

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisinopril Sandoz 5 mg tabletten
Lisinopril Sandoz 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg lisinopril (als lisinoprildihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elk tablet bevat 0,13 mg natrium (als natriumcroscarmellose)

Elke tablet bevat 20 mg lisinopril (als lisinoprildihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elk tablet bevat 0,51 mg natrium (als natriumcroscarmellose)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Lisinopril Sandoz 5 mg

De tabletten zijn rond, biconvex en met een breukstreep aan één kant.
De tabletten zijn gelijkmatig rood gevlekt met een glad oppervlak.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Lisinopril Sandoz 20 mg

De tabletten zijn rond, biconvex en met een breukstreep aan één kant.
De tabletten zijn gelijkmatig rood gevlekt met een glad oppervlak.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van hypertensie.

Hartfalen

Behandeling van symptomatisch hartfalen.

Acuut myocardinfarct

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

Renale complicaties van diabetes mellitus

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Lisinopril Sandoz wordt eenmaal daags per os toegediend. Zoals alle andere geneesmiddelen die eenmaal daags worden ingenomen, moet lisinopril elke dag ongeveer op hetzelfde uur worden ingenomen. De absorptie van lisinopril wordt niet beïnvloed door voedsel.

De dosis moet individueel worden aangepast aan het profiel en de bloeddrukrespons van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Hypertensie

Lisinopril Sandoz kan worden gebruikt in monotherapie of in combinatie met andere klassen van bloeddrukverlagende behandeling (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Startdosering

Bij patiënten met hypertensie is de gebruikelijke aanbevolen startdosering 10 mg. Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (vooral renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, hartdecompensatie of ernstige hypertensie) kunnen een sterke bloeddrukdaling vertonen na de eerste dosis. Bij dergelijke patiënten wordt een startdosering van 2,5-5 mg aanbevolen en dient de behandeling te worden gestart onder medisch toezicht. Een lagere startdosering is vereist in geval van nierinsufficiëntie (zie verder tabel 1).

Onderhoudsdosering

De gebruikelijke doeltreffende onderhoudsdosering is 20 mg eenmaal daags. Als het gewenste therapeutische effect met een bepaalde dosis niet kan worden bereikt in 2 tot 4 weken, kan de dosis doorgaans verder worden verhoogd. De maximumdosering die in lange, gecontroleerde klinische studies werd gebruikt, was 80 mg/d.

Met diuretica behandelde patiënten

Symptomatische hypotensie kan optreden na starten van een behandeling met lisinopril. Die kans is groter bij patiënten die tevens diuretica krijgen. Voorzichtigheid is dan ook geboden aangezien die patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen vertonen. Zo mogelijk moet het diureticum worden stopgezet 2 tot 3 dagen voor het starten van de behandeling met lisinopril. Bij hypertensieve patiënten bij wie het diureticum niet kan worden stopgezet, moet de behandeling met lisinopril worden gestart met een dosering van 5 mg. De nierfunctie en het serumkalium moeten worden gecontroleerd. De verdere dosering van lisinopril moet worden aangepast op basis van de bloeddrukrespons. Indien nodig kan de behandeling met het diureticum worden hervat (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie

De dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie moet worden gebaseerd op de creatinineklaring zoals beschreven in Tabel 1.

Tabel 1: Aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie

Creatinineklaring (ml/min)	Startdosering (mg/dag)
Minder dan 10 ml/min (met inbegrip van patiënten in dialyse)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

*De dosering en/of de frequentie van toediening moeten worden aangepast naargelang de bloeddrukrespons.

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

Gebruik bij pediatrische patiënten van 6-16 jaar met hypertensie

De aanbevolen startdoserings 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 worden aangepast tot een maximum van 20 mg per dag bij patiënten die 20 tot < 50 kg wegen, en 40 mg bij patiënten \geq 50 kg. Doseringsen hoger dan 0,61 mg/kg (of hoger dan 40 mg) werden niet onderzocht bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1).

Bij kinderen met een verminderde nierfunctie moeten een lagere startdoserings of een langer toedieningsinterval worden overwogen.

Hartfalen

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen moet lisinopril worden gebruikt in aanvulling op diuretica en eventueel digitalis of bètablokkers. Lisinopril Sandoz moet worden gestart in een dosering van 2,5 mg eenmaal daags en onder medisch toezicht om het initiële effect op de bloeddruk te evalueren. De dosering van lisinopril moet worden verhoogd:

- met niet meer dan 10 mg per keer
- niet vaker dan om de 2 weken
- tot de hoogste dosering die door de patiënt wordt verdragen, maar niet meer dan 35 mg eenmaal daags.

