120 mmHg. Ylläpitoannos tulee pienentää 5 mg:aan tai tilapäisesti 2,5 mg:aan, jos systolinen verenpaine on ≤ 100 mmHg. Jos hypotensio pitkittyy (systolinen paine < 90 mmHg yli tunnin ajan), Lisinopril Orion -hoito pitää lopettaa.

Aorttaläpän ahtauma ja mitraalistennoosi / hypertrofinen kardiomyopatia

Lisinopril Orion -valmisteen, kuten muidenkin ACE:n estäjien, käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on mitraalistennoosi ja/tai veren ulosvirtausreitti vasemmasta sydänkammioista on ahtautunut, kuten aorttaläpän ahtauman tai hypertrofisen kardiomyopatian yhteydessä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min) Lisinopril Orion -aloitusannos tulee sovittaa potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2) ja sen jälkeen potilaan hoitovasteen mukaan. Rutiininomainen kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien seuranta kuuluu näiden potilaiden hoitokäytäntöön.

ACE:n estäjähoidon aloittamiseen liittyvä hypotensio voi heikentää sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden munuaistoimintaa jonkin verran entisestään. Tällaisessa tilanteessa on ilmoitettu esiintyneen myös tavallisesti korjautuvaa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Joillakin ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on ollut molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan jäljellä olevan munuaisen valtimon ahtauma, on havaittu veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksien suurenemista, joka on tavallisesti korjautunut hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on erityisen todennäköistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jos potilaalla on myös munuaisvaltimoperäinen hypertensio, siihen liittyy suurentunut vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski. Näiden potilaiden hoito on aloitettava pienellä annoksella lääkärin tarkassa seurannassa ja heidän annostustaan on titrattava varoen. Koska diureettihoito saattaa edistää edellä mainittujen tilojen ilmaantumista, sen käyttö on lopetettava ja munuaisten toimintaa on seurattava Lisinopril Orion -hoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Joillakin verenpainepotilailla, joilla ei ennestään ole ollut ilmeistä munuaisvaltimosairautta, ovat veren urea- ja kreatiniinipitoisuudet suurentuneet. Tämä on ollut tavallisesti lievää ja ohimenevää ja pitoisuuksien suurentumista on esiintynyt varsinkin, jos Lisinopril Orion -valmistetta on annettu yhdessä diureetin kanssa. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Lisinopril Orion -valmisteen ja/tai diureetin annoksen pienentäminen ja/tai hoidon lopettaminen voi tällöin olla tarpeen.

Lisinopril Orion -hoitoa ei tule aloittaa potilaalle, jolla akuutti sydäninfarkti ja viitteitä munuaisten toimintahäiriöstä, joka ilmenee seerumin kreatiniinipitoisuuden nousuna (yli 177 mikromol/l) ja/tai proteinuriana (yli 500 mg/24 h). Jos Lisinopril Orion -hoidon aikana ilmenee munuaisten toimintahäiriö (seerumin kreatiniinipitoisuus suurenee yli pitoisuuden 265 mikromol/l tai kaksinkertaistuu ennen hoitoa mitattuun pitoisuuteen nähden), hoitavan lääkärin tulee harkita Lisinopril Orion -hoidon lopettamista.

Yliherkkyys/angioedeema

Angiotensiinikonvertaasin estäjä, Lisinopril Orion mukaan lukien, saaneilla potilailla on raportoitu harvoin kasvojen, raajojen, huulien, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa. Sitä voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Lisinopril Orion -hoito on tällöin lopetettava heti, potilaalle on aloitettava asianmukainen hoito ja potilasta on seurattava huolellisesti, jotta voidaan varmistaa oireiden hävinneen täydellisesti ennen potilaan kotiuttamista. Potilaan tila saattaa vaatia pidempää tarkkailua myös silloin,

jos turvotus rajoittuu vain kieleen eikä hengitysvaikeutta esiinny, sillä hoito antihistamiineilla ja kortikosteroideilla ei välttämättä riitä.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään ja kielen turvotusta, voi erittäin harvoin johtaa kuolemaan. Jos turvotusta esiintyy kielessä, äänielimissä tai kurkunpäässä, hengitysteiden tukkeutuminen on todennäköistä, etenkin jos potilaalle on aiemmin tehty hengitysteiden leikkaus. Ensiapu on tällöin aloitettava välittömästi. Tähän voi kuulua adrenaliinin anto ja/tai potilaan hengitysteiden pitäminen avoimena. Potilaan tulee olla lääkärin tarkassa seurannassa, kunnes oireet ovat hävinneet täysin ja pysyvästi.

