

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zestril-5, 5 mg, tabletten.

Zestril-10, 10 mg, tabletten.

Zestril-20, 20 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat lisinopril dihydraat overeenkomend met 5 mg lisinopril-anhydraat.

Elke tablet bevat lisinopril dihydraat overeenkomend met 10 mg lisinopril-anhydraat.

Elke tablet bevat lisinopril dihydraat overeenkomend met 20 mg lisinopril-anhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

5 mg tabletten: ronde, roze, niet omhulde, biconvexe tablet, met “♥ 5” aan één zijde en deelbaar aan de andere zijde. Diameter: 6 mm.

De tablet kan in gelijke doses verdeeld worden.

10 mg tabletten: ronde, roze, niet omhulde, biconvexe tablet, met “♥ 10” aan één zijde en glad aan de andere zijde. Diameter: 8 mm.

20 mg tabletten: ronde, roodbruine, niet omhulde, biconvexe tablet met “♥ 20” aan één zijde en glad aan de andere zijde. Diameter: 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van hypertensie.

Hartfalen

Behandeling van symptomatisch hartfalen.

Acuut myocardinfarct

Kortdurende behandeling (6 weken) van hemodynamisch stabiele patiënten binnen 24 uur na een acuut myocardinfarct.

Renale complicaties bij diabetes mellitus

Behandeling van nierziekte bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes mellitus en beginnende nefropathie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zestril dient eenmaal daags oraal te worden ingenomen. Zoals alle andere medicatie die eenmaal per dag moet worden ingenomen, moet ook Zestril elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De absorptie van Zestril tabletten wordt niet beïnvloed door voedsel.

De dosering dient individueel bepaald te worden in overeenstemming met het profiel van de patiënt en de respons van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Hypertensie

Zestril kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere klassen van antihypertensieve geneesmiddelen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Startdosering

Voor patiënten met hypertensie is de gebruikelijke aanbevolen startdosering 10 mg. Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem (in het bijzonder renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, hartdecompensatie of ernstige hypertensie) kunnen een excessieve bloeddrukdaling ervaren als gevolg van de initiële dosis. Een startdosering van 2,5-5 mg wordt voor deze patiënten aangeraden en de start van de behandeling dient onder medisch toezicht plaats te vinden. Een lagere startdosering is vereist bij nierfunctiestoornissen (zie tabel 1 hieronder).

Onderhoudsdosering

De gebruikelijke werkzame onderhoudsdosering is eenmaal daags 20 mg. In het algemeen kan, wanneer het gewenste therapeutische effect met een bepaalde dosering niet binnen 2 tot 4 weken kan worden bewerkstelligd, de dosering verder worden verhoogd. De gebruikte maximum dosering in langlopende vergelijkende klinische onderzoeken was 80 mg/dag.

Met diuretica behandelde patiënten

Na instelling van de behandeling met Zestril kan symptomatische hypotensie optreden. Dit is waarschijnlijker bij patiënten die reeds met diuretica worden behandeld. Voorzichtigheid is derhalve geboden, aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen hebben. Indien mogelijk dient de toediening van het diureticum twee tot drie dagen voor instelling van de behandeling met Zestril te worden onderbroken. Bij hypertensiepatiënten bij wie het diureticum niet kan worden gestaakt, dient de behandeling met Zestril met een dosis van 5 mg te worden opgestart. De nierfunctie en het plasma kalium dienen te worden gecontroleerd. De daaropvolgende dosering van Zestril dient in functie van de bloeddrukrespons te worden aangepast. Indien nodig kan de diuretische therapie worden hervat (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornissen

De dosering bij patiënten met nierfunctiestoornissen dient te worden gebaseerd op de creatinineklaring, zoals aangegeven in tabel 1 hieronder.

Tabel 1 Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornissen

Creatinineklaring (ml/min)	Aanvangsdosis (mg/dag)
Minder dan 10 ml/min (inclusief dialysepatiënten)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

* De dosering en/of de frequentie van toediening dienen aan de hand van de bloeddrukrespons te worden aangepast.

De dosering kan worden verhoogd totdat de bloeddruk onder controle is of tot een maximum van 40 mg per dag.

Gebruik bij pediatrie hypertensiepatiënten van 6-16 jaar

De aanbevolen initiële dosis is 2,5 mg eenmaal daags bij patiënten met een gewicht van 20 tot < 50 kg, en 5 mg eenmaal daags bij patiënten van \geq 50 kg. De dosering moet individueel aangepast worden tot een maximum van 20 mg per dag bij patiënten met een gewicht van 20 tot < 50 kg, en 40 mg bij patiënten van \geq 50 kg. Dossissen boven 0,61 mg/kg (of boven 40 mg) werden niet bestudeerd bij pediatrie patiënten (zie rubriek 5.1).

Bij kinderen met een verminderde nierfunctie moet een lagere startdosis overwogen worden of een verhoogd dosisinterval.

