

11. oktober 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lisiliv, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32014

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lisiliv

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Lisiliv 10 mg tabletter

Hver tablet indeholder lisinoprildihydrat, svarende til 10 mg lisinopril.

Lisiliv 20 mg tabletter

Hver tablet indeholder lisinoprildihydrat, svarende til 20 mg lisinopril.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Lisiliv 10 mg tabletter

Hvide, runde, bikonvekse tabletter med en delekærv på den ene side og med en diameter på 8 mm. Tabletten kan deles i lige store doser.

Lisiliv 20 mg tabletter

Hvide, runde, bikonvekse tabletter med en diameter på 9 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hypertension

Behandling af hypertension.

Hjerteinsufficiens

Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens.

Akut myokardieinfarkt

Kortvarig (6 uger) behandling af hæmodynamisk stabile patienter inden for 24 timer efter et akut myokardieinfarkt.

Nyrekomplikationer ved diabetes mellitus

Behandling af nyresygdom hos hypertensive patienter med type 2 diabetes mellitus og begyndende nefropati (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Lisiliv skal administreres oralt som en enkelt daglig dosis. Som med alle andre lægemidler, der tages én gang dagligt, skal Lisiliv tages på omtrent samme tidspunkt hver dag. Absorptionen af lisinopril påvirkes ikke af mad.

Dosen skal individualiseres i henhold til patientprofilen og blodtryksresponset (se pkt. 4.4).

Tabletten med Lisiliv 10 mg kan deles i to lige store doser.

Ved doser, der ikke kan opnås med Lisiliv, fås lægemidler med andre styrker lisinopril.

**Hypertension**

Lisiliv kan anvendes som monoterapi eller i kombination med andre klasser af

antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Startdosis

Hos patienter med hypertension er den anbefalede daglige startdosis 10 mg i en enkelt dosis. Patienter med et stærkt aktiveret renin-angiotensin-aldosteronsystem (særligt renovaskulær hypertension, salt- og/eller volumendepletion, hjertedekompensation eller svær hypertension) kan opleve et kraftigt blodtryksfald efter den første dosis. En startdosis på 2,5-5 mg anbefales til disse patienter, og påbegyndelsen af behandlingen bør finde sted under medicinsk overvågning. En lavere startdosis er påkrævet i tilfælde af nedsat nyrefunktion (se Tabel 1 nedenfor).

Vedligeholdelsesdosis

Den sædvanlige effektive vedligeholdelsesdosis er 20 mg administreret i en enkelt daglig dosis. Hvis den ønskede terapeutiske virkning ikke kan opnås inden for en periode på 2 til 4 uger på et særligt dosisniveau, kan dosen generelt øges yderligere. Den maksimale dosis, der blev anvendt i langvarige, kontrollerede kliniske forsøg var 80 mg/dag.

Patienter i behandling med diuretika

Symptomatisk hypotension kan forekomme efter påbegyndelsen af behandling med Lisiliv. Det er mere sandsynligt hos patienter, som er i behandling med diuretika. Derfor tilrådes forsigtighed, da disse patienter kan være volumen- og/eller saltdepleterede. Hvis det er muligt, skal diuretikabehandlingen seponeres 2 til 3 dage før påbegyndelsen af behandlingen med Lisiliv. Hos hypertensive patienter, hvor seponering af diuretikum ikke er muligt, bør behandlingen med Lisiliv initieres med en dosis på 5 mg. Nyrefunktion og serumkalium bør overvåges. Den efterfølgende dosis af Lisiliv bør justeres i henhold til blodtryksresponset. Om nødvendigt kan diuretikabehandlingen genoptages (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion

Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion bør baseres på kreatinin clearance som vist i Tabel 1 nedenfor.

**Tabel 1. Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatinin clearance (ml/min)** | **Startdosis (mg/døgn)** |
| Mindre end 10 ml/min (herunder patienter i dialyse) | 2,5\* |
| 10-30 ml/min | 2,5-5 |
| 31-80 ml/min. | 5-10 |

\* Dosis og/eller administrationshyppighed bør justeres, afhængigt af blod-

tryksresponset.

Dosis kan titreres op, indtil blodtrykket er kontrolleret eller til maksimalt 40 mg dagligt.

Anvendelse hos hypertensive pædiatriske patienter i alderen 6-16 år

Den anbefalede startdosis er 2,5 mg en gang dagligt hos patienter, der vejer 20 til <50 kg, og 5 mg en gang dagligt hos patienter, der vejer ≥50 kg. Doseringen bør justeres individuelt til maksimalt 20 mg dagligt hos patienter, der vejer 20 til <50 kg, og 40 mg hos patienter, der vejer ≥50 kg. Doser over 0,61 mg/kg (eller over 40 mg) er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter (se pkt. 5.1).

Hos børn med nedsat nyrefunktion bør en lavere startdosis eller øget doseringsinterval overvejes.

**Hjerteinsufficiens**

Hos patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens, bør lisinopril anvendes som tillægsbehandling til diuretika og/eller digitalis eller beta-blokkere. Den initiale dosis er 2,5 mg/døgn om morgenen, som skal administreres under medicinsk overvågning, for at bestemme den initiale virkning på blodtrykket. Dosis med Lisiliv skal øges:

* Trinvist med højest 10 mg ad gangen
* I intervaller på mindst 2 uger
* Til den højeste dosis, der tåles af patienten op til maksimalt 35 mg en gang dagligt.

Dosisjusteringen bør baseres på de enkelte patienters kliniske respons.

Patienter med høj risiko for symptomatisk hypotension, f.eks. saltdepleterede patienter med eller uden hyponatriæmi, patienter med hypovolæmi eller patienter, der har modtaget intens diuretikabehandling bør, om muligt, have afhjulpet disse tilstande, før behandlingen med Lisiliv initieres. Nyrefunktionen og serumkalium bør overvåges (se pkt. 4.4).

