

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisinopril Viatris 5 mg tabletten
Lisinopril Viatris 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat lisinoprildihydraat overeenkomend met 5 mg watervrij lisinopril.
Elke tablet bevat lisinoprildihydraat overeenkomend met 20 mg watervrij lisinopril.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

De tabletten van 5 mg zijn wit, rond, met opdruk 5 aan de ene zijde en een breukstreep aan de andere. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

De tabletten van 20 mg zijn wit, vijfhoekig, met een opdruk 20 aan de ene zijde en een breukstreep aan de andere. 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

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

Niercomplicaties van diabetes mellitus

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet individueel worden aangepast volgens het profiel van de patiënt en de respons van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Hypertensie

Lisinopril tabletten kunnen gebruikt worden als monotherapie of in combinatie met antihypertensiva van andere klassen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Startdosering

Bij patiënten met hypertensie is de gebruikelijke aanbevolen begindosering 10 mg. Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (in het bijzonder,

renovasculaire hypertensie, zout- en/of vochtverlies, hartdecompensatie of ernstige hypertensie) kunnen bij de eerste dosis een overmatig sterke daling van hun bloeddruk ondervinden. Een startdosering van 2,5-5 mg is aanbevolen bij deze patiënten en de behandeling moet worden ingezet onder medisch toezicht. Een lagere startdosering is vereist bij nierfalen (zie tabel 1 hieronder).

Onderhoudsdosis

De gebruikelijke doeltreffende onderhoudsdosering is 20 mg toegediend als eenmalige dagelijkse dosis. Als het gewenste therapeutische effect niet bereikt kan worden binnen een periode van 2 tot 4 weken op een zeker dosisniveau, kan de dosering over het algemeen verder verhoogd worden. De maximale dosis gebruikt in langdurig gecontroleerd klinisch onderzoek was 80 mg/dag.

Patiënten behandeld met diuretica

Symptomatische hypotensie kan optreden na het inzetten van een therapie met lisinopril. De kans hierop is hoger bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met diuretica. Voorzichtigheid is daarom aanbevolen aangezien deze patiënten kunnen lijden aan volume- en/of zoutdepletie. Zo mogelijk moet het diureticum 2 tot 3 dagen vóór de aanvang van de therapie met lisinopril worden gestopt. Bij hypertensiepatiënten die niet mogen stoppen met het diureticum, moet de behandeling met lisinopril worden ingezet met een dosis van 5 mg. De nierfunctie en serumkaliumspiegel moeten worden gevolgd. De daaropvolgende dosering van lisinopril moet worden aangepast volgens de respons van de bloeddruk. Als dit nodig blijkt, mag de behandeling met diureticum worden hervat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Dosisaanpassing bij nierfalen

De dosering bij patiënten met nierfalen moet steunen op de creatinineklaring zoals uiteengezet in tabel 1 hieronder.

Tabel 1 Dosisaanpassing bij nierfalen.

Creatinineklaring (ml/min)	Startdosering (mg/dag)
<i>Minder dan 10 ml/min (ook voor patiënten onder dialyse)</i>	2,5 mg *
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

*De dosering en/of toedieningsfrequentie kan aangepast worden naar gelang van de respons van de bloeddruk.

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

Gebruik bij hypertensieve pediatrie patiënten van 6 tot 16 jaar

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

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

Hartfalen

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen moet lisinopril gebruikt worden als adjuvante therapie bij diuretica en, als dit nodig is, digitalis of bètablokkers. Lisinopril kan ingezet worden met een startdosering van 2,5 mg eenmaal daags, en dit moet gebeuren onder medisch toezicht om het initiële effect op de bloeddruk te bepalen. De dosis lisinopril moet verhoogd worden:

- met stappen niet groter dan 10 mg
- met tussenpozen van niet minder dan 2 weken
- tot de hoogste dosis verdragen door de patiënt tot een maximum van 35 mg éénmaal per dag

De dosisaanpassing moet worden gebaseerd op de klinische respons van de individuele patiënten.

Patiënten met een hoog risico van symptomatische hypotensie bv. patiënten met zoutdepletie met of zonder hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die een krachtige diuretische therapie hebben ondergaan, moeten zo mogelijk hersteld zijn van deze aandoeningen voordat de therapie met lisinopril wordt ingezet. De nierfunctie en serumkaliumspiegel moeten worden gevolgd (zie rubriek 4.4).

Acuut myocardinfarct

Patiënten moeten, zo nodig, de standaard aanbevolen behandelingen krijgen zoals trombolytica, aspirine en bètablokkers. Intraveneus of transdermaal toegediend glyceryltrinitraat kan gebruikt worden samen met lisinopril.

