

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisinopril EG 5 mg tabletten
Lisinopril EG 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 5,44 mg (21,78 mg) lisinoprildihydraat, equivalent aan 5 mg (20 mg) watervrij lisinopril.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

De tabletten van 5 mg zijn wit, rond, biconvex met aan één kant de inscriptie '5' en aan beide kanten een breukstreep.

De tabletten van 20 mg zijn wit, rond, biconvex met aan één kant de inscriptie '20' en aan beide kanten een horizontale en een verticale breukstreep.

De tabletten van 5 mg kunnen verdeeld worden in gelijke doses.

De tabletten van 20 mg kunnen verdeeld worden in vier gelijke delen.

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

Dosering

Lisinopril EG dient eenmaal daags oraal te worden ingenomen in één enkele dosis. Zoals alle andere geneesmiddelen die eenmaal daags worden ingenomen, dient Lisinopril EG elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. De absorptie van Lisinopril EG 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).

Plaats de Lisinopril EG-tablet op een hard oppervlak met de ingesneden lijn in het midden omhoog. Oefen met uw duim druk uit op de bovenkant en de tablet breekt in twee gelijke delen. Deze informatie is enkel geldig voor de 5mg-sterkte. De hogere 20mg-sterkte heeft een breukstreep om de tablet in 4 gelijke delen te verdelen.

Hypertensie

Lisinopril EG 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, decompensatie cordis of ernstige hypertensie) kunnen een excessieve bloeddruk daling 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 middels een zekere 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 per dag.

Gebruik bij hypertensieve kinderen van 6 tot 16 jaar

De aanbevolen startdosis is 2,5 mg eenmaal per dag bij patiënten van 20 tot <50 kg, en 5 mg eenmaal per dag bij patiënten ≥ 50 kg. De dosering dient individueel aangepast te worden tot maximum 20 mg per dag bij patiënten die 20 tot <50 kg wegen, en tot maximum 40 mg bij patiënten ≥ 50 kg. Doses van meer dan 0,61 mg/kg (of van meer dan 40 mg) werden niet onderzocht bij kinderen (zie rubriek 5.1).

Bij kinderen met een verminderde nierfunctie, dient een lagere startdosis of een toename van het doseringsinterval te worden overwogen.

Met diuretica behandelde patiënten

Na instelling van de behandeling met Lisinopril EG 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 Lisinopril EG te worden onderbroken. Bij hypertensiepatiënten bij wie het diureticum niet kan worden gestaakt, dient de behandeling met Lisinopril EG met een dosis van 5 mg aan te vangen. De nierfunctie en het plasmakalium dienen te worden gecontroleerd. De daaropvolgende dosering van Lisinopril EG dient afhankelijk 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.

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

* Dosering en/of frequentie van toediening zouden aan de hand van de bloeddrukrespons moeten worden aangepast.

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

Hartfalen

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen dient Lisinopril EG te worden gebruikt als aanvullende therapie bij diuretica en, waar aangewezen, digitalis of bèta-blokkers. Een behandeling met Lisinopril EG kan worden begonnen met een startdosering van éénmaal daags 2,5 mg, deze dient onder medisch toezicht te worden toegediend om het initiële effect op de bloeddruk te bepalen.

De dosering van Lisinopril EG dient te worden verhoogd:

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

Dosisaanpassing dient te worden gebaseerd op de klinische reactie 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 op Lisinopril EG wordt overgegaan. De nierfunctie en het plasmakalium dienen te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Acuut myocardinfarct

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

Startdosering (eerste 3 dagen na infarct)

De behandeling met Lisinopril EG dient binnen 24 uur na het ontstaan van de klachten te worden gestart. Wanneer de systolische bloeddruk lager is dan 100 mm Hg dient de behandeling niet te worden gestart. De eerste dosis Lisinopril EG is 5 mg oraal, gevolgd door 5 mg na 24 uur, 10 mg na 48 uur en dan eenmaal daags 10 mg. Patiënten met een lage systolische bloeddruk (120 mm Hg of minder) dienen een lagere dosering, d.w.z. 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 Lisinopril EG 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 Lisinopril EG 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 Lisinopril EG (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 Lisinopril EG. 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 Lisinopril EG te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

Pediatrische patiënten

Er bestaat beperkte ervaring met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid bij hypertensieve kinderen ouder dan 6 jaar, maar geen ervaring met betrekking tot andere indicaties (zie rubriek 5.1). Lisinopril wordt niet aanbevolen bij kinderen voor andere indicaties dan hypertensie. Lisinopril wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar, of bij kinderen met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73m²) (zie rubriek 5.2).