Angioedeemaa on raportoitu ilmaantuneen angiotensiinikonvertaasestäjähoiton aikana mustaihoisille potilaille useammin kuin muille potilasryhmille.

Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa, joka ei ole liittynyt ACE:n estäjähoitoon, ACE:n estäjän käyttö voi suurentaa angioedeemariskiä (ks. kohta 4.3).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriliia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteen kanssa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen lisinopriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Lisinopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Anafylaktoidiset reaktiot hemodialyysipotilailla

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu dialyysipotilailla, joille käytetään suuren verenvirtauksen mahdollistamaa kalvoa (esim. AN 69) ja joita on samanaikaisesti hoidettu ACE:n estäjällä. Näille potilaille tulee harkita muunlaisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeaineryhmään kuuluvan verenpainelääkkeen käyttöä.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL (low-density lipoproteins) -afereesin aikana

Dekstraanisulfaattilla tehtävän LDL (low-density lipoprotein) -afereesin aikana ACE:n estäjää saaneille potilaille on harvoin kehittynyt hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita. Nämä reaktiot vältettiin keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti ennen jokaista afereesia.

Siedätyshoito

ACE:n estäjä siedätys­hoidon aikana (esim. hyönteisten pistoja vastaan) käyttäneillä potilailla on todettu pitkittyneitä anafylaktoidisia reaktioita. Nämä reaktiot vältettiin, kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin tilapäisesti. Reaktiot kuitenkin uusiutuivat, jos lääkettä käytettiin epähuomiossa uudelleen.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjien käyttöön on hyvin harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee voimakas­oireiseksi maksanekroosiksi ja (toisinaan) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. Jos Lisinopril Orion -valmistetta saaneelle potilaalle ilmaantuu ikterusta tai maksaentsyymipitoisuus suurenee huomattavasti, Lisinopril Orion -hoito on lopetettava ja potilas on ohjattava asianmukaiseen jatkohoitoon.

Neutropenia/agranulosytoosi

ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali eikä muita komplisoivia tekijöitä ole, neutropeniaa esiintyy harvoin. Neutropenia ja agranulosytoosi korjaantuvat, kun ACE:n estäjähoito lopetetaan. Lisinopril Orion -valmistetta tulee käyttää erittäin varoen verisuonten kollageenisairautta sairastaville potilaille, jos potilas saa samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa tai jos potilasta hoidetaan allopurinolilla tai prokaiiniamidilla tai jos potilaalla on näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, etenkin jos munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Joillekin tällaisille potilaille kehittyi vakava infektio, johon intensiivinen antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos Lisinopril Orion -valmistetta käytetään tällaisten potilaiden hoitoon, veren valkosolumäärää suositellaan seuraamaan säännöllisesti ja potilasta on kehotettava ilmoittamaan infektion oireista.

Rotu

Angiotensiinikonvertaasin estäjät aiheuttavat angioedeemaa useammin mustaihoisille potilaille kuin ei-mustaihoisille potilaille.

Muiden ACE:n estäjien tavoin Lisinopril Orion ei alenna mustaihoisten potilaiden verenpainetta yhtä tehokkaasti kuin ei-mustaihoisten potilaiden verenpainetta. Tämä saattaa johtua siitä, että matalan reniiniaktiivisuuden vallitsevuus on mustaihoisilla verenpainepotilailla muita potilasjoukkoja suurempi.

Yskä

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen yskää. Yskä on luonteeltaan kuivaa ja itsepintaista, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjän aiheuttama yskä on otettava huomioon yskän erotusdiagnoosissa.