Startdosering (eerste 3 dagen na infarct)

De behandeling met lisinopril kan ingezet worden binnen 24 uur na het begin van symptomen. De behandeling mag niet ingezet worden als de systolische bloeddruk lager is dan 100 mm Hg. De eerste dosis van lisinopril is 5 mg oraal, gevolgd door 5 mg na 24 uur, 10 mg na 48 uur en dan 10 mg éénmaal per dag. Patiënten met een lage systolische bloeddruk (120 mm Hg of minder) bij het begin van de behandeling of tijdens de eerste 3 dagen na het infarct moeten een lagere dosis (2,5 mg oraal) krijgen (zie rubriek 4.4).

In geval van nierfalen (creatinineklaring < 80 ml/min) moet de initiële lisinoprildosering aangepast worden volgens de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

Onderhoudsdosis

De onderhoudsdosering is 10 mg eenmaal daags. Als hypotensie optreedt (systolische bloeddruk minder dan of gelijk aan 100 mm Hg) kan een dagelijkse onderhoudsdosis van 5 mg zo nodig toegediend worden met tijdelijke verminderingen tot 2,5 mg. Als langdurige hypotensie optreedt (systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg gedurende meer dan 1 uur) moet de behandeling met lisinopril gestopt worden.

De behandeling moet 6 weken worden volgehouden en dan moet de patiënt opnieuw geëvalueerd worden. Patiënten die symptomen ontwikkelen van hartfalen moeten lisinopril blijven nemen (zie rubriek 4.2).

Niercomplicaties van diabetes mellitus

Bij hypertensiepatiënten met type 2 diabetes mellitus en beginnende nefropathie is de dosering 10 mg lisinopril eenmaal daags, wat zo nodig verhoogd kan worden tot 20 mg éénmaal per dag, om een diastolische bloeddruk onder 90 mm Hg te bereiken, gemeten in zittende houding.

In geval van nierfalen (creatinineklaring < 80 ml/min) moet de initiële lisinoprildosering aangepast worden volgens de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

Pediatrische patiënten

Er bestaat beperkte ervaring met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid bij hypertensieve kinderen ouder dan 6 jaar, maar geen ervaring met betrekking tot andere indicaties (zie rubriek 5.1). Lisinopril wordt niet aanbevolen bij kinderen voor andere indicaties dan hypertensie.

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

Bejaarden

In klinisch onderzoek was er geen leeftijdsgerelateerd verschil in de werkzaamheid of veiligheidsprofielen van het geneesmiddel. Wanneer echter hoge leeftijd gepaard gaat met achteruitgang van de nierfunctie, moeten de richtlijnen in tabel 1 gebruikt worden om de startdosering van lisinopril te bepalen. Daarna moet de dosering aangepast worden volgens de respons van de bloeddruk.

Gebruik bij niertransplantatiepatiënten

Er is geen ervaring met de toediening van lisinopril bij patiënten met een recente niertransplantatie. Behandeling met lisinopril is daarom niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Lisinopril tabletten moet per os worden toegediend in één enkele dagdosis. Net als alle andere medicatie die eenmaal daags wordt ingenomen, dient lisinopril elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. Voedsel heeft geen invloed op de absorptie van lisinopril.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere angiotensine converterende enzymremmers (ACE-remmers) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met een eerdere ACE-remmertherapie.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Gelijktijdig gebruik met een behandeling met sacubitril/valsartan. Lisinopril mag ten vroegste 36 uur na de laatste toediening van sacubitril/valsartan worden opgestart (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Lisinopril Viatris met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie is zeldzaam bij ongecompliceerde hypertensieve patiënten. Bij hypertensiepatiënten op lisinopril is er meer kans op hypotensie als de patiënt volumedepletie vertoont bv. door een diuretische therapie, zoutbeperking in het dieet, dialyse, diarree of braken, of ernstige renineafhankelijke hypertensie heeft (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met hartfalen met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie werd symptomatische hypotensie waargenomen. De kans hierop is hoger bij patiënten met

ernstiger hartfalen, weerspiegeld door het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of functioneel nierfalen. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie moeten de start van de therapie en de dosisaanpassingen nauwlettend worden gevolgd. Dezelfde voorzorgen gelden voor patiënten met een ischemische hart- of cerebrovasculaire aandoening bij wie een sterke bloeddrukdaling kan leiden tot myocardinfarct of cerebrovasculair accident.

Bij hypotensie moet de patiënt op de rug gelegd worden en zo nodig een intraveneuze infusie met normale fysiologische oplossing krijgen. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder probleem kunnen worden toegediend zodra de bloeddruk is gestegen na volumetrische expansie.