Hartfalen

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen dient Zestril te worden gebruikt als aanvullende therapie bij diuretica en, waar aangewezen, digitalis of bètablokkers. Een behandeling met Zestril kan worden begonnen met een startdosering van eenmaal daags 2,5 mg; deze dient onder medisch toezicht te worden toegediend om het initiële effect op de bloeddruk te bepalen. De dosering van Zestril dient te worden verhoogd:

- met stappen van niet meer dan 10 mg
- met intervallen van niet minder dan 2 weken
- tot de hoogste dosering die door de patiënt wordt getolereerd met een maximum van eenmaal daags 35 mg.

De doseringsaanpassing dient te worden gebaseerd op de klinische respons van de individuele patiënt. Patiënten die een hoog risico van symptomatische hypotensie hebben, zoals patiënten met zoutdepletie al dan niet met hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die een krachtige diuretische therapie ondergaan, dienen hiervoor zo mogelijk te worden gecorrigeerd alvorens de behandeling met Zestril wordt opgestart. De nierfunctie en het plasma kalium dienen te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Dosering bij acuut myocardinfarct

Indien aangewezen, dienen patiënten met de standaard aangegeven behandelingen zoals antitrombose middelen, aspirine en bètablokkers te worden behandeld. Intraveneus of transdermaal glyceryltrinitraat kan samen met Zestril worden gebruikt.

Startdosering (eerste 3 dagen na infarct)

De behandeling met Zestril mag binnen 24 uur na het ontstaan van de klachten worden gestart. Wanneer de systolische bloeddruk lager is dan 100 mm Hg mag de behandeling niet worden gestart. De eerste dosis Zestril is 5 mg oraal toegediend, gevolgd door 5 mg na 24 uur, 10 mg na 48 uur en dan eenmaal daags 10 mg. Aan patiënten met een lage systolische bloeddruk (120 mm Hg of minder) dient een lage dosering van 2,5 mg oraal te worden gegeven wanneer de behandeling wordt gestart of gedurende de eerste 3 dagen na het infarct (zie rubriek 4.4).

In gevallen van een verslechterde nierfunctie (creatinineklaring < 80 ml/min), dient de initiële dosering van Zestril te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

Onderhoudsdosering

De onderhoudsdosering is eenmaal daags 10 mg. Indien hypotensie optreedt (systolische bloeddruk minder dan of gelijk aan 100 mm Hg) kan een dagelijkse onderhoudsdosering van 5 mg worden gegeven met tijdelijke verlagingen tot 2,5 mg als dat nodig is. Indien aanhoudende hypotensie optreedt (systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg gedurende meer dan 1 uur) dient Zestril te worden gestaakt.

De behandeling dient 6 weken te worden voortgezet en daarna dient de patiënt opnieuw te worden geëvalueerd. Patiënten die symptomen van hartfalen ontwikkelen dienen door te gaan met Zestril (zie rubriek 4.2).

Renale complicaties bij diabetes mellitus

Bij hypertensieve patiënten met diabetes mellitus type 2 en beginnende nefropathie is de dosis eenmaal daags 10 mg Zestril. Indien nodig kan deze dosis worden verhoogd tot eenmaal daags 20 mg om een diastolische bloeddruk (zittend gemeten) lager dan 90 mm Hg te bereiken.

In gevallen van een verslechterde nierfunctie (creatinineklaring < 80 ml/min), dient de initiële dosering Zestril te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring qua doeltreffendheid en veiligheid bij kinderen van meer dan 6 jaar met hypertensie, maar er is geen ervaring in de andere indicaties (zie rubriek 5.1). Zestril wordt niet aanbevolen bij kinderen in andere indicaties dan hypertensie.

Zestril wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar, of bij kinderen met ernstige nierfunctiestoornissen (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 5.2).

Ouderen

In klinische studies werd geen leeftijdgerelateerde verandering van de doeltreffendheid of het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel aangetoond. Wanneer het ouder worden gepaard gaat met een achteruitgang van de nierfunctie, dienen evenwel de in tabel 1 gegeven richtlijnen in acht genomen te worden om de aanvangsdosis van Zestril vast te stellen. Daarna dient de dosering in functie van de bloeddrukrespons te worden aangepast.

Gebruik bij patiënten met een niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van Zestril bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan. Behandeling met Zestril wordt daarom niet geadviseerd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor Zestril, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere angiotensine convertende enzyme (ACE) remmer
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij een eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Gelijktijdig gebruik van Zestril met sacubitril/valsartan. De behandeling met Zestril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart. (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van Zestril met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie is bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie zelden waargenomen. Bij hypertensiepatiënten die Zestril krijgen, doet hypotensie zich waarschijnlijk eerder voor als de patiënt een volumedepletie heeft, bijvoorbeeld door een diuretische behandeling, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken of als er sprake is van ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8). Bij patiënten met hartfalen, al dan niet met nierinsufficiëntie, is symptomatische hypotensie waargenomen. De kans hierop is groter bij patiënten met ernstigere vormen van hartfalen zoals blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of een verslechterde nierfunctie. Patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie dienen bij de start van de behandeling en bij een doseringsaanpassing nauwlettend te worden gecontroleerd. Soortgelijke overwegingen gelden voor patiënten met een ischemische hartziekte of een cerebrovasculaire aandoening bij wie een excessieve bloeddrukdaling zou kunnen leiden tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt op zijn rug te worden neergelegd en, indien nodig, dient een intraveneus infuus met fysiologisch zout te worden gegeven. Een voorbijgaande bloeddrukdaling is geen contra-indicatie voor verdere doses; deze kunnen meestal zonder problemen worden gegeven zodra de bloeddruk is gestegen na volumevergroting.

Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een verdere verlaging van de systemische bloeddruk met Zestril voorkomen. Dit effect is te verwachten en vormt gewoonlijk geen reden om de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering of staken van Zestril noodzakelijk zijn.

Hypotensie bij acuut myocardinfarct

Behandeling met Zestril mag niet worden gestart bij patiënten met een acuut myocardinfarct die het risico lopen van verdere ernstige hemodynamische verslechtering na behandeling met een

vasodilatator. Dit zijn patiënten met een systolische bloeddruk van 100 mm Hg of lager of diegenen met een cardiogene shock. Gedurende de eerste drie dagen na het infarct dient de dosering te worden verlaagd als de systolische bloeddruk 120 mm Hg of lager is. Onderhoudsdoseringen dienen te worden verlaagd naar 5 mg of tijdelijk naar 2,5 mg, als de systolische bloeddruk 100 mm Hg of lager is. Als de hypotensie aanhoudt (systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg gedurende meer dan 1 uur) dan dient Zestril te worden gestaakt.

Aorta- en mitralis hartklep stenose/hypertrofische cardiomyopathie

Evenals andere ACE-remmers dient Zestril met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met mitralis hartklep stenose en obstructie van de uitstroom van de linker boezem zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierfunctiestoornissen

In gevallen van een verslechtering van de nierfunctie (creatinineklaring < 80 ml/min), dient de initiële dosering Zestril te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1 in rubriek 4.2) en dan aan de respons van de patiënt op de behandeling. Regelmatige controle van kalium en creatinine is bij deze patiënten onderdeel van de normale medische praktijk.

Bij patiënten met hartfalen kan hypotensie na de start van de behandeling met ACE-remmers leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie. Acueel nierfalen, gewoonlijk reversibel, is in deze situatie gemeld.

Bij sommige patiënten met een bilaterale renale arterie stenose of een stenose van de arterie naar een enkele nier die behandeld zijn met ACE-remmers, is een toename van het ureum in het bloed en het serumcreatinine, normaliter reversibel na stoppen van de therapie, waargenomen. Dit is vooral mogelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien ook renovasculaire hypertensie optreedt, is er een verhoogd risico van ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient de behandeling te worden gestart onder nauwlettende medische controle met lage doseringen en nauwgezette dosistitratie. Aangezien behandeling met diuretica een bijdragende factor kan zijn aan bovenvermelde, moeten deze worden gestopt en dient de nierfunctie te worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de Zestril behandeling.

Sommige hypertensieve patiënten die geen duidelijke preëxistente renale vasculaire ziekte hadden, hebben een toename van ureum in het bloed en het serumcreatinine ontwikkeld, gewoonlijk licht en van voorbijgaande aard, met name wanneer Zestril gelijktijdig met een diureticum werd gegeven. Het is meer waarschijnlijk dat dit bij patiënten met (een) preëxistente verminderde nierfunctie gebeurt. Vermindering van de dosering en/of onderbreking van het diureticum en/of Zestril kan nodig zijn.

Bij een acuut myocardiinfarct bij patiënten met aanwijzingen van nierfunctiestoornis, gedefinieerd als serum creatinine concentratie hoger dan 177 micromol/l en/of proteïnurie hoger dan 500 mg/24uur, mag de behandeling met Zestril niet worden gestart. Als zich tijdens de behandeling met Zestril een verslechtering van de nierfunctie ontwikkelt (serumcreatinine concentratie hoger dan 265 micromol/l of een verdubbeling van de waarde van vóór de behandeling) dan dient de arts te overwegen de behandeling met Zestril te staken.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Bij patiënten behandeld met ACE-remmers zoals Zestril, zijn angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx zelden gerapporteerd. Dit kan op elk moment gedurende de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient Zestril direct te worden gestaakt en dient er een passende behandeling en controle te worden ingesteld om een complete verdwijning van de symptomen te verzekeren alvorens een patiënt te ontslaan. Zelfs in die gevallen waarbij alleen een zwelling van de tong is opgetreden, zonder ademhalingsproblemen, kunnen patiënten een langdurige observatie nodig hebben aangezien de mogelijkheid bestaat dat de behandeling met antihistaminica en corticosteroiden niet voldoende is.