De dosering moet worden aangepast op basis van de klinische respons van de patiënt. Bij patiënten met een hoog risico van symptomatische hypotensie, bv. patiënten met zoutdepletie met of zonder hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die een zware behandeling met diuretica hebben gekregen, moet die toestand zo mogelijk worden gecorrigeerd voor het starten van de behandeling met lisinopril. De nierfunctie en de kaliëmie dienen nauwkeurig te worden gevolgd (zie rubriek 4.4).

Acuut myocardinfarct

De patiënten moeten indien geïndiceerd de standaard aanbevolen geneesmiddelen krijgen zoals trombolytica, acetylsalicylzuur en bètablokkers. Intraveneus of transdermaal glyceryltrinitraat mag samen met lisinopril worden gebruikt.

Startdoserings (eerste 3 dagen na een infarct)

De behandeling met lisinopril mag worden gestart binnen 24 uur na het begin van de symptomen. De behandeling mag niet worden gestart als de systolische bloeddruk lager is dan 100 mmHg. De eerste dosis van lisinopril is 5 mg per os, gevolgd door 5 mg na 24 uur, 10 mg na 48 uur en daarna 10 mg eenmaal daags. Patiënten met een lage systolische bloeddruk (120 mmHg of lager) moeten een lagere dosis krijgen - 2,5 mg per os (zie rubriek 4.4) - als de behandeling wordt gestart of de eerste 3 dagen na het infarct. In geval van nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min) moet de initiële dosering van lisinopril worden aangepast naargelang van de creatinineklaring van de patiënt (zie Tabel 1).

Onderhoudsdoserings

De onderhoudsdoserings is 10 mg eenmaal daags. Als er hypotensie optreedt (systolische bloeddruk lager dan of gelijk aan 100 mmHg), kan een onderhoudsdoserings worden gegeven van 5 mg per dag met zo nodig een tijdelijke verlaging tot 2,5 mg. In geval van langdurige hypotensie (systolische bloeddruk lager dan 90 mmHg gedurende meer dan 1 uur) moet lisinopril worden stopgezet. De behandeling moet 6 weken worden voortgezet en daarna moet de patiënt opnieuw worden geëvalueerd. Patiënten die symptomen van hartfalen ontwikkelen, moeten lisinopril voortzetten (zie rubriek 4.2)

Renale complicaties van diabetes mellitus

Bij hypertensieve patiënten met type 2-diabetes en beginnende nefropathie is de dosering 10 mg lisinopril eenmaal daags. Die dosering kan zo nodig worden verhoogd tot 20 mg eenmaal daags om een diastolische bloeddruk in zittende houding van minder dan 90 mmHg te verkrijgen.

In geval van nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min) moet de initiële dosering van lisinopril worden aangepast naargelang van de creatinineklaring van de patiënt (zie Tabel 1).

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring betreffende de doeltreffendheid en de veiligheid bij kinderen > 6 jaar met hypertensie, maar geen ervaring in andere indicaties (zie rubriek 5.1). Lisinopril wordt bij kinderen niet aanbevolen in andere indicaties dan hypertensie.

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

Gebruik bij ouderen

In klinische studies was er geen leeftijdsgebonden verandering in de doeltreffendheid of de veiligheid van het geneesmiddel. Als een hogere leeftijd geassocieerd is met een daling van de nierfunctie, moeten de richtlijnen van Tabel 1 worden gevolgd om de startdosering van lisinopril te bepalen. Daarna moet de dosering worden aangepast op basis van de bloeddrukrespons.

Gebruik bij patiënten met een niertransplantaat

Er is geen ervaring met toediening van lisinopril bij patiënten met een recente niertransplantatie. Daarom wordt een behandeling met lisinopril niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere remmer van het angiotensineconverterende enzym (ACE).
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij een vroegere behandeling met ACE-remmers.
- Hereditair of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het concomitante gebruik van Lisinopril Sandoz met geneesmiddelen die aliskiren bevatten, is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornis (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 wordt zelden gezien bij patiënten met een ongecompliceerde hypertensie. Bij patiënten met hypertensie die lisinopril krijgen, is de kans op hypotensie groter als de patiënt in volumedepletie is, bv. door behandeling met diuretica, zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken of een ernstige renine dependente hypertensie heeft (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8). Bij patiënten met hartfalen met of zonder begeleidende nierinsufficiëntie is symptomatische hypotensie waargenomen. Die kans is groter bij patiënten met ernstig hartfalen zoals blijkt uit het gebruik van hoge doseringen van lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie moeten de start van de behandeling en de aanpassing van de dosering zorgvuldig worden gevolgd. Soortgelijke overwegingen gelden voor patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculair lijden, bij wie een te sterke daling van de bloeddruk kan resulteren in een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident. Als er hypotensie optreedt, moet de patiënt in rugligging worden gelegd en indien nodig een intraveneus infuus met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) krijgen. Een voorbijgaande hypotensie is geen contra-indicatie voor verdere toediening; gewoonlijk kunnen verdere doses zonder problemen worden gegeven zodra de bloeddruk weer gestegen is na volume-expansie.

Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan de systemische bloeddruk verder dalen met lisinopril. Dat effect is te verwachten en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering of stopzetting van lisinopril noodzakelijk zijn.

Hypotensie bij acuut myocardinfarct

Een behandeling met lisinopril mag niet worden gestart bij patiënten met een acuut myocardinfarct die het risico lopen van verdere ernstige hemodynamische verslechtering na toediening van een vasodilatator. Dat zijn patiënten met een systolische bloeddruk van 100 mmHg of lager en patiënten in cardiogene shock. Tijdens de eerste 3 dagen na het infarct moet de dosering worden verlaagd als de systolische bloeddruk 120 mmHg of lager is. De onderhoudsdosering moet worden verlaagd tot 5 mg of tijdelijk tot 2,5 mg als de systolische bloeddruk 100 mmHg of lager is. Als de hypotensie persisteert (systolische bloeddruk lager dan 90 mmHg gedurende meer dan 1 uur), moet lisinopril worden stopgezet.

Aorta- en mitraalklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met andere ACE-remmers is voorzichtigheid geboden bij toediening van lisinopril aan patiënten met een mitraalklepstenose en obstructie van de outflow van het linkerventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Verminderde nierfunctie

Bij nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min) moet de initiële dosering van lisinopril worden aangepast op basis van de creatinineklaring van de patiënt (zie Tabel 1 in rubriek 4.2) en daarna aan de respons van de patiënt op de behandeling. Routinecontrole van het kalium en creatinine maakt deel uit van de normale medische praktijk bij die patiënten.

Bij patiënten met hartfalen kan het optreden van hypotensie na het starten van een behandeling met ACE-remmers de nierfunctie nog verder doen achteruitgaan. In die situatie werd een acute (gewoonlijk reversibele) nierinsufficiëntie gemeld.

Bij sommige patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose van de slagader van een solitaire nier die werden behandeld met ACE-remmers, werd een stijging van het bloedureum en het serumcreatinine waargenomen; de stijging was gewoonlijk reversibel na stopzetting van de behandeling. Dat is vooral waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als er tevens renovasculaire hypertensie is, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij die patiënten moet de behandeling worden gestart onder nauw medisch toezicht met lage doseringen en zorgvuldige titratie van de dosering. Aangezien een behandeling met diuretica daartoe kan bijdragen, moeten de diuretica worden stopgezet en moet de nierfunctie worden gecontroleerd tijdens de eerste weken van behandeling met lisinopril.

Sommige patiënten met hypertensie zonder duidelijk vooraf bestaand renovasculair lijden hebben een (gewoonlijk lichte en voorbijgaande) stijging van het bloedureum en serumcreatinine ontwikkeld, vooral als lisinopril werd toegediend tegelijk met een diureticum. Die kans is groter bij patiënten met een vooraf bestaande nierinsufficiëntie. Het kan nodig zijn de dosering te verlagen en/of het diureticum en/of lisinopril stop te zetten.

Bij een acuut myocardinfarct mag geen behandeling met lisinopril worden gestart bij patiënten met nierlijden, gedefinieerd als een serumcreatinineconcentratie hoger dan 177 micromol/l en/of proteïnurie van meer dan 500 mg/24 uur. Als er nierinsufficiëntie optreedt tijdens de behandeling met lisinopril (serumcreatinineconcentratie hoger dan 265 micromol/l of een verdubbeling in vergelijking met de waarde voor behandeling), moet de arts overwegen om lisinopril stop te zetten.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx is zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met remmers van het angiotensineconverterende

enzym waaronder lisinopril. Dat kan om het even wanneer tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet lisinopril meteen worden stopgezet en moeten een geschikte behandeling en regelmatige controle worden gestart tot de symptomen volledig verdwenen zijn, voordat de patiënt wordt ontslagen. Zelfs als enkel de tong gezwollen is zonder respiratoire distress, kan een lange observatie vereist zijn omdat een behandeling met antihistaminica en corticosteroïden soms niet volstaat.

Zeer zelden zijn fatale gevallen gemeld als gevolg van angio-oedeem met oedeem van de larynx of de tong. Patiënten met aantasting van de tong, de glottis of de larynx ontwikkelen gemakkelijk een obstructie van de luchtwegen, vooral patiënten met een voorgeschiedenis van chirurgie van de luchtwegen. In dergelijke gevallen moet meteen een spoedbehandeling worden gegeven. Die kan bestaan uit toediening van adrenaline en/of openhouden van de luchtwegen. De patiënt moet onder streng medisch toezicht worden geplaatst tot de symptomen volledig en blijvend verdwenen zijn.