Bij sommige patiënten met hartfalen met een normale of lage bloeddruk kan de systemische bloeddruk verder dalen door lisinopril. Dit effect is verwacht en is gewoonlijk geen reden om de behandeling te beëindigen. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan het nodig zijn om de dosis te verlagen of de lisinoprilbehandeling te stoppen.

Hypotensie bij acuut myocardinfarct

De behandeling met lisinopril mag niet ingezet worden bij acute myocardinfarctpatiënten met risico op verdere ernstige hemodynamische verergering na de behandeling met een vasodilatator. Het gaat om patiënten met een systolische bloeddruk van 100 mm Hg of lager of in cardiogene shock. Tijdens de eerste 3 dagen na het infarct moet de dosering verlaagd worden als de systolische bloeddruk 120 mm Hg bedraagt of lager. De onderhoudsdoses moeten verlaagd worden tot 5 mg of tijdelijk tot 2,5 mg als de systolische bloeddruk 100 mm Hg is of lager. Als de hypotensie aanhoudt (langer dan 1 uur een systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg), dan moet de behandeling met lisinopril gestopt worden.

Aorta- en mitralisklepstenose, hypertrofe cardiomyopathie

Net als andere ACE-remmers, moet lisinopril voorzichtig worden toegediend aan patiënten met mitralisklepstenose en obstructie van de uitstoot van de linkerkamer zoals aortastenose of hypertrofe cardiomyopathie.

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.

Nierinsufficiëntie

In geval van nierfalen (creatinineklaring < 80 ml/min) moet de initiële lisinoprildosering worden aangepast volgens de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1 in rubriek 4.2) en dan als functie van de respons van de patiënt op de behandeling. Routinecontrole van kalium en creatinine maakt deel uit van de normale medische praktijk voor deze patiënten.

Bij patiënten met hartfalen kan hypotensie na het inzetten van de therapie met ACE-remmers leiden tot een verdere achteruitgang van de nierfunctie. Acuut nierfalen, gewoonlijk omkeerbaar, werd gemeld in deze situatie.

Bij sommige patiënten met bilaterale nierslagaderstenose of stenose van de slagader in een alleen overblijvende nier, die werden behandeld met ACE-remmers, werden een stijging in bloedureum en serumcreatinine waargenomen. Deze waren gewoonlijk omkeerbaar na beëindiging van de therapie. De kans hierop is hoger bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als er renovasculaire hypertensie aanwezig is, is er een hoger risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet de behandeling opgestart worden onder nauwlettend medisch toezicht, met lage doses en een zorgvuldige titratie. Aangezien de behandeling met diuretica een bijdragende factor kan zijn voor het bovengenoemde probleem, moet hiermee worden gestopt en de nierfunctie moet worden gevolgd tijdens de eerste weken van de lisinopriltherapie.

Sommige hypertensiepatiënten zonder waarneembare bestaande renale vasculaire aandoening hebben een stijging ontwikkeld in bloedureum en serumcreatinine. Dit was gewoonlijk niet ernstig en van voorbijgaande aard, vooral wanneer lisinopril gelijktijdig werd toegediend met een diureticum. De kans hierop is hoger bij patiënten met bekend nierfalen. Het kan nodig zijn om de dosis van het diureticum en/of lisinopril te verminderen of om één of beide behandelingen te beëindigen.

Bij acuut myocardinfarct mag de behandeling met lisinopril niet ingezet worden bij patiënten met tekenen van nierdisfunctie, gedefinieerd als een serumcreatinineconcentratie boven 177 micromol/l en/of proteïnurie boven 500 mg/24 uur. Als er zich nierdisfunctie ontwikkelt tijdens de behandeling met lisinopril (serumcreatinineconcentratie boven 265 micromol/l of een verdubbeling van de waarde voor de behandeling), dan moet de arts overwegen om de behandeling met lisinopril af te bouwen.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem in aangezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx werd zelden gemeld bij patiënten met ACE-remmers, waaronder lisinopril. Dit kan optreden op om het even welk ogenblik tijdens de therapie. In zulke gevallen moet de behandeling met lisinopril direct gestopt worden en de geschikte behandeling en het geschikte toezicht worden ingesteld om zeker te stellen dat de symptomen volledig verdwijnen voordat de patiënten ontslagen worden. Zelfs in de gevallen waar alleen de tong gezwollen is, zonder ademnood, kunnen patiënten langdurig toezicht vereisen, aangezien het kan zijn dat behandeling met antihistaminica en corticosteroiden niet volstaat.