Zeer zelden zijn sterfgevallen als gevolg van angio-oedeem waarbij oedeem van de larynx of tong optrad, gerapporteerd. Patiënten, waarbij de tong, glottis of larynx betrokken zijn, ervaren

waarschijnlijk een obstructie van de luchtwegen, met name diegenen die een luchtwegoperatie hebben ondergaan. In zulke gevallen dient direct een spoedtherapie gestart te worden. Dit kan zijn de toediening van adrenaline en/of het handhaven van een vrije luchtweg. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht te staan, totdat complete en blijvende verdwijning van de symptomen is opgetreden.

ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet gerelateerd is aan de behandeling met een ACE-remmer, kunnen een verhoogd risico van angio-oedeem hebben wanneer zij een ACE-remmer krijgen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis Zestril worden gestart. Behandeling met Zestril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart. (zie rubrieken 4.3 en 4.5)

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties bij hemodialyse patiënten

Bij patiënten die met 'high flux' membranen (bv. AN 69) werden gedialyseerd en gelijktijdig met een ACE-remmer werden behandeld, zijn anafylactoïde reacties gerapporteerd. Bij deze patiënten dient te worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva te gebruiken.

Anafylactoïde reacties gedurende laag-dichtheid lipoproteïnen (LDL) aferese

Zelden hebben patiënten, die ACE-remmers kregen gedurende low-density-lipoproteïnen (LDL) aferese met dextranulfaat, levensbedreigende anafylactoïde reacties ervaren. Deze reacties werden vermeden door voor elke aferese de behandeling met ACE-remmers tijdelijk te staken.

Desensibilisatie

Patiënten die met ACE-remmers behandeld werden gedurende desensibilisatiebehandeling (bijvoorbeeld Hymenoptera gif) hebben anafylactoïde reacties doorstaan. Bij dezelfde patiënten werden deze reacties vermeden wanneer ACE-remmers tijdelijk werden gestaakt, maar zij kwamen terug bij onopzettelijke, hernieuwde blootstelling.

Leverinsufficiëntie

Zeer zelden werden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en zich ontwikkelt tot een snel uitbreidende necrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die met Zestril worden behandeld en die geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelden, dienen de behandeling met Zestril te beëindigen en geschikte medische nazorg te krijgen.

Neutropenie/agranulocytose

Bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, zijn neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gerapporteerd. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicaties treedt zelden neutropenie op. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na staken van de ACE-remmer. Zestril dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een collageen vasculaire ziekte, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of procaïnamide of een combinatie van deze complicerende factoren, met name wanneer er sprake is van een bestaande verslechterde nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in sommige gevallen niet op een intensieve antibiotica behandeling reageerden. Als Zestril bij

deze patiënten wordt gebruikt, wordt geadviseerd periodiek het aantal witte bloedcellen te controleren en dienen de patiënten te worden geïnstrueerd elk teken van een infectie te melden.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten mogen niet gelijktijdig worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Ras

ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

Zoals andere ACE-remmers kan Zestril minder doeltreffend zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk door een hogere aanwezigheid van een lage-renine status in de negroïde hypertensieve bevolking.

Hoest

Als gevolg van het gebruik van ACE-remmers is hoest gerapporteerd. Kenmerkend is de hoest niet-productief, aanhoudend en verdwijnt na staken van de behandeling. Door een ACE-remmer veroorzaakte hoest, dient in overweging te worden genomen als onderdeel van de differentieële diagnose van hoest.

Operatie/narcose

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of gedurende anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken, kan Zestril de vorming van angiotensine II na een compensatoire reninesecretie blokkeren. Als hypotensie optreedt en deze aan dit mechanisme wordt toegeschreven, kan ze door volumevergroting worden gecorrigeerd.

Hyperkaliëmie

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, diabetes mellitus en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), andere geneesmiddelen geassocieerd met een toename van het serumkalium (bijv. heparine, trimethoprim of co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Diabetespatiënten

Bij diabetespatiënten die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline, dient een nauwkeurige glycemie controle te worden uitgevoerd gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek "4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Lithium

De combinatie van lithium en Zestril wordt in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Therapie met ACE-remmers mag niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie essentieel wordt geacht. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antihypertensiva

Wanneer Zestril wordt gecombineerd met andere antihypertensiva (bv. glyceryltrinitraat en andere nitraten of andere vasodilatoren) kunnen bijkomende bloeddrukdalingen optreden.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmers en remmers van het mammalian target of rapamycin (mTOR) (bv. temsirolimus, sirolimus, everolimus) of neutrale endopeptidase (NEP) remmers (bv. racecadotril), vildagliptine of een weefselplasminogeen-activator kan het risico op angio-oedeem verhogen (zie rubriek 4.4).

Diuretica

Het antihypertensie effect wordt gewoonlijk versterkt wanneer een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van een patiënt die Zestril krijgt.

Bij patiënten die reeds diuretica krijgen en met name degenen bij wie de diuretische behandeling onlangs werd ingesteld, kan een enkele keer een sterke bloeddrukdaling optreden na toevoeging van Zestril. De kans op het optreden van symptomatische hypotensie bij Zestril kan worden verkleind door het diureticum te staken alvorens een behandeling met Zestril te starten (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.2).

Kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutvervangers en andere geneesmiddelen die de serum kaliumwaarden kunnen verhogen

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Zestril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken, met name bij patiënten met een verslechterde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Zestril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van Zestril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegels.

Als Zestril met een kalium verliezend diureticum wordt gegeven, kan de door het diureticum veroorzaakte hypokaliëmie worden verbeterd.

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Lithium

Gedurende gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers zijn reversibele verhogingen van de serum lithiumconcentraties en toxiciteit gemeld. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico van lithiumtoxiciteit verhogen en de reeds verhoogde lithiumtoxiciteit met ACE-remmers versterken. Gebruik van Zestril met lithium wordt niet aanbevolen, maar indien de combinatie noodzakelijk is, dienen de serum lithiumwaarden zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag

Als ACE-remmers samen met niet-steroïdale ontstekingsremmers worden toegediend (nl. acetylsalicylzuur aan ontstekingsremmende dosering, COX-2-remmers en aselectieve NSAIDs) kan een verzwakking van de bloeddrukverlagende werking optreden. Concomitant gebruik van ACE-remmers en NSAIDs kan aanleiding geven tot een hoger risico van verminderde nierfunctie, waaronder eventueel acuut nierfalen en een stijging van de kaliëmie, vooral bij patiënten met een vooraf bestaande slechte nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. De combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. De patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en er moet overwogen worden de nierfunctie op te volgen na het instellen van de concomitante behandeling en periodiek daarna.

Goudzout

Nitritoïde reacties (symptomen van vasodilatatie inclusief blozen, misselijkheid, duizeligheid en hypotensie, welke zeer ernstig kunnen zijn) als gevolg van goudzoutinjecties (bijvoorbeeld: natriumaurothiomalaat) zijn vaker gerapporteerd bij patiënten die behandeld worden met een ACE-remmer.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica en ACE-remmers kan resulteren in een verdere verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verlagen.

Antidiabetica

Epidemiologische studies suggereerden dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulinen, orale hypoglycemische middelen) een versterkt bloedsuikerverlagend effect kan veroorzaken met risico van hypoglycemie. Dit fenomeen leek waarschijnlijker in de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met verslechterde nierfunctie.

Acetylsalicylzuur, thrombolytica, bètablokkers, nitraten

Zestril kan gelijktijdig gebruikt worden met acetylsalicylzuur (in cardiologische doseringen), thrombolytica, bètablokkers en/of nitraten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie essentieel wordt geacht. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester humane foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling aan ACE-remmers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopisch onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder ACE-remmers heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Bij gebrek aan informatie over het gebruik van Zestril tijdens de borstvoeding, wordt Zestril niet aanbevolen. Andere behandelingen met een beter bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding verdienen de voorkeur, in het bijzonder voor een pasgeborene of te vroeg geboren baby.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met het occasioneel optreden van duizeligheid of moeheid.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd gedurende behandeling met Zestril en andere ACE-remmers, met de volgende frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

zelden: hemoglobineverlagingen, hematocrietverlagingen

zeer zelden: depressie van het beenmerg, anemie, thrombocytopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten

Immuunsysteemaandoeningen

niet bekend: anafylactische/anafylactoïde reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

zeer zelden: hypoglycemie

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen

vaak: duizeligheid, hoofdpijn

soms: stemmingswisselingen, paresthesie, vertigo, smaakstoornissen, slaapstoornissen, hallucinaties

zelden: geestelijke verwardheid, reukproblemen

niet bekend: symptomen van depressie, syncope

Hart- en bloedvataandoeningen

vaak: orthostatische effecten (inclusief hypotensie)
 soms: myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk het gevolg van buitensporige hypotensie in patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4), palpitaties, tachycardie, Raynaud-fenomeen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

vaak: hoest
 soms: rhinitis
 zeer zelden: bronchospasme, sinusitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

Maagdarmstelselaandoeningen

vaak: diarree, braken
 soms: misselijkheid, buikpijn en indigestie
 zelden: droge mond
 zeer zelden: pancreatitis, intestinaal angio-oedeem, hepatitis - zowel hepatocellulair als cholestatisch, geelzucht en leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen

soms: rash, pruritus
 zelden: urticaria, alopecie, psoriasis, overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)
 zeer zelden: zweten, pemphigus, toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme, cutaneus pseudolymfoma

Een symptoomcomplex is gemeld, dat uit een of meer van de volgende bijwerkingen kan bestaan: koorts, vasculitis, myalgie, artralgie/artritis, een positieve antinucleaire antilichamen (ANA) test, verhoogde rode bloedcel sedimentatie snelheid (ESR), eosinofilie en leukocytose, rash, fotosensitiviteit of andere dermatologische reacties kunnen voorkomen.