Ouderen

In klinische studies is geen leeftijdgerelateerde verandering van de effectiviteit of het veiligheidsprofiel van het middel gevonden. Wanneer het ouder worden gepaard gaat met een achteruitgang van de nierfunctie, dienen de in tabel 1 gegeven richtlijnen in acht genomen te worden om de aanvangsdosis van Lisinopril EG vast te kunnen stellen. Daarna dient de dosering overeenkomstig de bloeddrukrespons te worden aangepast.

Toepassing bij patiënten met een niertransplantatie

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lisinopril of voor één 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.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Lisinopril EG 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).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met lisinopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie is zelden bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie waargenomen. Bij hypertensiepatiënten die lisinopril 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 een ernstigere vorm 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 dosisaanpassing nauwlettend te worden gecontroleerd. Soortgelijke overwegingen gelden voor patiënten met een ischemische hartziekte of een cerebrovasculaire aandoening bij wie een excessieve bloeddrukdaling kan 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 lisinopril worden 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 lisinopril noodzakelijk zijn.

Hypotensie bij acuut myocardinfarct

Behandeling met lisinopril dient niet te 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 hypotensie aanhoudt (systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg gedurende meer dan 1 uur) dan dient lisinopril te worden gestaakt.

Aorta- en mitralis hartklep stenose/hypertrofische cardiomyopathie

Evenals met andere ACE-remmers dient lisinopril met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met mitralishartklepstenose en obstructie van de uitstroom van de linkerboezem zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierfunctiestoornissen

In gevallen van een verslechtering van de nierfunctie (creatinineklaring <80 ml/min), dient de initiële dosering lisinopril te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1 in rubriek 4.2) en dan aan de reactie 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. Acuut nierfalen, gewoonlijk reversibel, is in deze situatie gemeld.

Bij sommige patiënten met een bilaterale renale arteriestenose 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 de 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 tot het bovenvermelde, moeten deze worden gestopt en de nierfunctie worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de lisinopril behandeling.

Sommige hypertensieve patiënten die géén duidelijke preëxistente renale vasculaire ziekte hadden, ontwikkelden een toename van ureum in het bloed en serumcreatinine, gewoonlijk miniem en van voorbijgaande aard, met name wanneer lisinopril gelijktijdig met een diureticum werd gegeven. Het is meer waarschijnlijk dat dit gebeurt bij patiënten met een preëxistente renale verslechtering. Een vermindering van de dosering en/of onderbreking van het diureticum en/of lisinopril kan nodig zijn.

Bij een acuut myocardinfarct dient bij patiënten met aanwijzingen van verslechterde nierfunctie, gedefinieerd als serumcreatinineconcentratie hoger dan 177 micromol/l en/of proteïnurie hoger dan 500 mg/24 uur, de behandeling met lisinopril niet te worden gestart. Als zich tijdens de behandeling met lisinopril een verslechtering van de nier ontwikkelt (serumcreatinineconcentratie hoger dan 265 micromol/l of een verdubbeling van de waarde van vóór de behandeling) dan dient de arts te overwegen de behandeling met lisinopril te staken.

Overgevoeligheid/Angio-oedeem

Bij patiënten behandeld met ACE-remmers zoals lisinopril zijn angio-oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd zelden gerapporteerd. Dit kan op elk moment gedurende de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient lisinopril 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 behandeling met antihistamines en corticosteroiden mogelijk niet voldoende is.

Zeer zelden zijn doden gerapporteerd als gevolg van angio-oedeem, dat in verband met angio-oedeem van de larynx of tong werd gebracht. Patiënten bij wie 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 aanhoudende verdwijning van de symptomen optreedt.