Remmers van het angiotensineconverterende enzym veroorzaken vaker angio-oedeem bij zwarte patiënten dan bij niet-zwarte patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet te wijten was aan een behandeling met ACE-remmers, kunnen een hoger risico van angio-oedeem lopen bij toediening van een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

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

Anafylactoïde reacties bij hemodialysepatiënten

Anafylactoïde reacties werden gemeld bij patiënten die werden gedialyseerd met high-fluxmembranen (bv. AN 69) en tevens een ACE-remmer kregen. Bij die patiënten moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva te gebruiken.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze (LDL = low density lipoproteïnen)

Zelden hebben patiënten die ACE-remmers kregen tijdens low density lipoproteïne-afereze (LDL-afereze) met dextraansulfaat, levensbedreigende anafylactoïde reacties vertoond. Die reacties konden worden voorkomen door de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk te onderbreken voor elke afereze.

Desensibilisatie

Patiënten die ACE-remmers kregen tijdens een desensibilisatiekuur (bv. gif van Hymenopterae), hebben anafylactoïde reacties vertoond. Bij die patiënten konden de reacties worden voorkomen als de ACE-remmer tijdelijk werd stopgezet, maar ze deden zich opnieuw voor als het geneesmiddel onopzettelijk opnieuw werd toegediend.

Leverfalen

Zeer zelden zijn ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische icterus en dat evolueert naar fulminante necrose en (soms) de dood. Het mechanisme van dat syndroom is niet duidelijk. Patiënten die lisinopril krijgen en geel worden of een sterke stijging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten lisinopril stopzetten en een gepaste medische follow-up krijgen.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/ agranulocytose, trombopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. De neutropenie en de agranulocytose zijn reversibel na stopzetting van de ACE-remmer. De hoogste voorzichtigheid is geboden bij gebruik van lisinopril bij patiënten met een collageenvaatziekte of patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, allopurinol of procainamide of patiënten met een combinatie van die complicerende factoren, vooral als de nierfunctie al verminderd is. Sommige van die patiënten hebben ernstige infecties ontwikkeld, die in enkele gevallen niet hebben gereageerd op een intensieve behandeling met antibiotica. Als lisinopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, is het raadzaam het aantal witte bloedcellen periodiek te monitoren en moeten de patiënten de raad krijgen tekenen van infectie te melden.

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

Er zijn aanwijzingen dat het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhogen op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder ook acuut nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door middel van gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als een dubbele blokkade absoluut noodzakelijk is, dient dit enkel te gebeuren onder toezicht van een specialist en dienen de nierfunctie, de elektrolytenniveaus en de bloeddruk nauwgezet en frequent in de gaten gehouden te worden.

ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig gebruikt worden bij patiënten met diabetische nefropathie.

Ras

Remmers van het angiotensineconverterende enzym veroorzaken vaker angio-oedeem bij zwarte patiënten dan bij niet-zwarte patiënten. Zoals met andere ACE-remmers kan het zijn dat lisinopril de bloeddruk minder goed verlaagt bij zwarte patiënten dan bij niet-zwarten, mogelijk doordat zwarten met hypertensie vaker een laag reninegehalte hebben.

Hoesten

Hoest werd gemeld bij gebruik van ACE-remmers. Het betreft typisch een niet-productieve, persisterende hoest, die geneest na stopzetting van de behandeling. Bij de differentiële diagnose van hoest moet worden gedacht aan de mogelijkheid van door ACE-remmers veroorzaakte hoest.

Chirurgie/anesthesie

Bij patiënten die een zware operatie moeten ondergaan, of tijdens anesthesie met producten die hypotensie veroorzaken, kan lisinopril de vorming van angiotensine-II secundair aan een compensatoire afgifte van renine blokkeren. Als er hypotensie optreedt en als die wordt toegeschreven aan dat mechanisme, kan ze worden gecorrigeerd door volume-expansie.

Hyperkaliëmie

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met nierinsufficiëntie, diabetes mellitus en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, triamteren of amiloride), of andere geneesmiddelen innemen die het serumkalium kunnen verhogen (bv. heparine, trimethoprim of co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers) gebruiken. Als concomitant gebruik van de bovenvermelde stoffen gepast wordt geacht, wordt een regelmatige controle van het serumkalium aanbevolen. 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 worden behandeld met orale antidiabetica of insuline, moet de glykemie de eerste maanden van behandeling met een ACE-remmer zorgvuldig worden gevolgd (zie rubriek 4.5).

