

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisinopril Teva 5 mg tabletten
Lisinopril Teva 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg lisinopril (als dihydraat).
Elke tablet bevat 20 mg lisinopril (als dihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ovale tabletten, gemerkt met "LSN 5" op de ene zijde en met een breukstreep op de andere zijde.
Witte, ovale tabletten, gemerkt met "LSN 20" op de ene zijde en met een breukstreep op de andere zijde.

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 in hypertensieve patiënten met type 2 diabetes mellitus en beginnende nefropathie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Lisinopril 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-aldosteronsysteem (in het bijzonder renovasculaire hypertensie, zout en/of volume depletie, decompensatie cordis 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 middels een zekere dosering niet binnen 2 tot 4 weken kan worden bewerkstelligd, de dosering in het algemeen verder worden verhoogd. De gebruikte maximumdosering in langlopende vergelijkende klinische onderzoeken was 80 mg per dag.

Met diuretica behandelde patiënten

Na instelling van de behandeling met lisinopril 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 te worden onderbroken. Bij hypertensiepatiënten bij wie het diureticum niet kan worden gestaakt, dient de behandeling met lisinopril met een dosis van 5 mg aan te vangen. De nierfunctie en het plasma kalium dienen te worden gecontroleerd. De daaropvolgende dosering van lisinopril dient op geleide van de bloeddrukrespons te worden aangepast. Indien nodig kan de diuretische therapie worden hervat (zie rubrieken 4.4 en 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.

Gebruik bij pediatrie hypertensiepatiënten van 6-16 jaar

De aanbevolen startdosering is 2,5 mg eenmaal per dag bij patiënten van 20 tot <50 kg, en 5 mg eenmaal per dag bij patiënten \geq 50 kg. De dosering moet individueel aangepast worden tot maximaal 20 mg per dag bij patiënten die 20 tot <50 kg wegen, en tot maximaal 40 mg bij patiënten \geq 50 kg.

Doseringen hoger dan 0,61 mg/kg (of hoger dan 40 mg) werden niet bestudeerd bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1).

Bij kinderen met een verminderde nierfunctie moet een lagere startdosering of een verlengd doseringsinterval in overweging worden genomen.

Hartfalen

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen dient lisinopril te worden gebruikt als aanvullende therapie bij diuretica en, waar aangewezen, digitalis of bètablokkers. Een behandeling met lisinopril 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 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 eenmaal daags 35 mg.

Doseringsaanpassing 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 wordt overgegaan. De nierfunctie en het plasma kalium 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 glyceryltrinitraat kan samen met lisinopril worden gebruikt.

Startdosering (eerste 3 dagen na infarct)

Behandeling met lisinopril dient binnen 24 uur na ontstaan van klachten te worden gestart. Wanneer de systolische bloeddruk lager is dan 100 mm Hg dient behandeling niet te worden gestart. De eerste dosis lisinopril 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 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 lisinopril 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 van 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 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 (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. 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 te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met de werkzaamheid en de veiligheid bij kinderen >6 jaar met hypertensie, maar er bestaat geen ervaring voor 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 een ernstige nierfunctiestoornis (GFR <30ml/min/1,73m²) (zie rubriek 5.2).

Ouderen

In klinische studies is geen leeftijdsgelateerde 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 vast te kunnen stellen. Daarna dient de dosering op geleide van de bloeddrukrespons te worden aangepast.

Patiënten met een niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van lisinopril bij patiënten die recentelijk een nier transplantatie hebben ondergaan. Behandeling met lisinopril wordt daarom niet geadviseerd.