Zeer zelden werden dodelijke gevallen gemeld door angio-oedeem geassocieerd met laryngeaal oedeem of tongoedeem. Patiënten met aantasting van de tong, glottis of larynx, lopen kans op luchtwegobstructie, vooral die met een voorgeschiedenis van luchtwegoperaties. In zulke gevallen moet onmiddellijk een spoedbehandeling worden ingezet. Dit kan de toediening van adrenaline omvatten en/of het openhouden van de luchtwegen. De patiënt moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gehouden tot de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen.

ACE-remmers veroorzaken angio-oedeem bij een groter percentage zwarte patiënten dan bij niet zwarte patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem zonder verband met ACE-remmers kunnen een hoger risico lopen van angio-oedeem toegediend samen met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het verhoogde risico op angio-oedeem. Een behandeling met sacubitril/valsartan mag ten vroegste worden gestart 36 uur na de laatste dosis van Lisinopril Viatris. Een behandeling met Lisinopril Viatris mag ten vroegste worden gestart 36 uur na de laatste dosis van sacubitril/valsartan (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

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

Anafylactoïde reacties bij hemodialysepatiënten

Anafylactoïde reacties werden gemeld bij patiënten op dialyse met hoge fluxmembranen (bv. AN 69) die gelijktijdig behandeld worden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan te gebruiken of een verschillende klasse van antihypertensiva.

Anafylactoïde reacties tijdens lage densiteit lipoproteïnen (LDL) aferese

In zeldzame gevallen vertoonden patiënten op ACE-remmers tijdens lage densiteit lipoproteïnen (LDL) aferese met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden voorkomen door tijdelijk de behandeling met ACE-remmers vóór elke desensitisatie te onderbreken.

Desensitisatie

Patiënten die ACE-remmers kregen tijdens een desensitisatiebehandeling (bv. met bijengif) hebben anafylactoïde reacties vertoond. Bij dezelfde patiënten werden deze reacties vermeden als de behandeling met ACE-remmers tijdelijk werd gestopt, maar ze traden opnieuw op als het geneesmiddel weer werd toegediend.

Leverfalen

Zeer zelden werden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en progresseert naar fulminante necrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is nog niet opgehelderd. Patiënten op lisinopril die geelzucht of duidelijke stijgingen ontwikkelen in de leverenzymen moeten stoppen met lisinopril en de geschikte medische opvolging krijgen.

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie werden gemeld bij patiënten op ACE-remmers. Bij patiënten met een normale nierfunctie zonder andere complicerende factoren komt neutropenie zelden voor. Neutropenie en agranulocytose zijn omkeerbaar als de behandeling met de ACE-remmer gestaakt wordt. Lisinopril moet uiterst voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een vasculaire collageenziekte, op immunosuppressieve therapie, op allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral bij een bekende verstoorde nierfunctie. Sommige van deze patiënten hebben ernstige infecties ontwikkeld, die in enkele gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticatherapie. Als lisinopril wordt gebruikt bij deze patiënten, is het raadzaam om regelmatig de witte bloedcellen te laten tellen en de patiënten moeten de instructie krijgen om elk teken van infectie te melden.

Ras

ACE-remmers veroorzaken angio-oedeem bij een groter percentage zwarte patiënten dan bij niet zwarte patiënten.

Net als andere ACE-remmers kan lisinopril de bloeddruk minder doeltreffend verlagen bij zwarte patiënten dan bij niet zwarte mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van aandoeningen door een laag reninegehalte in de zwarte populatie hypertensiepatiënten.

Hoesten

Hoesten werd gemeld bij gebruik van ACE-remmers. Het hoesten is typisch niet-productief, aanhoudend en verdwijnt als de therapie gestaakt wordt. Hoesten geïnduceerd door ACE-remmers moet overwogen worden als onderdeel van de differentiële diagnose van hoesten.

Chirurgie/anesthesie

Bij patiënten die een zware operatie ondergaan of tijdens anesthesie met hypotensie-producerende middelen, kan lisinopril de vorming van angiotensine-II blokkeren als gevolg van compenserende uitscheiding van renine. Als hypotensie optreedt en er beschouwd wordt dat deze te wijten is aan dit mechanisme, kan deze gecorrigeerd worden door volume-expansie.

Hyperkaliëmie

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is meestal niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met nierinsufficiëntie of diabetes mellitus of die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol), heparine en vooral aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers innemen, kan echter hyperkaliëmie optreden. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers bij patiënten die ACE-remmers krijgen, en de serumkaliumspiegel en de nierfunctie moeten regelmatig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.5).