Lithium

De combinatie van lithium en lisinopril wordt doorgaans niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

ACE-remmers mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij een verdere behandeling met ACE-remmers essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op andere antihypertensiva waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik in de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antihypertensieve middelen

Als lisinopril gecombineerd wordt met andere antihypertensieve middelen (bv. glyceryltrinitraat en andere nitraten of andere vasodilatoren), kan een bijkomende bloeddrukdaling optreden.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) met ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren

Gegevens uit klinische onderzoeken hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van één enkel middel dat het RAAS beïnvloedt (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 rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en neutraal endopeptidase (NEP)-remmers (bv. racecadotril), 'mammalian target of rapamycin' (mTOR)-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus), vildagliptine of weefselplasminogeen-activatoren kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Diuretica

Als een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van een patiënt die lisinopril krijgt, is het antihypertensieve effect gewoonlijk additief.

Sommige patiënten die al diuretica krijgen, en vooral patiënten bij wie recentelijk een behandeling met diuretica werd gestart, kunnen een te sterke daling van de bloeddruk vertonen bij toevoeging van lisinopril. De mogelijkheid van symptomatische hypotensie met lisinopril kan sterk worden beperkt door het diureticum stop te zetten voor het starten van de behandeling met lisinopril (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.2).

Als lisinopril met een kaliumverliezend diureticum wordt gegeven, kan de door het diureticum veroorzaakte hypokaliëmie worden verbeterd.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumhoudende vervangingszouten en andere geneesmiddelen die de serumkaliumspiegels kunnen verhogen

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normale waarden bleef, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met lisinopril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende vervangingszouten, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie, kunnen leiden tot een significante stijging van het serumkalium. 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 (zie rubriek 4.4).

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

Een reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico van lithiumtoxiciteit verhogen en dus het risico van lithiumtoxiciteit, dat al verhoogd is met ACE-remmers, nog verder verhogen. Gebruik van lisinopril met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moeten de serumlithiumspiegels zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) met inbegrip van acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag

Als ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (d.w.z. acetylsalicylzuur aan ontstekingsremmende doseringsschema's, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's), kan een verminderde antihypertensieve werking optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op het verslechteren van de nierfunctie, met inbegrip van mogelijk acuut nierfalen, en een stijging van het serumkalium, vooral bij patiënten met een lage pre-existerende nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. De combinatie moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en het monitoren van de nierfunctie moet overwogen worden na de start van de gelijktijdige therapie en vervolgens periodiek.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen van vasodilatatie met rood worden, nausea, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kan zijn) na injecteerbaar goud (bijvoorbeeld natriumaurothiomalaat) zijn vaker gemeld bij patiënten die een behandeling met ACE-remmers kregen.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

Concomitant gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan de bloeddruk nog verder doen dalen (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Antidiabetica

Epidemiologische studies hebben aangegeven dat concomitante toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale antidiabetica) het bloedglucoseverlagende effect kan versterken met risico op hypoglykemie. Dat fenomeen trad vooral op tijdens de eerste weken van een gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Acetylsalicylzuur, trombolitica, bètablokkers, nitraten

Lisinopril kan concomitant worden gebruikt met acetylsalicylzuur (in cardiologische dosering), 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 het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

De epidemiologische bewijzen betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet overtuigend. Een kleine toename van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Tenzij verdere behandeling met ACE-remmers essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overschakelen op een andere bloeddrukverlagende behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en eventueel moet een andere behandeling worden gestart. Blootstelling aan een behandeling met ACE-remmers tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) (Zie rubriek 5.3). In geval van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van moeders die ACE-remmers hebben ingenomen, moeten strikt worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie is over het gebruik van lisinopril tijdens de periode van borstvoeding, wordt Lisinopril Sandoz niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding de voorkeur, vooral als borstvoeding wordt gegeven aan een pasgeborene of een premature zuigeling.

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

Bij het rijden met een voertuig of bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat af en toe duizeligheid of vermoeidheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gemeld tijdens behandeling met lisinopril en andere ACE-remmers met de volgende frequenties:

Zeer vaak (\square 1/10), Vaak (\square 1/100 tot $<$ 1/10), Soms (\square 1/1.000 tot $<$ 1/100), Zelden (\square 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: hemoglobinedaling, daling van de hematocriet

zeer zelden: beenmergsuppressie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immuunziekte

Immuunsysteemaandoeningen

niet bekend: anafylactische/anafylactoïde reactie

Endocriene aandoeningen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

zeer zelden: hypoglykemie

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen

vaak: duizeligheid, hoofdpijn

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

zelden: verwardheid, olfactorische stoornissen

niet bekend: depressieve symptomen, syncope

Hart- en bloedvataandoeningen

vaak: orthostatische effecten (met inbegrip van hypotensie)

soms: myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk secundair aan te sterke hypotensie bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4), hartkloppingen, tachycardie. Fenomeen van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

vaak: hoesten

soms: rinitis

zeer zelden: bronchospasme, sinusitis. Allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

Maagdarmsstelselaandoeningen

vaak: diarree, braken

soms: nausea, buikpijn en indigestie

zelden: droge mond

zeer zelden: pancreatitis, intestinaal angio-oedeem, hepatitis - hepatocellulaire of cholestatische, geelzucht en leverfalen (zie rubriek 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen

soms: rash, jeuk

zelden: urticaria, alopecia, psoriasis, overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx (zie rubriek 4.4)

zeer zelden: zweten, pemfigus, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme, cutaan pseudolymfoom.