**Dosering ved akut myokardieinfarkt**

Patienter bør, modtage passende anbefalede standardbehandlinger som trombolytika, acetylsalicylsyre og beta-blokkere. Intravenøs eller transdermal glyceryltrinitrat kan anvendes sammen med Lisiliv.

Startdosis (første 3 dage efter infarkt)

Behandling med Lisiliv kan påbegyndes inden for 24 timer, eftersymptomerne er indtrådt. Behandlingen bør ikke påbegyndes, hvis det systoliske blodtryk er lavere end 100 mmHg. Den første dosis er 5 mg lisinopril og herefter 5 mg efter 24 timer, 10 mg efter 48 timer og herefter 10 mg en gang dagligt. Patienter med et lavt systolisk blodtryk (120 mmHg eller mindre), ved behandlingens start eller i løbet af de første 3 dage efter infarktet, bør behandles med en lavere dosis – 2,5 mg.

I tilfælde af nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 80 ml/min), bør den første dosis justeres i henhold til patientens kreatinin clearance (se Tabel 1).

Vedligeholdelsesdosis

Vedligeholdelsesdosis er 10 mg en gang dagligt. Hvis der forekommer hypotension (systolisk blodtryk, der er mindre end eller lig med 100 mmHg) kan der gives en daglig vedligeholdelsesdosis på 5 mg med midlertidig reduktion til 2,5 mg om nødvendigt. Ved længerevarende hypotension (systolisk blodtryk under 90 mmHg i mere end 1 time) bør behandlingen med Lisiliv seponeres.

Behandlingen skal fortsættes i 6 uger, hvorefter patienten bør reevalueres. Patienter med symptomer på hjerteinsufficiens bør fortsætte med behandlingen (se pkt. 4.2).

**Nyrekomplikationer som følge af diabetes mellitus**

Hos hypertensive patienter med type 2 diabetes mellitus og begyndende nefropati er startdosis 10 mg Lisiliv en gang dagligt, som om nødvendigt kan øges til 20 mg en gang dagligt, for at opnå et diastolisk blodtryk ved hvile på under 90 mmHg.

Ved nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 80 ml/min), bør startdosis justeres i henhold til patientens kreatinin clearance (se Tabel 1).

**Pædiatrisk population**

Der er begrænset erfaring med effekt og sikkerhed hos hypertensive børn > 6 år, men ingen erfaring med andre indikationer (se pkt. 5.1). Lisinopril anbefales ikke til børn med andre indikationer end hypertension.

Lisinopril anbefales ikke til børn under 6 år, eller til børn med alvorlig nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73m2) (se pkt. 5.2).

**Ældre**

I kliniske studier sås der ingen aldersrelateret ændring i lægemidlets effekt- eller sikkerhedsprofil. Når høj alder er ledsaget af nedsat nyrefunktion, bør retningslinjerne i Tabel 1 imidlertid anvendes til at bestemme startdosis af lisinopril. Derefter bør dosis justeres i henhold til blodtryksresponset.

**Anvendelse hos patienter med nyretransplantation**

Der er ingen erfaring vedrørende administration af lisinopril hos patienter med nylig nyretransplantation. Behandling med lisinopril anbefales derfor ikke.

**4.3 Kontraindikationer**

* Hypersensitivitet over for lisinopril, andre angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) eller et eller flere af lægemidlets hjælpestoffer (angivet i pkt. 6.1).
* Anamnese med angioødem forbundet med tidligere behandling med ACE-hæmmere.
* Samtidig anvendelse af lisinopril med sacubitril-/valsartan. Lisiliv må ikke påbegyndes tidligere end 36 timer efter den sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5).
* Hereditær eller idiopatisk angioødem.
* Graviditet i 2. og 3. trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
* Samtidig brug af lisinopril med aliskirenindeholdende lægemidler er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Symptomatisk hypotension**

Symptomatisk hypotension ses sjældent hos patienter med ukompliceret hypertension. Hos hypertensive patienter, der får lisinopril, er der større sandsynlighed for hypotension, hvis patienten er volumendepleteret f.eks. ved behandling med diuretika, saltfattig diæt, dialyse, diarré eller opkastninger, eller hvis patienten har svær renin afhængig hypertension (se pkt. 4.5 og pkt. 4.8). Hos patienter med hjerteinsufficiens, med eller uden samtidig nyreinsufficiens, er der blevet observeret symptomatisk hypotension. Det er mest sandsynligt, at dette sker hos patienter med sværere grader af hjerteinsufficiens, hvilket afspejles af brugen af høje doser loop-diuretika, hyponatriæmi eller nedsat nyrefunktion. Hos patienter med øget risiko for symptomatisk hypotension bør påbegyndelsen af behandlingen og dosisjustering overvåges nøje. Tilsvarende overvejelser bør gøres for patienter med iskæmisk hjerte- eller cerebrovaskulær sygdom, hvor et for stort blodtryksfald kan resultere i et myokardieinfarkt eller en cerebrovaskulær hændelse.

Hvis der opstår hypotension, bør patienten anbringes i rygliggende stilling og, om nødvendigt, have tilført en intravenøs infusion af fysiologisk saltvand. Et forbigående hypotensivt respons kontraindicerer ikke yderligere doser, som almindeligvis kan gives uden problemer, når blodtrykket er steget efter volumenekspansion.