Leikkaus/anestesia

Lisinopril Orion saattaa estää suurten leikkausten ja hypotensiota aiheuttavien anestesia-aineiden käytön yhteydessä angiotensiini II:n muodostumista reniinin kompensatorisen vapautumisen seurauksena. Jos hypotensiota esiintyy ja sen katsotaan johtuvan tästä mekanismista, se voidaan korjata nestetilavuutta lisäämällä.

Hyperkalemia

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, diabetes mellitus, hypoaldosteronismi ja/tai potilas käyttää kaliumlisiä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta) tai hepariinia, ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaat

Suun kautta otettavaa diabeteslääkettä tai insuliinia käyttävien diabetespotilaiden verensokeriarvoja on seurattava tarkoin muutaman kuukauden ajan ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Litium

Litiumin ja Lisinopril Orion -valmisteen yhdistelmäkäyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoittoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy häiritsevien vaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diureetit

Kun Lisinopril Orion -hoitoon lisätään diureetti, verenpainetta alentava vaikutus yleensä tehostuu.

Jos potilas käyttää diureetteja jo ennestään ja etenkin jos diureettihoito on aloitettu äskettäin, verenpaine voi toisinaan laskea liikaa, kun Lisinopril Orion lisätään potilaan hoitoon. Lisinopril Orion -hoitoon liittyvän oireisen hypotension riski voidaan minimoida keskeyttämällä diureettihoito ennen Lisinopril Orion -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.2).

Kaliumlisät, kaliumia säästävät diureetit tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin lisinopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus ja kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktonin, triamterenin tai amiloridin), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden samanaikainen käyttö. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos lisinopriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Lisinopriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

Jos Lisinopril Orion -valmistetta annetaan yhdessä kaliumhukkaa aiheuttavan diureetin kanssa, diureetin aiheuttama hypokalemia saattaa korjaantua.

Siklosporiini

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön aikana on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuutta. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa saattaa suurentaa litiumtoksisuuden riskiä ja pahentaa jo ennestään lisääntyntä litiumtoksisuutta. Lisinopril Orion -valmisteen käyttöä yhdessä litiumin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmä osoittautuu välttämättömäksi, potilaan seerumin litiumpitoisuuksia on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), asetyylisalisyylihappo ≥ 3 g/vrk mukaan lukien

NSAID-lääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon tulehdusta estävinä annoksina, COX-2-estäjien ja epäselektiivisten NSAID-lääkkeiden) samanaikainen käyttö saattaa heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeiden ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, myös mahdollisen akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä, etenkin jos potilaan munuaisten toiminta on ennestään heikentynyt. Nämä vaikutukset ovat yleensä korjaantuvia. Tätä yhdistelmää on käytettävä varoen, etenkin iäkkäille. Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen ja säännöllisesti myöhemminkin.

Kulta

Nitrovalmisteiden aiheuttaman kaltaisia reaktioita (vasodilataation oireita, kuten punastelua, pahoinvointia, heitehuimausta ja hypotensiota, jotka voivat olla hyvin vaikea-asteisia) on raportoitu injektioina annetun kullan (esim. natriumaurotiomalaatin) jälkeen yleisemmin ACE:n estäjiä saavilla potilailla.

Muut verenpainelääkkeet

Muiden verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä Lisinopril Orion -valmisteen verenpainetta alentavaa vaikutusta. Käyttö yhdessä glyseryyliitrinitraatin ja muiden nitraattien tai vasodilataattorien kanssa saattaa alentaa verenpainetta entisestään.

Trisykliset masennuslääkkeet / psykoosilääkkeet / anestesia-aineet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten masennuslääkkeiden ja psykoosilääkkeiden kanssa saattaa alentaa verenpainetta entisestään (ks. kohta 4.4).

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Epidemiologiset tutkimukset ovat viitanneet siihen, että ACE:n estäjien samanaikainen käyttö diabeteslääkkeiden (insuliinien, oraalisten diabeteslääkkeiden) kanssa saattaa voimistaa verensokeripitoisuutta alentavaa vaikutusta ja siten johtaa hypoglykemian riskiin. Tämä yhteisvaikutus oli todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit, beetasalpaajat, nitraatit

Lisinopril Orion -valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon (kardiologiset annokset), trombolyyttien, beetasalpaajien ja/tai nitraattien kanssa.