Er is een symptomencomplex gemeld dat een of meer van de volgende symptomen kan omvatten: koorts, vasculitis, spierpijn, gewrichtspijn/artritis, een positieve antinucleaire factor (ANF), verhoogde bezinkingssnelheid (BS), eosinofilie en leukocytose, rash, fotosensibilisatie of andere dermatologische verschijnselen kunnen optreden.

Nier- en urinewegaandoeningen

vaak: nierinsufficiëntie

zelden: uremie, acute nierinsufficiëntie

zeer zelden: oligurie/anurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

soms: impotentie
zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

soms: vermoeidheid, asthenie

Onderzoeken

soms: stijging van het bloedureum, stijging van het serumcreatinine, stijging van de leverenzymen, hyperkaliëmie
zelden: stijging van het serumbilirubinegehalte, hyponatriëmie.

Gegevens over de veiligheid in klinische studies wijzen erop dat lisinopril doorgaans goed wordt verdragen door pediatrische patiënten met hypertensie en dat het veiligheidsprofiel in die leeftijdsgroep vergelijkbaar is met dat 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen 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 over overdosering bij de mens. Overdosering van ACE-remmers kan gepaard gaan met symptomen van hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

De aanbevolen behandeling van een overdosis is een intraveneus infuus met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing. In geval van hypotensie moet de patiënt in een shockhouding worden geplaatst. Als een behandeling met een angiotensine- II-infuus en/of intraveneuze catecholamines beschikbaar is, kan dat ook worden overwogen. Als de ingestie recent is, kunnen er maatregelen worden genomen om lisinopril te elimineren (bv. braken, maagspoeling, toediening van adsorbentia en natriumsulfaat). Lisinopril kan uit de algemene circulatie worden verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is geïndiceerd bij therapieresistente bradycardie. De vitale lichaamsfuncties, serumelektrolyten en creatinineconcentratie moeten frequent worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Remmers van het angiotensineconverterende enzym, ATC-code: C09A A03

Werkingsmechanisme

Lisinopril is een peptidyl-dipeptidaseremmer. Het remt het angiotensineconverterend enzym (ACE), dat de omzetting van angiotensine-I katalyseert in de vaatvernauwende peptide angiotensine-II. Angiotensine-II stimuleert ook de aldosteronsecretie door de bijnierschors. Remming van ACE resulteert in een daling van de concentraties van angiotensine-II, wat resulteert in een verminderde vasopressoractiviteit en verminderde aldosteronsecretie. Dat laatste kan resulteren in een stijging van de serumkaliumconcentratie.

Farmacodynamische effecten

Hoewel aangenomen wordt dat lisinopril de bloeddruk vooral verlaagt door onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, is lisinopril ook antihypertensief bij patiënten met lage-reninehypertensie. ACE is identiek aan kininase-II, een enzym dat bradykinine afbreekt. Het is nog niet duidelijk of de verhoogde concentraties van bradykinine, een krachtige vaatverwijdende peptide, een rol spelen in de therapeutische effecten van lisinopril.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het effect van lisinopril op de mortaliteit en morbiditeit bij hartfalen werd onderzocht door een hoge dosering (32,5 mg of 35 mg eenmaal daags) te vergelijken met dat van een lage dosering (2,5 of 5 mg eenmaal daags). In een studie bij 3.164 patiënten met een mediane follow-up van 46 maanden bij de overlevende patiënten resulteerde lisinopril in hoge dosering in een daling met 12% van het gecombineerde eindpunt van totale mortaliteit en ziekenhuisopname ongeacht de reden ($p = 0,002$) en in een daling met 8% van de totale mortaliteit en de frequentie van ziekenhuisopname wegens cardiovasculaire redenen ($p=0,036$) in vergelijking met de lage dosering. Er werd een daling van de totale mortaliteit ongeacht de reden (8%; $p = 0,128$) en van de cardiovasculaire mortaliteit (10%; $p = 0,073$) waargenomen. In een post-hocanalyse was het aantal ziekenhuisopnamen wegens hartfalen 24% ($p=0,02$) lager bij de patiënten die werden behandeld met lisinopril in een hoge dosering, dan met de lage dosering. De symptomatische effecten waren vergelijkbaar bij de patiënten die werden behandeld met een hoge of een lage dosering lisinopril.