Wijze van toediening

Lisinopril dient eenmaal daags oraal te worden ingenomen. Zoals met andere geneesmiddelen die eenmaal daags worden ingenomen, zou ook lisinopril elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip ingenomen moeten worden. De absorptie van lisinopril wordt niet beïnvloed door voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of een andere angiotensine-convertering enzym-(ACE)-remmer of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij een eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Tweede of derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van lisinopril 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 volume depletie heeft, bijvoorbeeld door een diuretische behandeling, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken of als er sprake is van ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met hartfalen, al dan niet met nierinsufficiëntie, is symptomatische hypotensie waargenomen. De kans hierop is groter bij patiënten met ernstiger 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 doseringsaanpassing 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 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 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 mitralishartklep stenose/hypertrofische cardiomyopathie

Evenals met andere ACE-remmers dient lisinopril met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met mitralishartklep stenose en obstructie van de uitstroom van de linkerventrikel 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 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 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 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 behandeling te worden gestart onder nauwlettend medische controle met lage doseringen en nauwgezette dosis titratie. Aangezien behandeling met diuretica een bijdragende factor kan zijn aan bovenvermelde, moeten deze worden gestopt en de nierfunctie zou moeten worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de lisinopril behandeling.

Sommige hypertensieve patiënten die géén duidelijke pre-existente renale vasculaire ziekte hebben, hebben toename van ureum in het bloed en serumcreatinine ontwikkeld, gewoonlijk beperkt en van voorbijgaande aard, met name wanneer lisinopril gelijktijdig met en diureticum wordt gegeven. Het is meer waarschijnlijk dat dit bij patiënten met (een) pre-existente renale verslechtering gebeurt. 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 serum creatinine concentratie hoger dan 177 micromol/l en/of proteïnurie hoger dan 500 mg/uur, dient de behandeling met lisinopril niet te worden gestart. Als zich tijdens de behandeling met lisinopril een verslechtering van de nier 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 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 wanneer de behandeling met histamine en corticosteroiden niet voldoende blijkt te zijn.

Zeer zelden zijn doden als gevolg van angio-oedeem, dat in verband met angio-oedeem van de larynx of tong werd gebracht, 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 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 episoden 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 hemodialyse patiënten

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 dextraansulfaat, levensbedreigende anafylactische reacties ervaren. Deze reacties werden vermeden door tijdelijk de behandeling met ACE-remmers voor de aferese te staken.

Desensibilisatie

Patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, hebben gedurende desensibilisatiebehandeling (bijvoorbeeld Hymenopteragif) verergerde anafylactische 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 worden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht of hepatitis 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 ontwikkelen of die 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 bestaande verslechterde nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in sommige gevallen niet op een intensieve antibiotica behandeling reageerde. Als lisinopril in 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.

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, de hoest is 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 differentiële diagnose van hoest.

Operatie/narcose

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of bij patiënten gedurende 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

Verhogingen van serum kalium zijn in sommige patiënten die met ACE-remmers werden behandeld, inclusief lisinopril, waargenomen. Patiënten die een verhoogt risico voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie hebben, zijn diegenen met een nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, hypoaldosteronisme. 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, 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).

Wanneer gelijktijdig gebruik van bovengenoemde stoffen noodzakelijk is, wordt regelmatige controle van serum kalium aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Diabetespatiënten

Bij diabetespatiënten die behandeld werden met orale antidiabetica of insuline, dient glycemie controle nauwkeurig te worden uitgevoerd gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmers (zie rubriek 4.5).

Lithium

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

Zwangerschap en borstvoeding

Een behandeling met ACE-remmers mag niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Tenzij voortdurende behandeling met ACE-remmers noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten die zwanger willen worden overgezet worden op een andere antihypertensieve behandeling die een vastgesteld veiligheidsprofiel heeft dat geschikt is voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestopt worden en moet eventueel een vervangende behandeling gestart worden (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Het gebruik van lisinopril wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

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

Antihypertensiva

Wanneer Lisinopril Teva 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-angiotensinealdosteronsysteem (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 lisinopril 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 lisinopril. De kans op het optreden van symptomatische hypotensie bij lisinopril kan worden verkleind door het diureticum te staken alvorens een behandeling met lisinopril te starten (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen 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 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 cotrimoxazol (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 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 lisinopril met lithium wordt niet aanbevolen, maar indien de combinatie noodzakelijk is, dienen de serum-lithiumwaarden zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Non-steroïde 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 NSAID's) kan een verzwakking van de bloeddrukverlagende werking optreden. Concomitant gebruik van ACE-remmers en NSAID's 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.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen van vasodilatatie waaronder blozen, misselijkheid, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kan zijn) na een injectie met goud (bijvoorbeeld natriumaurothiomalaat) werden vaker gemeld bij patiënten die een behandeling met ACE-remmers kregen.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

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

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen het antihypertensief effect van ACE-remmers verlagen.