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 lisinopril worden gestart. Behandeling met lisinopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 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.

Anafylactische reacties bij hemodialysepatiënten

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

Anafylactische reacties gedurende laag-dichtheid lipoproteïnen (LDL) aferese

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

Desensibilisatie

Patiënten die met ACE-remmers behandeld werden gedurende een desensibilisatiebehandeling (bijvoorbeeld Hymenoptera gif) doorstonden anafylactische reacties. Bij dezelfde patiënten werden deze reacties vermeden wanneer de ACE-remmers tijdelijk werden gestaakt, maar zij kwamen terug bij onopzettelijke, hernieuwde toediening van het geneesmiddel.

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 lisinopril worden behandeld en die geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, dienen de behandeling met lisinopril 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. Lisinopril 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 vooraf bestaande verslechterde nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties die in sommige gevallen niet op een intensieve antibioticabehandeling reageerde. Als lisinopril bij deze patiënten wordt gebruikt, wordt geadviseerd periodiek het aantal witte bloedcellen te controleren en dienen de patiënten te worden geïnformeerd elk teken van een infectie te melden.

Ras

ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Zoals andere ACE-remmers kan lisinopril minder effectief zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk door een hogere aanwezigheid van lage-renine status in de negroïde hypertensieve bevolking.

Hoest

Als gevolg van het gebruik van ACE-remmers is hoest gerapporteerd. Kenmerkend is dat de hoest niet-productief is, aanhoudt en verdwijnt na staken van de behandeling. Er dient rekening gehouden te worden met hoest veroorzaakt door een ACE-remmer, als onderdeel van de differentiële diagnose van hoest.

Operatie/narcose

Bij patiënten die een belangrijke operatie ondergaan of bij patiënten onder anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken, kan lisinopril de vorming van angiotensine II na een compensatoire renine-secretie blokkeren. Als hypotensie optreedt en deze aan dit mechanisme wordt toegeschreven, kan ze door volumevergroting worden gecorrigeerd.

Serumkalium

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, en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, 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 werden met orale antidiabetica of insuline, dient een nauwkeurige glykemiecontrole te worden uitgevoerd gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Lithium

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

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet gestart worden met een behandeling met ACE-inhibitoren. Patiënten die zwanger willen worden, dienen over te schakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap werd aangetoond, tenzij een onafgebroken behandeling met ACE-inhibitoren als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-inhibitoren onmiddellijk te worden gestopt, en, indien aangewezen, met een alternatieve behandeling te worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.6).

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 dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Diuretica

Het antihypertensieve effect wordt gewoonlijk versterkt wanneer een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van een patiënt die lisinopril krijgt. Bij patiënten die reeds diuretica krijgen en met name diegenen bij wie de diuretische behandeling onlangs werd ingesteld, kan een enkele keer een sterke bloeddrukdaling optreden na toevoeging van lisinopril. De kans op het optreden van symptomatische hypotensie met lisinopril kan worden verkleind door het diureticum te staken alvorens een behandeling met lisinopril te starten (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.2).

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 rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met lisinopril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van lisinopril 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 lisinopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

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 serumlithiumconcentraties en toxiciteit gemeld. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico van lithiumtoxiciteit verhogen en de reeds verhoogde lithiumtoxiciteit met ACE-remmers versterken. Het gebruik van lisinopril met lithium wordt niet aanbevolen, maar indien de combinatie noodzakelijk is, dienen de serumlithiumwaarden zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag
Chronische toediening van NSAID's kan het antihypertensieve effect van een ACE-remmer verlagen. NSAID's en ACE-remmers oefenen een additioneel effect uit op de verhoging van serumkalium en kunnen leiden tot een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. Zelden zal acuut nierfalen optreden, vooral bij patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie zoals bij ouderen en uitgedroogde patiënten.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen van vasodilatatie waaronder rood worden, misselijkheid, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kunnen zijn) na toediening van een goudoplossing (bijvoorbeeld natriumurothiomalaat) via injectie werden vaker gerapporteerd bij patiënten die een behandeling kregen met een ACE-remmer.