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliin ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Lisinopril Orion -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Lisinopril Orion -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Autolla ajamisessa ja koneiden käytössä on otettava huomioon, että hoidosta voi aiheutua ajoittain huimausta ja väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu sekä Lisinopril Orion- että muun ACE:n estäjähoidon yhteydessä seuraavin esiintyvyyksin: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			hemoglobiiniarvon lasku, hematokriitin lasku	luuydinlama, anemia, trombositopenia, leukopenia, neutropenia, agranulo-	

				sytoosi (ks. kohta 4.4), hemolyyttinen anemia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaus	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen				hypoglykemia	
Hermosto ja psyykkiset häiriöt	heitehuimaus, päänsärky	mielialan muutokset, parestesiat, kierto- ja kiertohuimaus (vertigo), makuaistin häiriöt, unihäiriöt	henkinen sekavuustila, hajuaistin häiriöt		masennusoireet, pyörtyminen
Sydän ja verisuonisto	ortostaattiset vaikutukset (hypotensio mukaan lukien)	sydäninfarkti tai aivoverisuonitapah-tuma, mahdollisesti voimakkaan hypotension seurauksena erittäin riskialttiilla potilailla (ks. kohta 4.4), sydämentykytys, takykardia, Raynaud'n oireyhtymä			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä	riniitti		bronkospasmi, sinuiitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia	
Ruoansulatus-elimistö	ripuli, oksentelu	pahoinvointi, vatsakipu ja ruoansulatushäiriöt	suun kuivuminen	haimatulehdus, suoliston angioedeema, hepatosellulaarinen tai kolestaattinen hepatiitti, ikterus ja maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudokset		ihottuma, kutina	urtikaria, alopesia, psoriaasi, yliherkkyys/ angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulten, kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään angioneuroottinen edeema (ks. kohta 4.4)	hikoilu, pemfigus, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, ihon pseudolymfooma	
Munuaiset ja virtsatiet	munuaisten toimintahäiriö		uremia, akuutti munuaisten	oliguria/anuria	

			vajaatoiminta		
Umpieritys			antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityyksen oireyhtymä (SIADH)		
Sukupuolimet ja rinnat		impotenssi	gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsytys, voimattomuus			
Tutkimukset		veren ureapitoisuuden suureneminen, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen, maksaentsyymipitoisuuden suureneminen, hyperkalemia	seerumin bilirubiinipitoisuuden suureneminen, hyponatremia		

Lisäksi on raportoitu oireisto, johon voi kuulua yksi tai useita seuraavista oireista: kuume, vaskuliitti, myalgia, nivelsärky/niveltulehdus, tumavasta-ainepositiivisuus, kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi, ihottuma, valoyliherkkyyttä tai muita ihoreaktioita.

Kliinisistä tutkimuksista saadut turvallisuustiedot viittaavat siihen, että pediatriiset verenpainepotilaat sietävät lisinopriilia yleensä hyvin ja että turvallisuusprofiili on tässä ikäryhmässä verrannollinen aikuisten turvallisuusprofiiliin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisellä on vain vähän tietoa. ACE:n estäjien yliannostukseen saattaa liittyä oireina hypotensiota, verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja munuaisten toimintahäiriöitä, hyperventilaatiota, takykardiaa, sydämentykytystä, bradykardiaa, heitehuimausta, ahdistuneisuutta ja yskää.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan normaalia keittosuolaliuosta infuusiona laskimoon. Jos hypotensiota esiintyy, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusiota ja/tai katekoliamiinien antoa laskimoon voidaan myös harkita, jos näitä on saatavilla. Mikäli lääkkeen ottamisesta on lyhyt aika, voidaan harkita Lisinopril Orion-valmisteen poistamista elimistöstä (esim. oksennuttamalla,

mahahuuhtelulla, absorbenttia tai natriumsulfaattia antamalla). Lisinopril Orion –valmistetta voidaan poistaa yleisestä verenkierrosta hemodialyysin avulla (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistimen käyttö on aiheellista hoitoon vastaamattoman bradykardian yhteydessä. Vitaalitoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata tiheästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, ATC-koodi: C09AA03.