Antidiabetica

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

Acetylsalicylzuur, trombolitica, bètablokkers, nitraten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er is geen sluitend epidemiologisch bewijs met betrekking tot de kans op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine verhoging van de kans kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij het voortzetten van de behandeling met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moet een patiënte die probeert zwanger te worden overgezet worden op een andere antihypertensieve behandeling die een vastgesteld veiligheidsprofiel heeft dat geschikt is

voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers direct gestopt worden en zo nodig een andere behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester foetotoxisch is bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en toxisch voor de neonat (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Als tijdens het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan een ACE-remmer mocht optreden, wordt aangeraden om de nierfunctie en schedel ultrasoon te onderzoeken. Een zuigeling waarvan de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt, moet nauwlettend gecontroleerd worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van lisinopril tijdens de borstvoeding, wordt afgeraden om lisinopril te gebruiken. Een andere behandeling met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel heeft de voorkeur tijdens de borstvoeding, vooral als het een net geboren of te vroeg geboren kind betreft.

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

Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met het 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 ($\geq 1/100$ 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, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten

Immuunsysteemaandoeningen

niet bekend: anafylactische/anafylactoïde reactie

Endocriene aandoeningen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

zeer zelden: hypoglycemie

Psychische stoornissen

soms: stemmingswisselingen, hallucinaties

zelden: geestelijke verwardheid

niet bekend: symptomen van depressie

Zenuwstelselaandoeningen

vaak: duizeligheid, hoofdpijn

soms: paresthesie, vertigo, smaakstoornissen, slaapstoornissen, cerebrovasculair accident, mogelijk het gevolg van buitensporige hypotensie in patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)
zelden: reukproblemen
niet bekend: syncope.

Hartaandoeningen

soms: myocardinfarct, mogelijk het gevolg van buitensporige hypotensie in patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4), palpitaties, tachycardie

Bloedvataandoeningen

vaak: orthostatische effecten (inclusief hypotensie)
soms: Raynaud-fenomeen

Ademhalingsstelsel-, en 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 of cholestatisch, geelzucht, leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen

soms: rash, pruritus
zelden: overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, tong, glottis en/of strottenhoofd (zie rubriek 4.4), netelroos, alopecie, psoriasis
zeer zelden: zweten, pemphigus, toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme, cutaan pseudolymfoom

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

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

soms: impotentie
zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

soms: moeheid, zwakte

Onderzoeken

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

Pediatrische patiënten

De veiligheidsgegevens van klinische studies suggereren dat lisinopril over het algemeen goed verdragen wordt bij kinderen met hypertensie, en dat het veiligheidsprofiel in deze leeftijdsgroep vergelijkbaar is met dat waargenomen wordt 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 in België te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - 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, palpitaties, 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 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 therapieresistente bradycardie. Algehele toestand, serum elektrolyten en creatinine concentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: angiotensine-convertering enzym-(ACE)-remmers
ATC code: C09A A03

Werkingsmechanisme

Lisinopril is een peptidyldipeptidaseremmer. Het remt het angiotensine-convertering enzym (ACE) dat de omzetting van angiotensine I in het vasopressor 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 activiteit en een verminderde aldosteronsecretie. Deze laatste genoemde verlagings kan resulteren in een verhoging van serum kalium concentratie.