Andere antihypertensieve geneesmiddelen

Het gelijktijdige gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van lisinopril verhogen. Het gelijktijdige gebruik met glyceryltrinitraat en andere nitraten, of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder verlagen.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en 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).

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anaesthetica

Het gelijktijdige gebruik van bepaalde anaesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica samen met ACE-remmers kan resulteren in een verdere verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlagen.

Antidiabetica

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

Acetylsalicylzuur, thrombolytica, bètablokkers, nitraten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er werd geen afdoend epidemiologisch bewijs geleverd betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-inhibitoren tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een lichte toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die zwanger willen worden, dienen over te schakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap werd aangetoond, tenzij een onafgebroken behandeling met een ACE-inhibitor als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-inhibitoren onmiddellijk te worden gestopt, en, indien aangewezen, met een alternatieve behandeling te worden gestart.

Bij de mens staat bekend dat blootstelling aan een ACE-inhibitor tijdens het tweede en derde trimester foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert (zie rubriek 5.3). Indien blootstelling aan een ACE-inhibitor heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, is een echografie van de nierfunctie en schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeder ACE-inhibitoren heeft ingenomen, dienen van nabij te worden gevolgd voor hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Aangezien geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Lisinopril EG tijdens de borstvoeding, wordt Lisinopril EG niet aanbevolen en hebben alternatieve behandelingen met een beter aangetoond veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding de voorkeur, vooral bij het zogen van een nieuwgeboren of prematuur kind.

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 incidenteel optreden van duizeligheid en moeheid.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd gedurende de behandeling met lisinopril en andere ACE-remmers met de volgende frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

zelden: hemoglobineverlagingen, hematocrietverlagingen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

zeer zelden: hypoglykemie

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen

vaak: duizeligheid, hoofdpijn

soms: stemmingswisselingen, paresthesie, vertigo, smaakstoornissen, slaapstoornissen

zelden: geestelijke verwardheid

niet bekend: symptomen van depressie, syncope

Hart- en bloedvataandoeningen

vaak: orthostatische effecten (inclusief hypotensie)

soms: myocardinfarct of CVA, mogelijk het gevolg van buitensporige hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4), palpaties, tachycardie, Raynaud-fenomeen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

vaak: hoest

soms: rhinitis

zeer zelden: bronchospasmen, sinusitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie.

Maagdarmstelselaandoeningen

vaak: diarree, overgeven

soms: misselijkheid, buikpijn en indigestie

zelden: droge mond

zeer zelden: pancreatitis, intestinaal angio-oedeem, hepatitis - zowel hepatocellulair als cholestatisch, geelzucht en leverfalen (zie rubriek 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen

soms: rash, pruritus, overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd (zie rubriek 4.4)

zelden: netelroos, alopecie, psoriasis

zeer zelden: zweten, pemphigus, toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme, cutaan pseudolymfoom

niet bekend: Een symptoomcomplex is gemeld, dat uit één of meer van de volgende bijwerkingen kan bestaan: koorts, vasculitis, myalgie, artralgie/arthritis, een positief antinucleair antilichaam (ANA), verhoogde rode bloedcelsedimentatie-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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

soms: impotentie

zelden: gynaecomastie

Endocriene aandoeningen

zelden: syndroom van inadequate antidiuretische hormoonsecretie (SIADH)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

soms: moeheid, asthenie

Onderzoeken

soms: verhogingen van bloedureum, serumcreatinine, leverenzymen, hyperkaliëmie

zelden: verhogingen van serumbilirubine, hyponatriëmie

Gegevens afkomstig van klinische studies met betrekking tot de veiligheid suggereren dat lisinopril over het algemeen goed wordt verdragen bij hypertensieve kinderen en dat het veiligheidsprofiel in deze leeftijdsgroep vergelijkbaar is met dat waargenomen bij volwassenen.