Lisinopriili on peptidyylidipeptidaasin estäjä. Se estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), joka katalysoi angiotensiini I:n konversiota vasokonstriktoripeptidiksi, angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II stimuloi myös lisämunuaiskuoren aldosteronieritystä. ACE:n esto saa aikaan angiotensiini II:n pitoisuuden laskun, mikä johtaa vasopressoriaktiivisuuden ja aldosteronierityksen vähenemiseen. Jälkimmäisen väheneminen saattaa aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden kohoamisen.

Koska lisinopriilin verenpainetta alentavan mekanismin uskotaan olevan pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän suppressio, lisinopriili alentaa verenpainetta myös potilailla, joilla on kohonnut verenpaine ja matala reniinipitoisuus. ACE on identtinen bradykiniiniä hajottavan entsyymin, kininaasi II:n, kanssa. On vielä selvittämättä, onko tehokkaan vasodilatoivan peptidin, bradykiniinin, kohonneella pitoisuudella merkitystä lisinopriilin terapeuttisten vaikutusten suhteen.

Lisinopriilin vaikutusta sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen on tutkittu vertaamalla suurta (32,5 mg tai 35 mg kerran päivässä) ja pientä (2,5 mg tai 5 mg kerran päivässä) annosta keskenään. Tutkimukseen osallistui 3164 potilasta ja elossa olevien potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 46 kuukautta. Suuri lisinopriiliannos pienensi kuoleman (kaikki syyt) ja sairaalahoidon (kaikki syyt) yhdistetyn päätetapahtuman riskiä 12 % ($p = 0,002$) ja kuoleman (kaikki syyt) ja kardiovaskulaarisista syistä aiheutuneen sairaalahoidon riskiä 8 % ($p = 0,036$) enemmän kuin pieni annos. Mistä tahansa syystä aiheutuneen kuoleman riskissä (8 %, $p = 0,128$) ja kardiovaskulaarisista syistä aiheutuneen kuoleman riskissä (10 %, $p = 0,073$) todettiin pienemistä. Sydämen vajaatoiminnan vuoksi tarvittujen sairaalahoitojen määrä oli post-hoc-analysissä 24 % pienempi ($p = 0,002$) potilailla, jotka käyttivät suurta lisinopriiliannosta verrattuna pientä annosta käyttäneisiin. Oireiden lievityksessä suuri ja pieni annos olivat yhtä tehokkaita.

Tutkimuksen tulokset osoittivat, että haittatapahtumien tyyppi ja määrä olivat yleisesti ottaen samat suurta ja pientä lisinopriiliannosta käyttäneillä. ACE:n estoon odotetusti liittyvät tapahtumat, kuten hypotensio ja munuaistoiminnan muutokset, olivat hallittavissa ja johtivat harvoin hoidon keskeyttämiseen. Yskää esiintyi suurta lisinopriiliannosta käyttäneillä potilailla harvemmin kuin pientä annosta käyttäneillä.

GISSI-3-tutkimuksessa, jossa käytettiin 2x2-kerroinmallia, verrattiin lisinopriilin ja glyseryyliitrinitraatin antoa yksinään tai yhdistelmänä 6 viikon ajan verrokkiryhmään. Tutkimukseen osallistui 19 394 potilasta, joille annettiin hoitoa 24 tunnin kuluessa akuutista sydäninfarktista. Lisinopriilin käyttö vähensi kuolleisuusriskiä tilastollisesti merkitsevästi, 11 % verrattuna verrokkiryhmään ($2p = 0,03$). Glyseryyliitrinitraatti ei vähentänyt riskiä merkitsevästi, mutta lisinopriilin ja glyseryyliitrinitraatin yhdistelmä vähensi kuolleisuusriskiä merkitsevästi, 17 % verrattuna verrokkiryhmään ($2p = 0,02$). Tutkimuksen alaryhmät koostuivat yli 70-vuotiaista iäkkäistä potilaista ja naispuolisista potilaista, jotka oli ennestään määritelty korkean kuolleisuuden riskiryhmään kuuluviksi. Myös heidän havaittiin hyötynneen huomattavasti yhdistettyjen päätetapahtumien (kuolleisuuden ja sydämen toiminnan) osalta. Kaikkien potilaiden sekä korkeaan riskiryhmään kuuluvien potilaiden yhdistetty päätetapahtuma 6 kuukauden hoidon jälkeen osoitti lisinopriilia tai lisinopriilia ja glyseryyliitrinitraattia 6 viikon ajan