Een regelmatige controle van het serumkalium is ook aanbevolen als gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), heparine, aldosteronantagonisten, trimethoprim of co-trimoxazol geschikt wordt geacht.

Diabetici

Bij diabetici behandeld met orale antidiabetica of insuline moet de glykemische controle nauwlettend worden gevolgd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Lithium

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

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: ACE-remmers mogen niet ingezet worden tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers beschouwd wordt als essentieel, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overgeschakeld worden naar alternatieve antihypertensieve behandelingen waarvoor het veiligheidsprofiel bekend is voor gebruik bij zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestopt worden, en, als dit aangewezen is, moet er een alternatieve therapie worden ingezet (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Borstvoeding: Gebruik van lisinopril is niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

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

Diuretica

Wanneer een diureticum wordt toegevoegd aan de therapie van een patiënt op lisinopril is het antihypertensieve effect gewoonlijk additief.

Patiënten die al diuretica gebruiken en vooral die bij wie de diureticumtherapie onlangs werd ingesteld, kunnen soms een overmatige daling in de bloeddruk vertonen wanneer lisinopril wordt toegevoegd. De mogelijkheid van symptomatische hypotensie met lisinopril kan tot een minimum beperkt worden door de behandeling met diureticum te stoppen voordat die met lisinopril wordt ingezet (zie rubrieken 4.4 en 4.2).

Kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers

Hoewel de serumkaliumspiegel gewoonlijk binnen normale grenzen blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met lisinopril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers kunnen leiden tot beduidende stijgingen in het serumkalium. Voorzichtigheid is ook geboden als lisinopril samen wordt toegediend met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. Daarom wordt de combinatie van lisinopril en de bovenstaande geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, is voorzichtigheid geboden en moet het serumkalium vaak gecontroleerd worden.

Als lisinopril samen met een kaliumafdrijvend diureticum wordt toegediend, kan hypokaliëmie door diuretica bijgestuurd worden.

Ciclosporine

Er kan hyperkaliëmie optreden bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Monitoring van het serumkalium is aanbevolen.

Heparine

Er kan hyperkaliëmie optreden bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Monitoring van het serumkalium is aanbevolen.

Lithium

Omkeerbare stijgingen van de serumlithiumspiegel en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico verhogen van lithiumtoxiciteit en de zo al verhoogde kans op lithiumtoxiciteit met ACE-remmers verhogen. Gebruik van lisinopril samen met lithium is niet aanbevolen, maar als de gecombineerde therapie noodzakelijk blijkt, is een nauwlettend toezicht op de lithiumconcentratie noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID), inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag

Wanneer ACE-remmers gelijktijdig met niet-steroïdale ontstekingsremmers (d.w.z. acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosering, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) worden toegediend, kan een verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Concomiterend gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een hoger risico op verslechtering van de nierfunctie, met inbegrip van mogelijk acuut nierfalen, en een stijging van het serumkalium, vooral bij patiënten die reeds een slechte nierfunctie hebben. Deze effecten zijn doorgaans reversibel. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van deze combinatie, vooral bij ouderen. De patiënten dienen voldoende gehydrateerd te worden en er moet worden overwogen om de nierfunctie te controleren na de start van de concomiterende behandeling en periodiek daarna.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen van vasodilatatie waaronder roodheid, misselijkheid, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kunnen zijn) na goudinjecties (bijvoorbeeld, natriumaurothiomalaat) werden vaker gemeld bij patiënten op ACE-remmers.

Andere antihypertensiva

Wanneer lisinopril gecombineerd wordt met andere antihypertensieve middelen (bv. glyceryltrinitraat en andere nitraten, of andere vasodilatoren) kan de bloeddruk verder dalen.

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

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

Gelijktijdig gebruik van sommige anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan leiden tot een verdere daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verzwakken.

Antidiabetica

Epidemiologisch onderzoek heeft erop gewezen dat gelijktijdige toediening van ACE-inhibitoren en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglykemiërende middelen) het bloedglucoseverlagende effect kunnen versterken met risico van hypoglykemie. Dit verschijnsel leek meer op te treden tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met nieraandoeningen.

Acetylsalicylzuur, trombolytica, bètablokkers, nitraten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers is niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het 2e en 3e trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Epidemiologische gegevens over het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was niet overtuigend; een kleine stijging in het risico kan echter niet uitgesloten worden. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers beschouwd wordt als essentieel, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overgeschakeld worden naar alternatieve antihypertensieve behandelingen waarvoor het veiligheidsprofiel bekend is voor gebruik bij zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestopt worden, en, als dit gepast is, moet er een alternatieve therapie worden ingezet.