Nier- en urinewegaandoeningen

vaak: nierfunctiestoornissen
 zelden: uremie, acuut nierfalen
 zeer zelden: oligurie/anurie

Endocriene aandoeningen

zelden: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

soms: impotentie
 zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

soms: moeheid, zwakte

Onderzoeken

soms: verhogingen van bloedureum, van serumcreatinine, van leverenzymen, hyperkaliëmie
 zelden: verhoging van serumbilirubine, hyponatriëmie

Veiligheidsgegevens uit klinische studies suggereren dat lisinopril in het algemeen goed verdragen wordt door pediatrische hypertensiepatiënten en dat het veiligheidsprofiel in deze leeftijdsgroep vergelijkbaar is met wat bij volwassenen gezien wordt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over een overdosering bij mensen. De verschijnselen, die geassocieerd worden met een overdosering met ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, verstoring van de elektrolyten, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten zijn.

De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van een fysiologische zoutoplossing. Wanneer hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden geplaatst. Indien beschikbaar, kan een behandeling met angiotensine II infusie en/of intraveneuze catecholamines ook worden overwogen. Indien de inname recent is, neem dan maatregelen gericht op het elimineren van Zestril (zoals braken, maagspoeling, het toedienen van absorberende stoffen en natriumsulfaat). Zestril kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Een behandeling met een pacemaker is geïndiceerd bij therapieresistente bradycardie. De vitale functies, serum elektrolyten en creatinine concentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: angiotensine convertend enzyme (ACE) remmers, ATC code: C09A A03.

Werkingsmechanisme

Zestril is een peptidyl-dipeptidase remmer. Het remt het angiotensine convertend enzyme (ACE) dat de omzetting van angiotensine I in het vasoconstrictor peptide, angiotensine II, katalyseert. Angiotensine II stimuleert eveneens de aldosteron afscheiding door de bijnierschors. Remming van ACE resulteert in een vermindering van concentraties van angiotensine II, wat resulteert in een vermindering van de vaatvernauwing en een verminderde aldosteronsecretie. Deze laatst genoemde verlaging kan resulteren in een verhoging van de serum kaliumconcentratie.

Farmacodynamische effecten

Hoewel verondersteld wordt dat het mechanisme waardoor lisinopril de bloeddruk verlaagt de primaire suppressie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem is, is lisinopril antihypertensief zelfs bij patiënten met lage renine hypertensie. ACE is identiek aan kininase II, een enzym dat bradykinine degradeert. Of verhoogde spiegels van bradykinine, een potent vaatverwijdend peptide, een rol spelen bij de therapeutische effecten van lisinopril moet nog worden opgehelderd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het effect van Zestril op mortaliteit en morbiditeit bij hartfalen is onderzocht door een hoge dosis (32,5 mg of 35 mg eenmaal daags) met een lage dosis (2,5 mg of 5 mg eenmaal daags) te vergelijken. In een studie met 3.164 patiënten, met een mediane follow-up periode van 46 maanden bij overlevende patiënten, veroorzaakte een hoge dosis Zestril een risico verlaging van 12% in het

gecombineerde eindpunt van 'all-cause' mortaliteit en 'all-cause' hospitalisatie ($p = 0,002$) en een risico verlaging van 8% in 'all-cause' mortaliteit en cardiovasculaire hospitalisatie ($p = 0,036$) vergeleken met een lage dosering. Risico verlagingen voor 'all-cause' mortaliteit (8%; $p = 0,128$) en cardiovasculaire mortaliteit (10%; $p = 0,073$) werden waargenomen. In een post-hoc analyse was het aantal hospitalisaties voor hartfalen verlaagd met 24% ($p = 0,002$) bij patiënten die met hoge doses Zestril werden behandeld in vergelijking met een lage dosis. Symptomatische voordelen waren vergelijkbaar bij patiënten die met hoge en lage doses Zestril werden behandeld.

De resultaten van de studie lieten zien dat de totale bijwerkingenprofielen voor patiënten die met hoge of lage doseringen Zestril werden behandeld vergelijkbaar waren zowel wat betreft aard als aantal. Voorspelbare bijwerkingen gerelateerd aan ACE-remmers, zoals hypotensie of veranderde nierfunctie, waren te behandelen en leidden zelden tot het staken van de behandeling. Hoesten was minder frequent bij patiënten die met een hoge dosis Zestril behandeld werden in vergelijking met een lage dosis.