Hos nogle patienter med hjerteinsufficiens, der har normalt eller lavt blodtryk, kan der under behandling med lisinopril forekomme yderligere sænkning af det systemiske blodtryk. Denne virkning er forventelig og er normalt ikke en grund til at seponere behandlingen. Hvis hypotension bliver symptomatisk, kan en reduktion af dosis eller seponering af lisinopril være nødvendig.

**Hypotension ved akut myokardieinfarkt**

Behandling med lisinopril må ikke påbegyndes hos patienter med akut myokardieinfarkt, som er i risiko for yderligere alvorlig hæmodynamisk forværring efter behandling med en vasodilator. Det drejer sig om patienter med et systolisk blodtryk på 100 mmHg eller lavere eller patienter i kardiogent shock. I de første 3 dage efter infarktet bør dosis reduceres, hvis det systoliske blodtryk er 120 mmHg eller lavere. Vedligeholdelsesdosis bør reduceres til 5 mg eller midlertidigt til 2,5 mg, hvis det systoliske blodtryk er 100 mmHg eller lavere. Hvis hypotension varer ved (systolisk blodtryk under 90 mmHg i mere end 1 time) bør lisinopril seponeres.

**Aorta- og mitralklapstenose/Hypertrofisk kardiomyopati**

Som det er tilfældet med andre ACE-hæmmere, bør lisinopril gives med forsigtighed til patienter med mitralklapstenose og obstruktion i venstre ventrikels udløb, som f.eks. aortastenose eller hypertrofisk kardiomyopati.

**Nedsat nyrefunktion**

Ved nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance <80 ml/min), bør startdosis af lisinopril justeres i henhold til patientens kreatinin clearance (se Tabel 1 i pkt. 4.2) og efterfølgende patientens respons til behandlingen. Rutinemæssig overvågning af kalium og kreatinin er en del af normal medicinsk praksis for disse patienter.

Hos patienter med hjerteinsufficiens, kan hypotension efter påbegyndelsen af behandlingen med ACE-hæmmere, føre til yderligere nedsættelse af nyrefunktionen. Der er blevet rapporteret om akut nyresvigt, sædvanligvis reversibel, i sådanne situationer.

Hos nogle patienter med bilateral nyrearteriestenose eller med unilateral nyrearteriestenose, som er blevet behandlet med angiotensin-konverterende enzymhæmmere, er der observeret stigninger i blodets urinstof og serum-kreatinin, som normalt er reversible ved ophør af behandlingen. Dette er især tilfældet hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hvis der også foreligger renovaskulær hypertension, er der en øget risiko for svær hypotension og nedsat nyrefunktion. Hos disse patienter bør behandlingen påbegyndes under tæt medicinsk overvågning med lave doser og nøje dosistitrering. Da behandling med diuretika kan være en medvirkende faktor til ovenstående, bør de seponeres, og nyrefunktionen bør overvåges i de første uger af behandlingen med lisinopril.

Nogle hypertensive patienter uden nogen tilsyneladende præeksisterende nyrekarsygdomme har udviklet øgede mængder urinstof i blodet og forhøjet serum-kreatinin, sædvanligvis i mild og forbigående grad, især når lisinopril er blevet givet samtidig med et diuretikum. Sandsynligheden for dette er større hos patienter med præ-eksisterende nedsat nyrefunktion. Dosisreduktion og/eller seponering af behandling med diuretika og/eller lisinopril kan være påkrævet.

Ved akut myokardieinfarkt bør behandling med lisinopril ikke påbegyndes hos patienter med tegn på renal dysfunktion, defineret som en serum-kreatininkoncentration over 177 mikromol/l og/eller proteinuri, der overstiger 500 mg pr. døgn. Hvis der udvikles renal dysfunktion under behandling med lisinopril (serum-kreatininkoncentration over 265 mikromol/l eller en fordobling af værdien før behandling), bør lægen overveje at seponere lisinopril.

**Overfølsomhed/angioødem**

Angioødem i ansigt, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx er i sjældne tilfælde rapporteret hos patienter i behandling med ACE-hæmmere, herunder lisinopril. Dette kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen. I sådanne tilfælde skal lisinopril seponeres omgående, og relevant behandling og overvågning bør iværksættes for at sikre fuldstændig afhjælpning af symptomerne, inden patienten igen hjemsendes. Selv i de tilfælde, hvor hævelsen er afgrænset til tungen, uden åndedrætsbesvær, kan patienterne behøve forlænget observation, da behandling med antihistaminer og kortikosteroider måske ikke er tilstrækkelig.

Meget sjældent er der rapporteret om dødsfald som følge af angioødem i forbindelse med larynxødem eller tungeødem. Patienter, hvis tunge, glottis eller larynx er impliceret, har risiko for obstruktion af luftvejene, især de patienter med en foregående luftvejsoperation. Hvis det er tilfældet, skal der omgående gives nødbehandling. Dette kan omfatte administration af adrenalin og/eller opretholdelse af tilstrækkelig lufttilførsel til patienten. Patienten bør være under tæt medicinsk overvågning, indtil symptomerne er aftaget fuldstændigt og vedvarende.

ACE-hæmmere forårsager en højere hyppighed af angioødem hos farvede patienter end hos andre patienter.

Patienter, med angioødem i anamnesen, uden relation til ACE-hæmmerbehandling, kan have en forhøjet risiko for angioødem under behandling med ACE-hæmmere (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret grundet den øgede risiko for angioødem. Behandlingen med sacubitril/valsartan må ikke påbegyndes tidligere end 36 timer efter den sidste dosis af lisinopril. Behandlingen med lisinopril må ikke påbegyndes tidligere end 36 timer efter den sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig brug af ACE-hæmmere med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin kan føre til en øget risiko for angioødem (f.eks. hævelse af luftvejene eller tungen, med eller uden nedsat respiratorisk funktion (se pkt. 4.5). Der skal udvises forsigtighed ved start af behandling med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og vildagliptin hos en patient, der i forvejen behandles med en ACE-hæmmer.