Van blootstelling aan ACE-remmers tijdens de tweede en derde trimesters is bekend dat dit foetotoxiciteit induceert bij mensen (verzwakte nierfunctie, oligohydramnie, vertraagde schedelossificatie) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Als blootstelling aan ACE-remmers zich zou hebben voorgedaan vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, dan is een echografie om de foetale nierfunctie en schedel te controleren aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeder ACE-remmers hebben gebruikt, moeten nauwlettend bewaakt worden voor hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Aangezien er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Lisinopril tijdens de periode van borstvoeding wordt Lisinopril niet aanbevolen en moet de voorkeur worden gegeven aan andere behandelingen met een beter veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding, vooral wanneer borstvoeding aan een pasgeboren of premature zuigeling wordt gegeven.

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

Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, moet er rekening mee gehouden worden dat soms duizeligheid of uitputting kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden met de volgende frequenties waargenomen en gemeld tijdens de behandeling met lisinopril en andere ACE-remmers: 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: dalingen in hemoglobine, dalingen in hematocriet.

Zeer zelden: beenmergdepressie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immune aandoening.

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: stemmingswisselingen, paresthesie, draaierigheid, smaakstoornissen, slaapstoornissen, hallucinaties

Zelden: geestesverwardheid, verstoorde reukzin

Niet bekend: symptomen van depressie, syncope

Hart- en bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische effecten (inclusief hypotensie)

Soms: myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk als gevolg van te sterke hypotensie bij patiënten met een hoger risico (zie rubriek 4.4), palpitaties, tachycardie, fenomeen van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoesten
Soms: rhinitis
Zeer zelden: bronchospasme, sinusitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: diarree, braken
Soms: misselijkheid, buikpijn en indigestie
Zelden: droge mond
Zeer zelden: pancreatitis, intestinaal angio-oedeem, hepatitis – hepatocellulair of cholestatisch, geelzucht en leverfalen (zie rubriek 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: uitslag, jeuk
Zelden: netelroos, alopecia, psoriasis, overgevoeligheid/angio-oedeem: angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden: zweten, pemfigus, toxisch epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme, cutaan pseudolymfoom

Een symptomencomplex werd gemeld dat één of meerdere van de volgende symptomen kan omvatten: koorts, vasculitis, myalgie, gewrichtspijn/artritis, positieve test voor antinucleaire antilichamen (ANA), verhoogde sedimentatiesnelheid van rode bloedcellen (ESR), eosinofilie en leukocytose, uitslag, gevoeligheid voor licht of andere dermatologische symptomen kunnen optreden.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: nierdisfunctie
Zelden: uremie, acuut nierfalen
Zeer zelden: oligurie/anurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: impotentie
Zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid, asthenie

Onderzoeken

Soms: stijging in bloedureum, stijging in serumcreatinine, stijging in leverenzymen, hyperkaliëmie
Zelden: stijging in serumbilirubine, hyponatriëmie

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

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

Symptomen

Er is slechts een beperkt aantal gegevens beschikbaar over overdosering bij mensen. Symptomen geassocieerd met overdosering van ACE-remmers kunnen omvatten: hypotensie, circulatoire shock, elektrolytstoornissen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten.

Behandeling

De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van een normale zoutoplossing. Als hypotensie optreedt, moet de patiënt in shockpositie worden geplaatst. Als dit voorhanden is, kan een behandeling met infusie van angiotensine II en/of intraveneuze catecholamines ook worden overwogen. Als de inname recent is, neem dan maatregelen gericht op de eliminatie van lisinopril (bv. braken, maagspoeling, toediening van absorberende middelen en natriumsulfaat). Lisinopril kan uit de algemene circulatie verwijderd worden door hemodialyse (zie rubriek 4.4). Voor de behandeling van bradycardie of ernstige vagale reacties dient atropine te worden toegediend. Behandeling met een pacemaker is geïndiceerd voor therapieresistente bradycardie. De levensteken, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten vaak worden gevolgd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem, ACE-remmers, enkelvoudige, ATC-code: C09AA03.

Werkingsmechanisme

Lisinopril is een peptidyl-dipeptidaseremmer. Het inhibeert het angiotensine converterend enzym (ACE) dat de omzetting katalyseert van angiotensine I in het vaatvernauwende peptide, angiotensine II. Angiotensine II stimuleert ook de aldosteronsecretie door de bijnierschors. Inhibitie van ACE leidt tot lagere concentraties van angiotensine II, waardoor de vasopressineactiviteit en de aldosteronsecretie verminderen. De daling in de aldosteronsecretie kan leiden tot een hogere serumkaliumconcentratie.