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 (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03, 1210 Brussel of Postbus 97, 1000 Brussel Madou, website: www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail: adr@fagg.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over een overdosering bij mensen. De verschijnselen die geassocieerd worden met een overdosering van ACE-remmers kunnen zijn: hypotensie, circulatoire shock, verstoring van de elektrolyten, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest. 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 ook een behandeling met angiotensine II infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Indien de inname recent is, neem dan maatregelen gericht op het elimineren van lisinopril (zoals braken, maagspoeling, het toedienen van absorberende stoffen en natriumsulfaat). Lisinopril kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is geïndiceerd bij therapie-resistente bradycardie. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine convertend enzym (ACE) remmers
ATC-code: C09A A03

Lisinopril is een peptidyl-dipeptidase remmer. Het remt het angiotensine convertend enzym (ACE) dat de omzetting van angiotensine I in de vasopressor peptide, angiotensine II, katalyseert. Angiotensine II stimuleert eveneens de aldosteronafgifte door de bijnierschors. Remming van ACE resulteert in een vermindering van concentraties van angiotensine II, wat resulteert in een verminderde vaatverwijderactiviteit en een verminderde aldosteronsecretie. Deze laatste genoemde verlaging kan resulteren in een verhoging van de serumkaliumconcentratie. Hoewel verondersteld wordt dat het mechanisme waardoor lisinopril de bloeddruk verlaagt in hoofdzaak de suppressie van het renine-aldosteron systeem is, verlaagt lisinopril zelfs de bloeddruk bij patiënten met lage renine hypertensie. ACE is identiek aan kininase II, een enzym dat bradykinine degradeert. Of verhoogde spiegels van bradykinine, een potent vaatverwijderende peptide, een rol spelen bij de therapeutische effecten van lisinopril moet nog worden opgehelderd.

Het effect van lisinopril 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 3164 patiënten, met een mediaan follow-up periode van 46 maanden bij overlevende patiënten, zorgde een hoge dosis lisinopril voor een risicoverlaging van 12% in het gecombineerde eindpunt van 'all-cause' mortaliteit en all-cause hospitalisatie ($p = 0.002$) en een risicoverlaging van 8% in all-cause mortaliteit en cardiovasculaire hospitalisatie (p

= 0.036) vergeleken met een lage dosering. Risicoverlagingen 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 lisinopril werden behandeld in vergelijking met een lage dosis. De symptomatische voordelen waren gelijk bij patiënten die met hoge en lage doses lisinopril werden behandeld.

De resultaten van de studie lieten zien dat de totale bijwerkingprofielen voor patiënten die met hoge of lage doseringen lisinopril werden behandeld, gelijk 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 lisinopril behandeld werden in vergelijking met een lage dosis.

In het GISSI-3 onderzoek, dat een 2 x 2 faculteit ontwerp gebruikte om de effecten van lisinopril en glyceryltrinitraat, gegeven als monotherapie of in combinatie gedurende 6 weken, te vergelijken met de controle bij 19394 patiënten bij wie de behandeling binnen 24 uur na een acuut myocardinfarct toegediend werd, produceerde lisinopril een statistisch significante risicoverlaging van de mortaliteit met 11% in vergelijking met de controlegroep ($2p = 0,03$). De risicoverlaging met glyceryltrinitraat was niet significant, maar de combinatie van lisinopril en glyceryltrinitraat produceerde een significante risicoverlaging van de mortaliteit met 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 een significant voordeel waargenomen voor een gecombineerd eindpunt van mortaliteit en hartfunctie. Het gecombineerde eindpunt voor alle patiënten, inclusief de hoge risico groepen, lieten bij 6 maanden ook een significant voordeel zien voor diegenen die behandeld waren met lisinopril of lisinopril en glyceryltrinitraat gedurende 6 weken, waarmee een preventief effect van lisinopril werd aangetoond. Zoals kon worden verwacht van elke vaatverwijdende behandeling, werden verhoogde incidenties van hypotensie en nierfunctiestoornissen geassocieerd met de lisinoprilbehandeling, maar deze werden niet geassocieerd met een proportionele verhoging van de mortaliteit.

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

De behandeling met lisinopril heeft geen effect op de glykemische controle zoals aangetoond door een tekort aan significant effect op de waarden van gelijkwaardige hemoglobine (HbA1c).