**Anafylaktiske reaktioner hos patienter i hæmodialyse**

Der er rapporteret om anafylaktiske reaktioner hos patienter i dialyse med high flux-membraner (f.eks. AN 69) og samtidig i behandling med en ACE-hæmmer. Hos sådanne patienter bør man overveje at bruge en anden type dialysemembran eller en anden gruppe antihypertensiva.

Anafylaktiske reaktioner i forbindelse med low-density lipoproteins (LDL) aferese

I sjældne tilfælde har patienter, der får ACE-hæmmere behandling under low-density lipoprotein (LDL) aferese med dextransulfat haft livstruende anafylaktiske reaktioner. Disse reaktioner kunne undgås ved midlertidigt at seponere behandlingen med ACE-hæmmer før hver aferese.

**Desensibilisering**

Patienter der får ACE-hæmmere under desensibiliserende behandling (f.eks. hymenoptera gift) har vedvarende anafylaktiske reaktioner. Hos de samme patienter har disse reaktioner været undgået, når ACE-hæmmerne midlertidigt blev seponeret, men de kom igen ved utilsigtet administration af lægemidlet på ny.

**Leversvigt**

I meget sjældne tilfælde, har ACE-hæmmere været forbundet med et syndrom, der begynder med kolestatisk gulsot og som udvikler sig til pludselig og voldsom nekrose og (undertiden) død. Mekanismen bag dette syndrom er ikke klarlagt. Hos patienter, der får lisinopril, og som udvikler gulsot eller en markant stigning i leverenzymer, bør behandlingen med lisinopril seponeres, og patienten bør få relevant medicinsk opfølgning.

**Neutropeni/agranulocytose**

Der er blevet rapporteret om neutropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anæmi hos patienter, der får ACE-hæmmere. Hos patienter med normal nyrefunktion og uden andre komplikationer, ses neutropeni sjældent. Neutropeni og agranulocytose er reversibelt efter seponering af ACE-hæmmer behandling. Lisinopril bør administreres med yderste forsigtighed hos patienter med kollagen vaskulær sygdom, under behandling med immunosuppressiva, i behandling med allopurinol eller procainamid, eller ved kombination af disse omstændigheder, især ved præeksisterende nedsat nyrefunktion Nogle af disse patienter udviklede alvorlige infektioner, og i få tilfælde reagerede de ikke på intensiv antibiotikabehandling. Hvis lisinopril anvendes hos denne type patienter, bør koncentrationen af hvide blodlegemer monitoreres regelmæssigt og patienter bør instrueres i at melde tilbage ved et hvilket som helst tegn på infektion.

**Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)**

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (herunder akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

**Etnicitet**

ACE-hæmmere forårsager en højere hyppighed af angioødem hos farvede patienter end hos ikke-farvede patienter.

Som med andre ACE-hæmmer kan lisinopril være mindre effektiv til sænkning af blodtrykket hos farvede patienter end hos ikke-farvede patienter, muligvis på grund af større hyppighed af lav-renin tilstande hos disse patienter.

**Hoste**

Hoste har været rapporteret i forbindelse med anvendelse af ACE-hæmmere. Der er typisk tale om en tør, vedvarende hoste, der forsvinder ved behandlingens ophør. ACE-hæmmere induceret hoste bør betragtes som en særskilt diagnose.

**Operation/anæstesi**

Hos patienter, der gennemgår en større operation, eller der er under anæstesi med stoffer, der forårsager hypotension, kan lisinopril blokere angiotensin-II-dannelsen sekundært til den kompensatoriske reninfrigørelse. Hvis der opstår hypotension som følge af denne mekanisme, kan der korrigeres med volumenekspansion.

**Hyperkaliæmi**

ACE-hæmmere kan forårsage hyperkaliæmi, fordi de hæmmer frigivelsen af aldosteron. Virkningen er normalt ikke signifikant hos patienter med normal nyrefunktion. Dog kan der opstå hyperkaliæmi hos patienter med nedsat nyrefunktion, diabetes mellitus og/eller hos patienter, der tager kaliumtilskud (herunder salterstatninger), kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, triamteren eller amilorid), andre lægemidler, der forbindes med en stigning i serumkalium (f.eks. heparin, trimethoprim eller co-trimoxazol, også kendt som trimethoprim/sulfamethoxazol) og især aldosteron antagonister eller angiotensin-receptorblokkere. Kaliumbesparende diuretika og angiotensin-receptorblokkere bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der behandles med ACE-hæmmere, og serumkalium og nyrefunktionen bør monitoreres (se pkt. 4.5).

**Diabetespatienter**

Hos diabetespatienter, der behandles peroralt med antidiabetika eller insulin, bør den glykæmiske kontrol monitoreres nøje den første måned ved behandling med ACE-hæmmere (se pkt. 4.5).

**Lithium**

Kombinationen af lithium og lisinopril kan generelt ikke anbefales (se pkt. 4.5).

**Graviditet**

ACE-hæmmere bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmer anses for yderst vigtig, skal patienter, som planlægger graviditet, skifte til anden antihypertensiv behandling, der har en dokumenteret sikkerhedsprofil ved anvendelse under graviditet. Ved påvisning af graviditet, bør behandlingen med ACE-hæmmer omgående seponeres, og om nødvendigt bør alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Antihypertensiva**

Når lisinopril kombineres med andre antihypertensiva (f.eks. glyceryltrinitrat og andre nitrater eller andre vasodilatorer), kan der opstå yderligere fald i blodtrykket.