Farmacodynamische effecten

Hoewel verondersteld wordt dat het mechanisme waardoor lisinopril de bloeddruk verlaagt voornamelijk ligt aan de primaire onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, is lisinopril antihypertensief zelfs bij patiënten met hypertensie door lage renineconcentraties. ACE is identiek aan kininase II, een enzym dat bradykinine afbreekt. Of gestegen concentraties in bradykinine, een krachtige vasodilatatorpeptide, een rol spelen in de therapeutische effecten van lisinopril, moet nog opgehelderd worden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het effect van lisinopril op de mortaliteit en morbiditeit bij hartfalen werd bestudeerd door een hoge dosis (32,5 mg of 35 mg éénmaal per dag) te vergelijken met een lage dosis (2,5 mg of 5 mg éénmaal per dag). In een onderzoek met 3164 patiënten, met een mediane follow-up van 46 maanden voor overlevende patiënten, produceerde een hoge dosis lisinopril een risicoreductie van 12% voor het gecombineerde eindpunt van mortaliteit door alle oorzaken en ziekenhuisopname door alle oorzaken ($p = 0,002$) en een risicoreductie van 8% in mortaliteit door alle oorzaken en cardiovasculaire ziekenhuisopname ($p = 0,036$) vergeleken met de lage dosis. Er werd een risicoreductie waargenomen voor mortaliteit door alle oorzaken (8 %; $p = 0,128$) en cardiovasculaire mortaliteit (10 %; $p = 0,073$).

In een post-hoc analyse daalde het aantal ziekenhuisopnamen voor hartfalen met 24 % ($p=0,002$) bij patiënten op hoge doses lisinopril vergeleken met lage doses. De symptomatische positieve effecten waren vergelijkbaar bij patiënten behandeld met hoge en lage doses lisinopril.

De resultaten van het onderzoek wezen uit dat de algemene bijwerkingsprofielen voor patiënten behandeld met een hoge of lage dosis lisinopril vergelijkbaar waren in aard en aantal. Voorspelbare evenementen als gevolg van de ACE-remming, zoals hypotensie of veranderde nierfunctie, waren beheersbaar en leidden zelden tot terugtrekking uit de behandeling. Hoesten kwam minder vaak voor bij patiënten behandeld met een hoge dosis lisinopril vergeleken met een lage dosis.

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-organeschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

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

In het GISSI-3-onderzoek, met een 2x2 factoriële opzet om de effecten te vergelijken van lisinopril en glyceryltrinitraat alleen toegediend of in combinatie gedurende 6 weken t.o.v. controle bij 19.394 patiënten die de behandeling kregen binnen 24 uur na een acuut myocardiinfarct, produceerde lisinopril een statistisch significante risicoreductie in mortaliteit

van 11 % t.o.v. controle ($2p = 0,03$). De risicoreductie met glyceryltrinitraat was niet significant, maar de combinatie van lisinopril en glyceryltrinitraat produceerde een significante risicoreductie in mortaliteit van 17 % t.o.v. controle ($2p = 0,02$). In subgroepen van bejaarden (leeftijd > 70 jaar) en vrouwen, vooraf gedefinieerd als patiënten met een hoog mortaliteitsrisico, werden significante voordelen waargenomen voor een gecombineerd eindpunt van mortaliteit en hartfunctie. Het gecombineerde eindpunt voor alle patiënten, waaronder de subgroepen met hoog risico, vertoonde na 6 maanden ook een significant voordeel voor degenen die behandeld werden met lisinopril of lisinopril plus glyceryltrinitraat gedurende 6 weken, wat wees op een preventief effect van lisinopril.

Zoals verwacht kan worden voor elke vasodilerende behandeling, was de hogere incidentie van hypotensie en nierdisfunctie geassocieerd met de lisinoprilbehandeling, maar deze werd niet geassocieerd met een proportionele stijging in de mortaliteit.

In een dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter onderzoek waarin lisinopril werd vergeleken met een calciumkanaalblokker bij 335 hypertensieve patiënten met type 2 diabetes mellitus met beginnende nefropathie gekenmerkt door microalbuminurie, lisinopril 10 mg tot 20 mg eenmaal daags toegediend gedurende 12 maanden, verminderde de systolische/diastolische bloeddruk met 13/10 mm Hg en de albumine-uitscheidingssnelheid in de urine met 40 %. Vergeleken met de calciumkanaalblokker, die een vergelijkbare daling in de bloeddruk produceerde, vertoonden patiënten behandeld met lisinopril een significant sterkere daling in de urinaire albumine-uitscheidingssnelheid, wat erop wijst dat de ACE-remmende werking van lisinopril de microalbuminurie verminderde door rechtstreekse inwerking op het nierweefsel naast het bloeddrukverlagende effect.