In het GISSI-3 onderzoek, dat een 2 x 2 factorieel ontwerp gebruikte om de effecten van Zestril en glyceryltrinitraat, gegeven als monotherapie of in combinatie gedurende 6 weken, te vergelijken met de controle bij 19.394 patiënten bij wie de behandeling binnen 24 uur na een acuut myocardinfarct werd toegediend, produceerde Zestril een statistisch significante risicoverlaging van mortaliteit van 11% in vergelijking met de controlegroep ($2p = 0,03$). De risicoverlaging met glyceryltrinitraat was niet significant, maar de combinatie van Zestril en glyceryltrinitraat produceerde een significante risicoverlaging van mortaliteit van 17% in vergelijking met de controlegroep ($2p = 0,02$). In de subgroepen van ouderen (leeftijd > 70 jaar) en vrouwen, vooraf gedefinieerd als patiënten met een hoog risico op mortaliteit, werd significant voordeel waargenomen voor een gecombineerd eindpunt van mortaliteit en hartfunctie. Het gecombineerde eindpunt voor alle patiënten, inclusief de hoge risico groepen, liet bij 6 maanden ook een significant voordeel zien voor diegenen die gedurende 6 weken behandeld waren met Zestril of Zestril en glyceryltrinitraat, waarmee een preventief effect van Zestril werd aangetoond. Zoals kan worden verwacht van elke vaatverwijdende behandeling, werden verhoogde incidenties van hypotensie en nierfunctiestoornissen geassocieerd met de Zestril behandeling, maar deze werden niet geassocieerd met een proportionele verhoging van mortaliteit.

In een dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter onderzoek bij 335 hypertensieve patiënten met type 2 diabetes mellitus met beginnende nefropathie gekenmerkt door micro-albuminurie dat Zestril vergeleek met een calciumkanaal-blokker, verlaagde Zestril 10 mg tot 20 mg eenmaal daags gedurende 12 maanden de systolische/diastolische bloeddruk met 13/10 mmHg en de urine albumine uitscheiding met 40%. Wanneer vergeleken met de calciumkanaal-blokker, welke een gelijke verlaging van bloeddruk veroorzaakte, vertoonden diegenen die met Zestril behandeld waren een significant grotere verlaging in de uitscheiding van urine albumine. Hiermee is het bewijs geleverd dat de ACE remmende werking van Zestril micro-albuminurie verlaagde door een direct mechanisme op de nierweefsels naast het bloeddrukverlagend effect.

De behandeling met lisinopril heeft geen effect op de glycemische controle zoals aangetoond door een tekort aan significant effect op de waarden van glycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}).

Middelen die werken op het renine-angiotensine systeem (RAS) In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging

en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten mogen daarom niet gelijktijdig worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Pediatrische patiënten

In een klinische studie bij 115 pediatrische hypertensiepatiënten van 6-16 jaar, kregen patiënten die minder dan 50 kg wogen hetzij 0,625 mg, hetzij 2,5 mg of 20 mg Zestril eenmaal daags, en patiënten van 50 kg of meer hetzij 1,25 mg, hetzij 5 mg of 40 mg Zestril eenmaal daags. Na een periode van 2 weken verminderde Zestril eenmaal daags de bloeddruk op een dosisafhankelijke manier met een consistente antihypertensieve doeltreffendheid, aangetoond bij dosissen van meer dan 1,25 mg.

Dit effect werd bevestigd in een fase van stopzetting van de behandeling, waarbij de diastolische druk ongeveer 9 mm Hg meer toenam bij patiënten gerandomiseerd naar placebo dan bij patiënten die gerandomiseerd werden naar de gemiddelde en hoge dosissen Zestril. Het dosisafhankelijk antihypertensief effect van Zestril was consistent in de verschillende demografische subgroepen: leeftijd, Tanner fase, geslacht en ras.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lisinopril is een orale actieve non-sulphydryl-bevattende ACE-remmer.

Absorptie

Na orale toediening van lisinopril kwamen binnen ongeveer zeven uur piekserumconcentraties voor, hoewel er een trend was naar een kleine verlenging in de tijd die nodig was voor het bereiken van piekserumconcentraties bij patiënten met acuut myocardinfarct. Op basis van de hoeveelheden die in de urine worden teruggevonden, is de gemiddelde graad van absorptie van lisinopril ongeveer 25% met een interpatiënt variabiliteit van 6-60% over de bestudeerde doseringsrange (5-80 mg). De absolute biologische beschikbaarheid is bij patiënten met hartfalen ongeveer 16% verlaagd. De absorptie van lisinopril wordt niet door voedsel beïnvloed.

Distributie

Lisinopril lijkt niet te worden gebonden aan serumeiwitten andere dan circulerende ACE. Studies in ratten geven aan dat lisinopril de bloed-hersen barrière in geringe mate passeert.

Eliminatie

Lisinopril wordt niet gemetaboliseerd en wordt geheel onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij meervoudige dosering heeft lisinopril een effectieve accumulatiehalfwaardetijd van 12,6 uur. De klaring van lisinopril in gezonde vrijwilligers is ongeveer 50 ml/min. Afnemende serumconcentraties vertonen een verlengde terminale fase, die niet tot de accumulatie van het geneesmiddel bijdraagt. Deze terminale fase vertegenwoordigt waarschijnlijk de verzadigbare binding met ACE en is niet evenredig met de dosering.

Leverinsufficiëntie

Een verslechtering van de leverfunctie bij cirrotische patiënten resulteerde in een vermindering van de absorptie van lisinopril (ongeveer 30% na bepaling in urine), maar in een toename in blootstelling (ongeveer 50%) vergeleken met gezonde vrijwilligers als gevolg van een verlaagde klaring.