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorblokkere eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (herunder akut nyresvigt) sammenlignet med anvendelse af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

**Lægemidler, der øger risikoen for angioødem**

Samtidig brug af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret, da dette øger risikoen for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hæmmere med mammale mål for rapamycin-hæmmere (mTOR-hæmmere) (f.eks. temsirolimus, sirolimus, everolimus) eller neutral endopeptidase-hæmmere (NEP-hæmmere) (f.eks. racecadotril), vildagliptin eller vævsplasminogen aktivator kan føre til en øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

**Diuretika**

Når der tilføjes et diuretika til behandlingen af en patient, der får lisinopril, er den antihypertensive virkning normalt additiv.

Hos patienter, der allerede er i diuretikabehandling, og især hos dem, der for nyligt er påbegyndt behandlingen, kan der ses et lejlighedsvist svært blodtryksfald, når lisinopril tilføjes. Risikoen for symptomatisk hypotension under behandling med lisinopril kan mindskes ved seponering af diuretikum før behandlingsstart med lisinopril (se pkt. 4.4 og 4.2).

**Kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika eller kaliumholdige salterstatninger og andre lægemidler, der kan øge serumkaliumniveauerne**

Selvom serum-kalium sædvanligvis forbliver inden for normalområdet, kan hyperkaliæmi forekomme hos nogle patienter, der behandles med lisinopril. Anvendelse af kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger, særligt hos patienter med nedsat nyrefunktion, kan føre til signifikante stigninger i serum-kalium. Der skal også udvises forsigtighed, når lisinopril bliver administreret samtidig med andre midler, der øger serum-kalium, såsom trimethoprim og cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), da trimethoprim er kendt for at virke som et kaliumbesparende diuretikum, som amilorid. Derfor frarådes kombinationen af lisinopril med de ovennævnte lægemidler. Hvis samtidig anvendelse er indiceret, skal de anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af serum-kalium.

Hvis Lisiliv ordineres sammen med et kaliumsænkende diuretikum, kan den diuretika-inducerede hypokaliæmi forbedres.

**Ciclosporin**

Hyperkaliæmi kan forekomme ved samtidig brug af ACE-hæmmere og ciclosporin.

Monitorering af serum-kalium anbefales.

**Heparin**

Hyperkaliæmi kan forekomme ved samtidig brug af ACE-hæmmere og heparin. Monitorering af serum-kalium anbefales.

**Lithium**

Der er rapporteret om reversible stigninger i serum lithium koncentration og toksicitet ved samtidig brug af lithium og ACE-hæmmere Samtidig brug af thiazid diuretika, kan øge risikoen for lithium toksicitet, der allerede er øget grundet samtidig behandling med ACE-hæmmere. Brug af lisinopril sammen med lithium frarådes, men hvis det er nødvendigt, bør serum lithium niveauerne monitoreres nøje (se pkt. 4.4).

**Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er), inklusive acetylsalicylsyre ≥ 3 g/dag**

Når ACE-hæmmere administreres samtidig med non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (dvs. acetylsalicylsyre ved anti-inflammatoriske doseringsregimer, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID'er), kan den antihypertensive virkning blive nedsat. Samtidig brug af ACE-hæmmer og NSAID'er kan medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, herunder mulig akut nyresvigt og en stigning af serum-kalium, især hos patienter med præ-eksisterende nedsat nyrefunktion. Disse virkninger er sædvanligvis reversible. Denne kombination bør derfor indgives med forsigtighed, især hos ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydrerede, og det bør overvejes at overvåge nyrefunktionen, når samtidig behandling påbegyndes og herefter regelmæssigt.

**Guld**

Nitrioide reaktioner (symptomer på vasodilatation som rødme, kvalme, svimmelhed og hypotension, der kan være meget alvorlige) efter injektion med guld (for eksempel natriumaurothiomalat) er blevet rapporteret hyppigere for patienter, der er i behandling med en ACE-hæmmer.

**Tricykliske antidepressiva/Antipsykotika/Anæstesi**

Samtidig brug af visse bedøvelsesmidler, tricykliske antidepressiva og antipsykotika med ACE-hæmmere kan føre til yderligere blodtrykssænkning (se pkt. 4.4).

**Sympatomimetika**

Sympatomimetika kan nedsætte ACE-hæmmernes antihypertensive virkning.

**Antidiabetika**

Epidemiologiske studier tyder på at samtidig administration af ACE-hæmmere og antidiabetiske lægemidler (insuliner, orale hypoglykæmiske midler) kan føre til en øgning i den blodglucose dæmpende virkning med risiko for hypoglykæmi. Dette fænomen ser ud til at være mere sandsynligt under de to første ugers kombinationsbehandling og hos patienter med nedsat nyrefunktion.

**Acetylsalicylsyre, trombolytika, beta-blokkere og nitrater**

Lisiliv kan bruges samtidig med acetylsalicylsyre (ved kardiologiske doser), trombolytika, beta-blokkere og/eller nitrater.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

**Graviditet**

Anvendelse af ACE-hæmmere anbefales ikke i første trimester af graviditeten (se pkt. 4.4). Anvendelse af ACE-hæmmere er kontraindiceret i anden og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologisk evidens for risiko for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere i første trimester af graviditeten har ikke været entydige; men en lille forøgelse af risikoen kan dog ikke udelukkes. Medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmer anses for yderst nødvendigt, skal patienter, som planlægger graviditet, skifte til anden antihypertensiv behandling, der har en dokumenteret sikkerhedsprofil ved anvendelse under graviditet. Når graviditet er påvist, bør behandling med ACE-hæmmere omgående afbrydes, og hvis det er relevant, skal alternativ behandling indledes.

Det er kendt, at eksponering for behandling med ACE-hæmmere i anden og tredje trimester af graviditeten inducerer føtotoksicitet hos mennesker (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi). (Se pkt. 5.3.).