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 dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij 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.

In een klinische studie met 115 hypertensieve kinderen van 6 tot 16 jaar kregen patiënten die minder dan 50 kg wogen ofwel 0,625 mg, ofwel 2,5 mg ofwel 20 mg lisinopril eenmaal daags en patiënten die 50 kg of meer wogen ofwel 1,25 mg, ofwel 5 mg, ofwel 40 mg lisinopril eenmaal daags. Na 2 weken verlaagde eenmaal daags toegediende lisinopril de laagst gemeten bloeddruk op een dosisafhankelijke manier met een coherente antihypertensieve werkzaamheid aangetoond bij doses hoger dan 1,25 mg.

Dit effect werd bevestigd in een stopzettingfase, waarin de diastolische druk met ongeveer 9 mm Hg meer steeg bij patiënten gerandomiseerd tot placebo dan bij patiënten die gerandomiseerd waren tot gematigde en hoge doses lisinopril. Het dosisafhankelijke antihypertensieve effect van lisinopril kwam in verschillende demografische subgroepen overeen: leeftijd, Tannerstadium, geslacht en ras.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

Na orale toediening van lisinopril komen binnen ongeveer zeven uur piekserumconcentraties voor, ondanks dat er een lichte trend was naar een kleine verlenging in de tijd die nodig was voor het bereiken van piekserumconcentraties bij patiënten met acuut myocardinfarct. Gebaseerd op de urine is de gemiddelde graad van absorptie van lisinopril ongeveer 25% met een interpatiënt variabiliteit van 6 - 60% over het bestudeerde doseringsbereik (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 andere serumeiwitten dan aan circulerende ACE. Studies bij ratten geven aan dat lisinopril de bloedhersenbarrière in geringe mate passeert.

Eliminatie

Lisinopril wordt niet gemetaboliseerd en wordt geheel onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij meervoudige dosering heeft lisinopril een effectieve accumulatiehalfwaarde van 12,6 uur. De klaring van lisinopril bij 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 geeft waarschijnlijk de verzadigde binding met ACE weer 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 de 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 is dan 30 ml/min. Bij milde tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 30 - 80 ml/min) was de gemiddelde AUC slechts met 13% toegenomen, terwijl een vier- tot vijfvoudige 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 dialyseklaring tussen 40 en 55 ml/min.

Hartfalen

Patiënten met hartfalen ondervinden een grotere blootstelling aan lisinopril in vergelijking met gezonde vrijwilligers (een verhoging van 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 farmacokinetische profiel van lisinopril werd bestudeerd bij 29 hypertensieve kinderen van 6 tot 16 jaar, met een GFR van meer dan 30 ml/min/1,73m². Na toediening van doses van 0,1 tot 0,2 mg/kg, traden steady state piekplasmaconcentraties van lisinopril op binnen 6 uur, en de mate van absorptie gebaseerd op de hoeveelheid teruggevonden in de urine bedroeg ongeveer 28%. Deze waarden zijn gelijkaardig aan die die eerder werden verkregen bij volwassenen.

In dit onderzoek kwamen de AUC- en C_{max}-waarden bij kinderen overeen met die waargenomen bij volwassenen.

Ouderen

Oudere patiënten hebben hogere bloedspiegels en hogere waarden voor de AUC in de plasmaconcentratietijdscurve (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 dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogene potentie wijzen geen speciaal risico voor mensen uit. Van ACE-remmers, als een klasse op zich, is aangetoond dat ze bijwerkingen hebben op de late foetale ontwikkeling, resulterend in foetale dood en congenitale bijwerkingen, 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-/voedingtoevoer aan de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Watervrij colloïdaal silicium
Magnesiumstearaat

Maïszetmeel
Mannitol (E421)
Gepregelatiniseerd maïszetmeel

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Al-blisterverpakking met
14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1.000 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 DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 BRUSSEL

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

Lisinopril EG 5 mg tabletten: BE228225
Lisinopril EG 20 mg tabletten: BE228234

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/10/2001
Datum van laatste hernieuwing: 29/07/2009

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2023