saaneiden potilaiden hyötyneen hoidosta huomattavasti, mikä viittaa lisinopriilin estovaikutukseen. Lisinopriilihoitoon liittyi, kuten vasodilataattorihoidon suhteen voidaan odottaa, hypotension ja munuaisten toimintahäiriöiden ilmaantuvuuden lisääntymistä, mutta nämä eivät liittyneet kuolleisuuden suhteelliseen lisääntymiseen.

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa verrattiin lisinopriilia kalsiuminsalpaajaan 335 hypertensiivisellä tyypin II diabetes mellitusta sairastavalla potilaalla, joilla oli mikroalbuminuriaksi luokiteltu alkava nefropatia. Kun lisinopriilia annettiin 10 mg:sta 20 mg:aan kerran vuorokaudessa 12 kuukauden ajan, systolinen/diastolinen verenpaine aleni 13/10 mmHg ja virtsaan erittyvän albumiinin määrä väheni 40 %. Kalsiuminsalpaajat alensivat verenpainetta yhtä paljon kuin lisinopriili, mutta lisinopriili vähensi virtsaan erittyvän albumiinin määrää huomattavasti enemmän verrattuna kalsiuminsalpaajaan. Tämä osoittaa, että lisinopriilin ACE:tä estävä vaikutus vähentää mikroalbuminuriaa suoralla munuaiskudokseen vaikuttavalla mekanismilla verenpainetta alentavan vaikutuksen lisäksi.

Lisinopriilihoito ei vaikuta glykeemiseen tasapainoon, koska se ei vaikuta merkityksellisesti glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA_{1c}) pitoisuuksiin.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints.) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa 115 iältään 6–16-vuotiasta pediatria hypertensiopotilasta sai lisinopriiliannoksen 0,625 mg, 2,5 mg tai 20 mg kerran päivässä, jos he painoivat alle 50 kg, ja lisinopriiliannoksen 1,25 mg, 5 mg tai 40 mg kerran päivässä, jos he painoivat vähintään 50 kg. Kerran päivässä annettu lisinopriili alensi toisen hoitoviikon päättyessä alinta verenpainetta annosriippuvasti, ja yhdenmukainen verenpainetta alentava teho osoitettiin annosta 1,25 mg suuremmilla annoksilla.

Tämä vaikutus varmistettiin hoidon lopettamisjaksolla, jossa lumelääkehoitoon satunnaistettujen potilaiden diastolinen verenpaine nousi noin 9 mmHg verrattuna potilaisiin, jotka satunnaistettiin

jatkamaan hoitoa keskisuurilla ja suurilla lisinopriiliannoksilla. Lisinopriilin annosriippuvainen verenpainetta alentava vaikutus oli yhdenmukainen useissa demografisissa alaryhmissä, joita olivat ikä, Tanner-vaihe, sukupuoli ja rotu.

5.2 Farmakokineetiikka

Lisinopriili on oraalisesti aktiivinen sulfhydryyliä sisältämätön ACE:n estäjä.

Imeytyminen

Huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan lisinopriilin oraalisen annon jälkeen noin 7 tunnissa, mutta akuutin sydäninfarktin saaneilla potilailla on havaittu pieni viive ennen kuin seerumin huippupitoisuus saavutetaan. Virtsasta mitatun määrän perusteella lisinopriilista imeytyy keskimäärin noin 25 %, ja potilaiden välinen vaihtelu on 6–60 % kaikilla tutkituilla annoksilla (5–80 mg). Sydämen vajaatoimintapotilaiden absoluuttinen hyötyosuus on pienentynyt noin 16 %:iin. Ruoka ei vaikuta lisinopriilin imeytymiseen.

Jakautuminen

Lisinopriili ei ilmeisesti sitoudu seerumin proteiineihin verenkierrossa olevaa angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE) lukuun ottamatta. Rotilla tehtyjen tutkimusten perusteella lisinopriili läpäisee veri-aivoesteen huonosti.