Hvis eksponering over for ACE-hæmmere har fundet sted fra andet trimester af graviditeten, anbefales ultralydsundersøgelse af nyrefunktionen og kraniet.

Spædbørn og nyfødte, hvis mødre har taget ACE-hæmmere, bør observeres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

**Amning**

Da der ikke er tilgængelig information vedrørende anvendelse af lisinopril under amning, frarådes det at anvende Lisiliv, og alternative behandlinger med en mere kendt sikkerhedsprofil bør foretrækkes under amning, især hvis barnet er nyfødt eller præmaturt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ved bilkørsel eller maskinbetjening bør det tages i betragtning at svimmelhed eller træthed kan forekomme lejlighedsvist.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger er blevet set og rapporteret i forbindelse med lisinoprilbehandling og andre ACE-hæmmere med følgende hyppighed: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem:

Sjælden: Fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit

Meget sjælden: Knoglemarvsdepression, anæmi, trombocytopeni, leukopeni, neutropeni, agranulocytose (se pkt. 4.4), hæmolytisk anæmi, lymfadenopati, autoimmun sygdom.

Immunsystemet:

Ikke kendt: Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion.

Metabolisme og ernæring:

Meget sjælden: Hypoglykæmi.

Nervesystemet og psykiske forstyrrelser:

Almindelig: Svimmelhed, hovedpine

Ikke almindelig: Humørsvingninger, paræstesi, vertigo, smagsforstyrrelser, søvnforstyrrelser, hallucinationer.

Sjælden: Mental konfusion, forstyrrelser af lugtesansen

Ikke kendt: Depressionssymptomer, synkope.

Hjerte og vaskulære sygdomme:

Almindelig: Ortostatisk virkning (herunder hypotension)

Ikke almindelig: Myokardieinfarkt eller cerebrovaskulær hændelse, muligvis sekundær til svær hypotension hos høj-risikopatienter (se pkt. 4.4), palpitationer, takykardi, Raynauds fænomen.

Luftveje, thorax og mediastinum:

Almindelig: Hoste

Ikke almindelig: Rhinitis

Meget sjælden: Bronkospasme, sinusitis, allergisk alveolitis/eosinofil pneumoni

Mave-tarm-kanalen:

Almindelig: Diarré, opkast

Ikke almindelig: Kvalme, mavesmerter og fordøjelsesbesvær

Sjælden: Xerostomi (mundtørhed)

Meget sjælden: Pancreatitis, intestinal angioneurotisk ødem, hepatitis - enten hepatocellulær eller cholestatisk gulsot samt leversvigt (se pkt. 4.4)

Hud og subkutane væv:

Ikke almindelig: Udslæt, pruritus

Sjælden: Urticaria, alopecia, psoriasis, hypersensitivitet/angioneurotisk ødem: angioneurotisk ødem i ansigtet, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx (se pkt. 4.4)

Meget sjælden: Diaforese (svedtendens), pemphigus, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, kutan pseudolymphoma

Der er blevet rapporteret om et symptomkompleks, der kan omfatte en eller flere af følgende symptomer: feber, vaskulitis, myalgi, arthralgi/arthritis, positive antinukleære antistoffer (ANA), forhøjet erytrocyt sedimentationshastighed (ESR), eosinofilia og leukocytose, udslæt, fotosensitivitet eller andre dermatologiske manifestationer.

Nyrer og urinveje:

Almindelig: Renal dysfunktion

Sjælden: Uræmi, akut nyresvigt

Meget sjælden: Oliguri/anuri.

Det endokrine system:

Sjælden: Syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon (SIADH)

Det reproduktive system og mammae:

Ikke almindelig: Impotens

Sjælden: Gynækomasti

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Ikke almindelig: Træthed, asteni

Undersøgelser

Ikke almindelig: Stigning af urinstof i blodet, stigning i serum kreatinin, stigning i leverenzymer, hyperkaliæmi

Sjælden: Stigning i serum bilirubin, hyponatræmi

Sikkerhedsdata fra kliniske studier tyder på, at lisinopril generelt er veltolereret hos hypertensive pædiatriske patienter, og at sikkerhedsprofilen i denne aldersgruppe er sammenlignelig med den, der ses hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er kun begrænsede data vedrørende overdosering hos mennesker. Symptomer forbundet med overdosering med ACE-hæmmere kan omfatte hypotension, kredsløbsshock, elektrolytforstyrrelser, nyresvigt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, svimmelhed, angst og hoste.

Den anbefalede behandling ved overdosering er intravenøs infusion af fysiologisk saltvand. I tilfælde af hypotension bør patienten placeres i rygliggende stilling. Hvis det er muligt kan behandling med angiotensin II-infusion og/eller intravenøse katekolaminer også overvejes. Ved nylig indtagelse, bør det forsøges at eliminere Lisiliv (f.eks. ved opkastning, maveudskylning, administration af absorbanter og natriumsulfat). Lisinopril kan fjernes fra blodomløbet ved hæmodialyse (se pkt. 4.4). Pacemakerbehandling er indiceret i tilfælde af behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serum-elektrolytter og kreatinin-koncentrationer bør monitoreres hyppigt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensinkonverterende enzymhæmmere.

ATC-kode: C09AA03.

Virkningsmekanisme:

Lisinopril er en peptidyldipeptidase hæmmer. Den hæmmer det angiotensin konverterende enzym (ACE), der katalyserer omdannelsen af angiotensin I til det vasokonstriktoriske peptid, angiotensin II. Angiotensin II stimulerer endvidere aldosteronsekretionen i binyrebarken. Hæmningen af ACE resulterer i nedsat plasma angiotensin II-koncentration, hvilket medfører en nedsat vasokonstriktorisk aktivitet og en reduceret aldosteronsekretion. Sidstnævnte kan endvidere medføre en forhøjelse af serumkaliumkoncentrationen.