De resultaten van de studie toonden aan dat het aantal en de aard van de bijwerkingen vergelijkbaar waren bij behandeling met hoge versus lage doseringen van lisinopril. De voorspelbare bijwerkingen die het gevolg waren van ACE-remming, zoals hypotensie en daling van de nierfunctie, waren beheersbaar en noopten zelden tot stopzetting van de behandeling. Hoesten was minder frequent bij de patiënten die werden behandeld met lisinopril in een hoge dosering, dan bij de patiënten die werden behandeld met een lage dosering.

In de GISSI-3-studie, een studie met een 2x2 factorieel design die de effecten van lisinopril en glyceryltrinitraat alleen of in combinatie gedurende 6 weken heeft vergeleken met die van een controle, bij 19.394 patiënten die binnen 24 uur na een acuut myocardinfarct werden behandeld, resulteerde lisinopril in een statistisch significante daling van de mortaliteit met 11% in vergelijking met de controle ($2p=0,03$). De risicoreductie met glyceryltrinitraat was niet significant, maar de combinatie van lisinopril en glyceryltrinitraat verlaagde de mortaliteit significant met 17% in vergelijking met de controle ($2p=0,02$). In de subgroepen van bejaarden (leeftijd > 70 jaar) en vrouwen, die vooraf waren gedefinieerd als patiënten met een hoog mortaliteitsrisico, werd een significant gunstig effect waargenomen op het gecombineerde eindpunt van mortaliteit en hartfunctie. Ook het gecombineerde eindpunt na 6 maanden bij alle patiënten en in de hoogrisicosubgroepen was significant beter bij de patiënten die werden behandeld met lisinopril of lisinopril plus glyceryltrinitraat gedurende 6 weken, wat erop wijst dat lisinopril een preventief effect heeft. Zoals kon worden verwacht bij behandeling met vasodilatoren, werd een verhoogde incidentie van hypotensie en nierdisfunctie waargenomen bij de behandeling met lisinopril, maar dat ging niet gepaard met een proportionele toename van de mortaliteit.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische studie waarin lisinopril werd vergeleken met een calciumantagonist bij 335 patiënten met hypertensie, type 2-diabetes en een beginnende nefropathie (gekenmerkt door microalbuminurie), verlaagde lisinopril 10 mg tot 20 mg eenmaal daags gedurende 12 maanden de systolische/diastolische bloeddruk met 13/10 mm Hg en de urinaire albumine-excretie met 40%. Bij vergelijking met de calciumantagonist die eenzelfde verlaging van de bloeddruk gaf, daalde de urinaire albumine-excretie sterker bij de patiënten die werden behandeld met lisinopril. Dat wijst erop dat de ACE-remmende werking van lisinopril de microalbuminurie verminderde door een direct mechanisme op de nierweefsels boven op het bloeddrukverlagende effect. Een behandeling met lisinopril heeft geen effect op de glykemiecontrole, zoals blijkt uit het ontbreken van een significant effect op het HbA_{1c}-gehalte (geglycosyleerde hemoglobine).

Renine-angiotensine systeem (RAS)-werkende middelen

Het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker werd bestudeerd in twee grootschalige gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of type 2 diabetes mellitus met daarmee gepaard gaande eindorgaanbeschadiging. VA NEPHRON-D werd uitgevoerd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze studies hebben geen significant gunstig effect aangetoond op de renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Er werd daarentegen een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierschade en/of hypotensie waargenomen in vergelijking met monotherapie. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn de resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen derhalve niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die werd ontworpen om het nut te bestuderen van de toevoeging van aliskiren aan een standaardtherapie met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nieraandoening en/of, cardiovasculaire aandoening. De studie werd voortijdig beëindigd als gevolg van een verhoogd risico op nadelige uitkomsten. Er was numeriek een grotere incidentie van cardiovasculair overlijden en beroerte in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo, en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo.

Pediatrische patiënten

In een klinische studie bij 115 pediatrische patiënten van 6-16 jaar met hypertensie, 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 eenmaal per dag de dalbloeddruk op dosisafhankelijke wijze met een consistente bloeddrukverlagende doeltreffendheid bij doseringen van meer dan 1,25 mg. Dat effect werd bevestigd tijdens een stopzettingsfase, waarbij de diastolische bloeddruk met ongeveer 9 mmHg meer steeg bij de patiënten die waren gerandomiseerd naar de placebo, dan bij de patiënten die werden gerandomiseerd naar verdere behandeling met gemiddelde en hoge doseringen van lisinopril. Het dosisafhankelijke bloeddrukverlagende effect van lisinopril was consistent in verscheidene demografische subgroepen: leeftijd, Tannerstadium, geslacht en ras.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lisinopril is een oraal actieve ACE-remmer zonder sulfhydrylgroepen.