Nierinsufficiëntie

Een verslechtering van de nierfunctie vermindert de eliminatie van lisinopril, dat wordt uitgescheiden via de nieren, maar deze vermindering is alleen klinisch belangrijk wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 30 ml/min is. Bij milde tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 30-80 ml/min) was de gemiddelde AUC slechts met 13% toegenomen, terwijl een 4,5-voudige toename in de gemiddelde AUC werd waargenomen bij ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 5-30 ml/min).

Lisinopril kan door middel van dialyse worden verwijderd. Gedurende een hemodialyse van 4 uur werden de plasmaconcentraties van lisinopril verlaagd met gemiddeld 60%, met een dialyse klaring tussen 40 en 55 ml/min.

Hartfalen

Patiënten met hartfalen ondervinden een grotere blootstelling aan lisinopril in vergelijking met gezonde vrijwilligers (een verhoging van de AUC van gemiddeld 125%), maar gebaseerd op de waarden van lisinopril in de urine is er een gereduceerde absorptie van ongeveer 16% in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Pediatrische patiënten

Het farmacokinetisch profiel van lisinopril werd bestudeerd bij 29 pediatrische patiënten met hypertensie, tussen 6 en 16 jaar, met een GFR boven 30 ml/min/1,73 m². Na dosissen van 0,1 tot 0,2 mg/kg kwamen steady state piekplasmaconcentraties van lisinopril voor binnen 6 uren, en op basis van de hoeveelheden die in de urine werden teruggevonden, was de graad van absorptie ongeveer 28%. Deze waarden zijn vergelijkbaar met deze die vroeger bij volwassenen bereikt werden.

In deze studie waren de AUC en C_{max} waarden bij kinderen consistent met deze waargenomen bij volwassenen.

Ouderen

Oudere patiënten hebben hogere bloedspiegels en hogere waarden voor de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdscurve (verhoging is ongeveer 60%) in vergelijking met jongere patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische veiligheidsgegevens gebaseerd op conventionele studies naar algemene farmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit potentie wijzen niet op een speciaal risico voor mensen. Van ACE-remmers, als een klasse op zich, is aangetoond dat ze effect hebben op de late foetale ontwikkeling, resulterend in foetale dood en congenitale effecten, vooral in relatie met de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiachterstand en patent ductus arteriosus zijn eveneens gemeld. Deze ontwikkelingsanomalieën zijn waarschijnlijk gedeeltelijk het gevolg van een directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensine systeem en gedeeltelijk het gevolg van ischemie als gevolg van moederlijke hypotensie en verlagingen in foetale-placentaire bloedsomloop en zuurstof/voeding afgifte aan de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Rood ijzeroxide (E172)
Maïszetmeel

Gepregelatineerd zetmeel
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 mg tabletten: PVC-PVDC/Aluminium of PVC/Aluminium blisterverpakkingen van 14, 20, 28, 28x1, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 400 en 500 tabletten
PVC-PVDC/Aluminium of PVC/Aluminium kalender blisterverpakkingen van 14, 28, 42, 56, 84 en 98 tabletten
HDPE flessen van 20, 30, 50, 100 en 400 tabletten

10 mg tabletten: PVC-PVDC/Aluminium of PVC/Aluminium blisterverpakkingen van 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 en 400 tabletten
PVC-PVDC/Aluminium of PVC/Aluminium kalender blisterverpakkingen van 14, 28, 56, 84 en 98 tabletten
HDPE flessen van 20, 30, 50, 100 en 400 tabletten

20 mg tabletten: PVC-PVDC/Aluminium of PVC/Aluminium blisterverpakkingen van 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 56x1, 60, 84, 98, 100, 400 en 500 tabletten
PVC-PVDC/Aluminium of PVC/Aluminium kalender blisterverpakkingen van 14, 28, 42, 56, 84 en 98 tabletten
HDPE flessen van 20, 30, 50, 100 en 400 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Denemarken

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ZESTRIL-5, 5 mg, tabletten (PVC/Aluminium):	BE141556
ZESTRIL-10, 10 mg, tabletten (PVC/Aluminium):	BE237413
ZESTRIL-20, 20 mg, tabletten (PVC/Aluminium):	BE141671
ZESTRIL-5, 5 mg, tabletten (PVC-PVDC/Aluminium):	BE396611

SKP ZESTRIL

ZESTRIL-10, 10 mg, tabletten (PVC-PVDC/Aluminium):	BE396645
ZESTRIL-20, 20 mg, tabletten (PVC-PVDC/Aluminium):	BE396672
ZESTRIL-5, 5 mg, tabletten (Fles HDPE):	BE396636
ZESTRIL-10, 10 mg, tabletten (Fles HDPE):	BE396663
ZESTRIL-20, 20 mg, tabletten (Fles HDPE):	BE396697

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

05/05/1988 – 25/07/2011 (5 mg en 20 mg)

17/06/2002 – 25/07/2011 (10 mg)

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2022