Farmakodynamisk virkning:

Mens virkningsmekanismen gennem hvilken lisinopril sænker blodtrykket, primært menes at være via en suppression af renin-angiotensin-aldosteronsystemet, er det vist, at lisinopril også har en antihypertensiv effekt hos patienter med lav-renin hypertension. ACE er identisk med kininase II, et enzym, der nedbryder bradykinin. Bradykinin er et stærkt vasodilatorisk peptid, og hvorvidt det forhøjede bradykininniveau spiller en rolle for lisinoprils terapeutiske virkning er endnu ikke klarlagt.

Klinisk virkning og sikkerhed:

Lisinoprils effekt på mortalitet og morbiditet ved hjerteinsufficiens er undersøgt ved at sammenligne en høj dosis (32,5 mg eller 35 mg en gang daglig) med en lav dosis (2,5 mg eller 5 mg en gang daglig). I et studie med 3164 patienter med en median opfølgningsperiode på 46 måneder for overlevende patienter, producerede en høj dosis lisinopril en 12 % risikoreduktion i det kombinerede endepunkt for alle typer mortalitet og alle typer hospitalsindlæggelser (p = 0,002) og en 8 % risikoreduktion i alle typer mortalitet og kardiovaskulær indlæggelse (p = 0,036) sammenlignet med en lav dosis. Der sås en risikoreduktion for alle typer mortalitet (8 %: p=0,128) og kardiovaskulær mortalitet (10 %: p=0,073). Post-hoc-analyser viste, at antallet af hospitalsindlæggelser for hjerteinsufficiens blev reduceret med 24 % (p=0,002) hos patienter i behandling med en høj dosis lisinopril sammenlignet med lav dosis. De symptomatiske fordele ved behandling med lisinopril med høj og lav dosis var sammenlignelige.

Studiets resultater viste, at de overordnede bivirkningsprofiler hos patienter i behandling med lisinopril med høj eller lav dosis var sammenlignelige i både art og antal. Forudsigelige hændelser som følge af ACE-hæmning, såsom hypotension eller ændret nyrefunktion, var håndterbare og medførte sjældent seponering af behandlingen. Hoste sås mindre hyppigt hos patienter i behandling med lisinopril med en høj dosis sammenlignet med lav dosis.

I GISSI-3 forsøget, der havde et 2x2 faktorielt design, blev lisinopril og glyceryltrinitrat sammenlignet alene eller i kombination i 6 uger versus en kontrolgruppe. Forsøget omfattede 19.394 patienter, der fik behandlingen inden for 24 timer efter et akut myokardieinfarkt. Lisinopril producerede en statistisk signifikant risikoreduktion af mortalitet med 11 % i forhold til kontrolgruppen (2p = 0,03). Risikoreduktionen med glyceryltrinitrat alene var ikke signifikant, men kombinationen af lisinopril og glyceryltrinitrat producerede en signifikant risikoreduktion af mortaliteten på 17 % i forhold til kontrolgruppen (2P = 0,02). Hos en undergruppe af ældre (alder > 70 år) og kvinder, der var prædefineret som patienter med en høj mortalitetsrisiko, sås en signifikant fordel ved det kombinerede endepunkt mortalitet og hjertefunktion. Det kombinerede endepunkt for alle patienter, herunder højrisikopatienter, efter 6 måneder viste også en signifikant fordel for de patienter, der i 6 uger blev behandlet med lisinopril eller lisinopril plus glyceryltrinitrat, hvilket indikerer, at lisinopril har en forebyggende virkning. Som det kan forventes med enhver vasodilatorbehandling, sås en øget hyppighed af hypotension og nedsat nyrefunktion i forbindelse med lisinoprilbehandlingen, men den medførte ikke en proportionel stigning i mortalitet.

I et dobbeltblindet, randomiseret, multicenter forsøg, hvor lisinopril blev sammenlignet med en calciumkanalblokker i 335 hypertensive forsøgspersoner med type 2 diabetes mellitus med begyndende nefropati karakteriseret ved mikroalbuminuri, reducerede 10-20 mg lisinopril administreret en gang dagligt i 12 måneder systolsk/diastolsk blodtryk med 13/10 mmHg og urinalbuminudskillelseshastigheden med 40 %. Sammenlignet med calciumkanalblokker, som gav en blodtrykssænkning i samme størrelsesorden, sås et signifikant større fald i urinalbuminudskillelseshastigheden for lisinopril, hvilket giver evidens for at lisinoprils ACE-hæmmende virkning reducerede mikroalbuminuri ved en direkte effekt på nyrevævet ud over dets blodtrykssænkende virkning.

Lisinoprilbehandling indvirker ikke på den glykæmiske kontrol, hvilket kan ses på den manglende effekt på niveauet af glykeret hæmoglobin (HbA1c).

Renin-angiotensinsystem (RAS)-virkende lægemidler

To store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) har undersøgt anvendelsen af kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorblokker.

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2 diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier har vist, at der ingen signifikant gavnlig effekt var på hverken nyre- og/eller kardiovaskulære resultater og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyreskade og/eller hypotension blev observeret. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorblokkere bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorblokker hos patienter med type 2 diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Studiet blev afsluttet tidligt på grund af en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi forekom numerisk hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Pædiatrisk population

I et klinisk studie med 115 børn og unge med hypertension i alderen 6-16 år, fik patienter, der vejede under 50 kg enten 0,625 mg, 2,5 mg eller 20 mg lisinopril en gang dagligt, og patienter, der vejede 50 kg eller derover fik enten 1,25 mg, 5 mg eller 40 mg lisinopril en gang dagligt. Efter 2 uger medførte lisinopril administreret en gang dagligt en blodtryksreduktion ved laveste måling på dosisafhængig vis med en konsistent antihypertensiv virkning påvist ved doser over 1,25 mg.