Eliminaatio

Lisinopriili ei metaboloitu ja erittyy yksinomaan muuttumattomana aineena virtsaan. Toistuvassa annossa lisinopriilin kumulaation tehokas puoliintumisaika on 12,6 tuntia. Lisinopriilin puhdistuma on terveillä henkilöillä noin 50 ml/min. Seerumin pitoisuuden pieneneminen osoittaa pitkittyneen terminaalivaiheen, joka ei vaikuta lääkkeen kumuloitumiseen. Tämä terminaalivaihe edustaa luultavasti saturoituvaa sitoutumista ACE:iin eikä ole suhteessa annokseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan toiminnan heikkeneminen johtaa kirroosipotilailla lisinopriilin vähentyneeseen imeytymiseen (virtsasta todetun määrän perusteella noin 30 %), mutta pienentyneen puhdistuman vuoksi altistus suurenee (noin 50 %) verrattuna terveisiin henkilöihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Heikentynyt munuaisten toiminta vähentää munuaisten kautta erittyvän lisinopriilin eliminaatiota, mutta tämä väheneminen tulee kliinisesti merkitykselliseksi vasta, kun glomerulusfiltraationopeus on alle 30 ml/min. Lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min) AUC suureni keskimäärin vain 13 %, kun vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 5–30 ml/min) keskimääräisen AUC:n havaittiin suurentuneen 4,5-kertaisesti.

Lisinopriili voidaan poistaa elimistöstä dialyysillä. 4 tuntia kestävä hemodialyysin aikana plasman lisinopriilipitoisuus pienenee keskimäärin 60 %, jolloin dialyysipuhdistuma on 40–55 ml/min.

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintapotilaiden altistus lisinopriilille on suurempi verrattuna terveisiin henkilöihin (AUC suurenee keskimäärin 125 %), mutta virtsasta todettujen määrien perusteella lisinopriilin imeytyminen on sydämen vajaatoimintapotilailla heikentynyt (noin 16 %) verrattuna terveisiin henkilöihin.

Pediatriset potilaat

Lisinopriilin farmakokineettistä profiilia tutkittiin 29:llä 6–16-vuotiaalla pediatrisella verenpainepotilaalla, joiden GFR oli yli 30 ml/min/1,73m². Annosten 0,1–0,2 mg/kg jälkeen vakaan tilan lisinopriilipitoisuudet plasmassa saavutettiin 6 tunnissa, ja annoksesta oli virtsasta todettujen määrien perusteella imeytynyt noin 28 %. Nämä arvot ovat samankaltaiset kuin aikuisista aiemmin saadut arvot.

Lasten AUC- ja C_{\max} -arvot olivat tässä tutkimuksessa yhdenmukaiset aikuisilla todettuihin arvoihin nähden.

Vanhukset

Iäkkäämmillä potilailla lääkeaineen pitoisuus veressä on suurempi ja AUC-arvot noin 60 % suuremmat verrattuna nuorempiin henkilöihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Angiotensinikonvertaasin estäjien on todettu luokkavaikutuksena vaikuttavan haitallisesti sikiön myöhäisvaiheen kehitykseen aiheuttaen sikiökuolleisuutta ja synnyttäisiä vaikutuksia etenkin kalloon. Sikiötoksisuutta, kasvun hidastumista kohdussa ja valtimotiehyen jäämistä avoimeksi on myös raportoitu. Näiden epämuodostumien kehittymisen ajatellaan johtuvan osittain suorasta ACE:n estosta sikiön reniini-angiotensinijärjestelmässä ja osittain iskemiasta, joka johtuu äidin hypotensiosta. Tällöin verenvirtaus istukassa vähenee ja hapen/ravintoaineiden kulkeutuminen sikiöön heikkenee.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Maissitärkkelys
Mannitoli (E421)
Tärkkelys, esigelatinoitu
Magnesiumstearaatti
Punainen rautaoksidi (vain 5 mg tabletit)
Keltainen rautaoksidi (vain 10 mg ja 20 mg tabletit)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVdC-Alumiinifolioläpipainopakkaukset, joissa 28, 30, 50, 56, 98 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 30878
10 mg: 30879
20 mg: 30880

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.5.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.12.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.1.2019