Farmacodynamische effecten

Hoewel verondersteld wordt dat het mechanisme waardoor lisinopril de bloeddruk verlaagt de primaire suppressie van het renine-aldosteron systeem is, is lisinopril hypotensief 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 vaatverwijdende peptide, een rol spelen bij de therapeutische effecten van lisinopril moet nog worden opgehelderd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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, veroorzaakt een hoge dosis lisinopril 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 lisinopril werden behandeld in vergelijking met een lage dosis. 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 bijwerkingenprofielen 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 gebruikt 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, produceerde lisinopril een statistisch significante risicoverlaging van mortaliteit van 17% 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 mortaliteit van 11% 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 cardiovasculaire functie. Het gecombineerde eindpunt voor alle patiënten, inclusief de hoge risicogroepen, 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 kan worden verwacht van elke vaatverwijdende behandeling, werden verhoogde incidenties van hypotensie en nierfunctiestoornissen geassocieerd met de lisinopril behandeling, maar deze werden niet geassocieerd met een proportionele verhoging van mortaliteit.

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

Pediatrische patiënten

In een klinische studie bij 115 kinderen met hypertensie van 6 tot 16 jaar, kregen de patiënten die minder dan 50 kg wogen, 0,625 mg, 2,5 mg of 20 mg lisinopril eenmaal per dag, en de patiënten die 50 kg of meer wogen, kregen 1,25 mg, 5 mg of 40 mg lisinopril eenmaal per dag. Na 2 weken verlaagde lisinopril toegediend eenmaal per dag de dalbloeddruk op dosisafhankelijke wijze, waarbij een constante antihypertensieve werkzaamheid werd aangetoond voor doseringen hoger dan 1,25 mg. Dit effect werd bevestigd in een fase waarin het geneesmiddel niet werd toegediend; de diastolische bloeddruk steeg met ongeveer 9 mm Hg meer bij de patiënten die gerandomiseerd waren voor placebo dan bij diegenen die gerandomiseerd waren voor middelmatige en hoge dosissen van lisinopril. Het dosisafhankelijk antihypertensief effect van lisinopril was consistent tussen verschillende demografische subgroepen: leeftijd, Tanner-stadium, geslacht en ras.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

Na orale toediening van lisinopril kwamen 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 het herstel van de nieren is de gemiddelde graad van absorptie van lisinopril ongeveer 25% met een

interpatiëntvariabiliteit gevonden 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 anders 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 accumulatie halfwaarde 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 aan de accumulatie van het geneesmiddel bijdraagt. Deze terminale fase representeert waarschijnlijk de verzadigde binding met ACE en is niet evenredig met dosering.

Speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Een verslechtering van de leverfunctie bij cirrotische patiënten resulteerde in een vermindering van de absorptie van lisinopril (ongeveer 30% na bepaling in urine), en 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 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 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 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 hoger dan 30 ml/min/1,73m². Na toediening van dosissen van 0,1 tot 0,2 mg/kg werden de steady state piekplasmaconcentraties van lisinopril bereikt binnen de 6 uur, en de graad van absorptie gebaseerd op de recuperatie in de urine bedroeg 28%. Deze waarden zijn vergelijkbaar met deze die eerder werden verkregen bij volwassenen. De AUC en C_{max} waarden bij kinderen waren in deze studie in overeenstemming met deze die waargenomen werden 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 preklinische veiligheidsonderzoek

Preklinische veiligheidsgegevens gebaseerd op conventionele studies naar algemene farmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit 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 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

Calciumwaterstoffosfaat
Magnesiumstearaat
Gepregelatineerd zetmeel
Mannitol
Maiszetmeel.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lisinopril Teva 5 mg tabletten:
PVC/PVdC-aluminium-blisterverpakkingen, verpakkingen met 14, 28, 30, 50, 60, 100 en 500 tabletten.
Ziekenhuisverpakkingen 50 (eenheidsverpakking, unit dose-ziekenhuisverpakking), 100.

Lisinopril Teva 20 mg tabletten:
PVC/PVdC-aluminium-blisterverpakkingen, verpakkingen met 14, 28, 30, 50, 100 en 500 tabletten.
Ziekenhuisverpakkingen 50 (eenheidsverpakking, unit dose-ziekenhuisverpakking), 100.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

5 mg: BE255166
20 mg: BE255141

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: Augustus 2003
Datum van laatste verlenging: 8/12/2010.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2022