Denne virkning blev bekræftet under en seponeringsfase, hvor det diastoliske blodtryk steg med ca. 9 mmHg mere hos patienter, der var randomiseret til placebo end hos patienter, der var randomiseret til at fortsætte med at tage mellemstore og store doser af lisinopril. Den dosisafhængige antihypertensive effekt af lisinopril var konsistent på tværs af adskillige demografiske undergrupper: alder, Tanner stadie, køn og race.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Lisinopril er en oralt aktiv ACE-hæmmer, som ikke indeholder sulphydryl.

Absorption

Efter oral administration af lisinopril opnås den maksimale serumkoncentration inden for ca. 7 timer, men der er dog en tendens til lidt længere tid til den maksimale serumkoncentration hos patienter med akut myokardieinfarkt. Urinudskillelsesmålinger viser, at middel absorptionsfraktionen af lisinopril er cirka 25 %, med en variation imellem patienter på 6-60 % i det undersøgte dosisområde (5-80 mg). Den absolutte biotilgængelighed hos patienter med hjerteinsufficiens er omkring 16 % lavere. Lisinoprilabsorptionen påvirkes ikke af føde.

Fordeling

Lisinopril synes ikke at binde sig til andre serumproteiner end cirkulerende angiotensinkonverterende enzym (ACE). Studier med rotter tyder på, at lisinopril kun i ringe grad passerer blod-hjerne-barrieren.

Elimination

Lisinopril metaboliseres ikke og udskilles fuldstændigt og uforandret i urinen. Ved gentagen dosering har lisinopril en effektiv halveringstid på 12,6 timer. Lisinoprils clearance hos raske personer er på omkring 50 ml/min. Faldende serumkoncentrationer udviser en forlænget terminalfase, der ikke bidrager til lægemiddel akkumulering. Denne terminalfase repræsenterer sandsynligvis en mættet binding til ACE og er ikke proportional med dosis.

Nedsat leverfunktion

Ved nedsat leverfunktion i forbindelse med levercirrose sås en nedsat lisinopril absorption (omkring 30 % bestemt ud fra urinudskillelsen), men en øget eksponering (ca. 50 %) sammenlignet med raske personer på grund af nedsat clearance.

Nedsat nyrefunktion

Ved nedsat nyrefunktion nedsættes eliminationen af lisinopril, som foregår via udskillelse gennem nyrerne. Denne nedsættelse bliver dog kun klinisk vigtigt, når den glomerulære filtrationshastighed er under 30 ml/min. Ved mild til moderat nyresvigt (kreatinin clearance 30-80 ml/min) steg AUC med kun 13 %, hvorimod en stigning på 4,5 gange i den gennemsnitlige AUC-værdi blev observeret ved svær nyresvigt (kreatinin clearance 5-30 ml/min).

Lisinopril kan fjernes ved dialyse. I løbet af 4 timers hæmodialyse, faldt lisinoprils plasmakoncentration med 60 % i gennemsnit, med en dialyse clearance på mellem 40 til 55 ml/min.

Hjerteinsufficiens

Patienter med hjerteinsufficiens har en større lisinopril eksponering sammenlignet med raske personer (en stigning i AUC på 125 % i gennemsnit), men baseret på urinudskillelsen af lisinopril, nedsættes absorptionen med ca. 16 % i sammenligning med raske personer.

Pædiatrisk population

Lisinoprils farmakokinetiske profil er blevet undersøgt hos 29 pædiatriske, hypertensive patienter i alderen 6-16 år med en GFR på over 30 ml/min/1,73 m2. Efter doser på 0,1til 0,2 mg/kg, blev en maksimal plasmakoncentration af lisinopril ved steady state nået inden for 6 timer, og omfanget af absorptionen baseret på urinudskillelse var ca. 28 %. Disse værdier ligner de værdier, der tidligere er set hos voksne.

AUC og Cmax værdier hos børn i dette studie var konsistente med de værdier, blev blev set hos voksne.

Ældre

Ældre har højere blod-værdier og højere AUC-værdier (en stigning på omkring 60 %) sammenlignet med unge patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle studier vedrørende den generelle farmakologi, gentagen dosis toksicitet, genotoksicitet og det karcinogene potentiale. Det er vist, at angiotensinkonverterende enzym-hæmmere som klasse kan inducere bivirkninger under den sene fosterudvikling, resulterende i fosterdød og medfødte misdannelser, med særlig indvirkning på kraniet. Der er rapporteret om fostertoksicitet, interuterin vækstretardering samt åben patent ductus arteriosus. Det menes, at disse udviklingsabnormiteter delvist skyldes ACE-hæmmernes direkte indvirkning på fosterets renin-angiotensinsystem samt delvis på grund af iskæmi som følge af moderens hypotension og nedsat blodgennemstrømning mellem foster og placenta samt levering af ilt og næring til fosteret.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Majsstivelse

Stivelse, pregelatineret

Mannitol (E 421)

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Lisiliv 10 mg tabletter

Blistere af PVC/Al i en æske. Pakningsstørrelse 100 tabletter.

Lisiliv 20 mg tabletter

Blistere af PVC/Al i en æske. Pakningsstørrelse 100 tabletter.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ANTIBIOTICE SA

1 Valea Lupului Street

707410 Iasi

Rumænien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

10 mg: 64238

20 mg: 64239

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. oktober 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-