Absorptie

Na orale toediening van lisinopril worden de maximale serumconcentraties bereikt binnen ongeveer 7 uur, hoewel er een trend was tot een iets trager bereiken van de maximale serumconcentraties bij patiënten met een acuut myocardinfarct. Op grond van de urinaire recuperatie wordt de gemiddelde mate van absorptie van lisinopril met de onderzochte doseringen (5-80 mg) geraamd op ongeveer 25% met een interindividuele variabiliteit van 6-60%.

De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 16% lager bij patiënten met hartfalen. De absorptie van lisinopril wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel.

Distributie

Lisinopril wordt niet aan andere serumproteïnen gebonden, alleen aan het circulerende angiotensineconverterende enzym (ACE). Studies bij ratten wijzen erop dat lisinopril slecht door de bloed-hersenbarrière gaat.

Eliminatie

Lisinopril wordt niet gemetaboliseerd en wordt volledig in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden. Bij herhaalde toediening heeft lisinopril een effectieve accumulatiehalfwaardetijd van 12,6 uur. De klaring van lisinopril bij gezonde proefpersonen is ongeveer 50 ml/min. De dalende serumconcentraties vertonen een verlengde terminale fase die niet bijdraagt aan accumulatie van de werkzame stof. Die terminale fase vertegenwoordigt waarschijnlijk een verzadigbare binding aan ACE en is niet evenredig aan de dosering.

Leverinsufficiëntie

De stoornis van de leverfunctie bij cirrosepatiënten resulteerde in een daling van de absorptie van lisinopril (ongeveer 30% zoals bepaald door urinaire recuperatie), maar in een sterkere blootstelling (ongeveer 50% meer) dan bij gezonde proefpersonen door een gedaalde klaring.

Nierinsufficiëntie

Bij een verminderde nierfunctie daalt de eliminatie van lisinopril, dat door de nieren wordt uitgescheiden, maar die daling wordt pas klinisch belangrijk als de glomerulusfiltratiesnelheid lager is dan 30 ml/min. Bij lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-80 ml/min) steeg de gemiddelde AUC slechts met 13%. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-30 ml/min) werd een stijging van de gemiddelde AUC met een factor 4,5 waargenomen.

Lisinopril kan door dialyse worden verwijderd. Tijdens een hemodialyse van 4 uur daalden de plasmaconcentraties van lisinopril met gemiddeld 60% bij een dialyseklaring van 40 tot 55 ml/min.

Hartfalen

Patiënten met hartfalen kennen een sterkere blootstelling aan lisinopril in vergelijking met gezonde proefpersonen (een stijging van de AUC met gemiddeld 125%), maar te oordelen naar de urinaire recuperatie van lisinopril vermindert de absorptie met ongeveer 16% in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Ouderen

Ouderen hebben een hogere bloedconcentratie en een hogere AUC (oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve) (ongeveer 60% hoger) dan jongere proefpersonen.

Pediatrische patiënten

Het farmacokinetische profiel van lisinopril werd onderzocht bij 29 pediatrische patiënten van 6 tot 16 jaar met hypertensie met een GFR hoger dan 30 ml/min/1,73 m². Na doseringen van 0,1 tot 0,2 mg/kg werden de piekplasmaconcentraties van lisinopril in evenwichtstoestand bereikt binnen 6 uur en bedroeg de mate van absorptie ongeveer 28%, te oordelen naar de urinaire recuperatie. Die waarden zijn vergelijkbaar met wat eerder bij volwassenen is gemeten. De AUC- en de C_{max}-waarden bij kinderen in deze studie waren consistent met die bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van algemene farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Remmers van het angiotensineconverterend enzym als klasse hebben bijwerkingen op de late foetale ontwikkeling met foetale dood en congenitale effecten, vooral op de schedel, als gevolg. Ook werden foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiretardatie en een open ductus Botalli gerapporteerd. Die ontwikkelingsafwijkingen worden gedeeltelijk toegeschreven aan een direct effect van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensinesysteem en gedeeltelijk aan ischemie door hypotensie bij de moeder en een daling van de foetoplacentaire bloedstroom en van de toevoer van zuurstof/voedingsstoffen naar de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Natriumcroscarmellose
Maiszetmeel
Mannitol (E 421)
Magnesiumstearaat
Rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lisinopril Sandoz 5 mg

Polyvinylchloride/aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 10, 14, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 98 en 100 tabletten.

Lisinopril Sandoz 20 mg

Polyvinylchloride/aluminium blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 en 100x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Lisinopril Sandoz 5 mg tabletten: BE244964

Lisinopril Sandoz 20 mg tabletten: BE244982

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 januari 2003

Datum van laatste hernieuwing: 13 november 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2022