De behandeling met lisinopril heeft geen invloed op de glykemische controle, wat blijkt uit het uitblijven van een significant effect op de concentraties van geglykeerd hemoglobine (HbA_{1c}).

Pediatrische patiënten

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lisinopril is een oraal actieve niet-sulfydrylbevattende ACE-remmer.

Absorptie

Na orale toediening van lisinopril treden piekserumconcentraties op binnen ongeveer 7 uur, hoewel er een neiging te zien was tot enige vertraging in het bereiken van piekserumconcentraties bij patiënten met een acuut myocardinfarct. Op basis van het urinaire herstel is de gemiddelde absorptie van lisinopril ongeveer 25 % met een variabiliteit tussen patiënten van 6-60 % over het bestudeerde doseringsbereik (5-80 mg). 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 lijkt niet te binden aan andere serumeiwitten dan aan circulerend angiotensineconverterend enzym (ACE). Onderzoek bij ratten wees uit dat lisinopril slecht door de bloed-hersenbarrière dringt.

Biotransformatie/Eliminatie

Lisinopril ondergaat geen metabolisme en wordt geheel onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij herhaaldelijke toediening heeft lisinopril een effectieve accumulatiehalfwaardetijd van 12,6 uur. De klaring van lisinopril bij gezonde proefpersonen is ongeveer 50 ml/min. Dalende serumconcentraties vertonen een verlengde eindfase, die niet bijdraagt tot geneesmiddelaccumulatie. De terminale fase vertegenwoordigt waarschijnlijk een verzadigbare binding aan ACE en is niet proportioneel met de dosis.

Leverinsufficiëntie

De verstoring van de leverfunctie bij cirrosepatiënten leidde tot een verminderde lisinoprilabsorptie (ongeveer 30 % zoals bepaald door urinair herstel) en een stijging in de blootstelling (ongeveer 50 %) vergeleken met gezonde patiënten, als gevolg van de verminderde klaring.

Nierinsufficiëntie

Bij een verstoorde nierfunctie vermindert de eliminatie van lisinopril, dat via de nieren wordt uitgescheiden, maar deze daling wordt pas klinisch belangrijk als de glomerulaire filtratiesnelheid lager is dan 30 ml/min. Bij licht tot matig nierfalen (creatinineklaring 30-80 ml/min) was de gemiddelde AUC slechts 13 % groter, terwijl een toename met een factor 4,5 in de gemiddelde AUC werd waargenomen bij ernstig nierfalen (creatinineklaring 5-30 ml/min).

Lisinopril kan door dialyse geëlimineerd worden. Tijdens 4 uur hemodialyse daalde de plasmaconcentratie van lisinopril gemiddeld met 60 %, bij een dialyseklaring tussen 40 en 55 ml/min.

Hartfalen

Patiënten met hartfalen vertonen een sterkere blootstelling aan lisinopril vergeleken met gezonde patiënten (een gemiddelde toename van de AUC met 125 %), maar op basis van het urinaire herstel van lisinopril is de absorptie ongeveer 16 % lager dan bij gezonde patiënten.

Bejaarden

Oudere patiënten hebben hogere bloedspiegels en hogere waarden voor de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (toename met ongeveer 60 %) dan jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Pre-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 herhaaldelijke dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. ACE-remmers als klasse bleken bijwerkingen te induceren op de late foetale ontwikkeling, wat leidde tot foetaal overlijden en congenitale effecten, vooral met betrekking tot de schedel.

Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiachterstand en ductus arteriosus persistens werden ook gemeld. Deze ontwikkelingsafwijkingen worden verondersteld deels te wijten te zijn aan een rechtstreekse werking van ACE-remmers op het foetale renin-angiotensine systeem en deels aan de ischemie als gevolg van moederlijke hypotensie en dalingen in de foetale-placentale doorbloeding en toelevering van zuurstof/voedingsstoffen aan de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat
Talk
Mannitol
Maïszetmeel
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 mg: PVC/aluminium blisterverpakkingen van 14, 15, 28, 30, 50, 60 of 100 tabletten.
20 mg: PVC/aluminium blisterverpakkingen van 14, 15, 28, 30, 50 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Viatrix GX
Terhulpsesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Lisinopril Viatriis 5 mg tabletten: BE221103
Lisinopril Viatriis 20 mg tabletten: BE221112

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/02/2001
Datum van laatste verlenging: 12/01/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de laatste herziening van de samenvatting van de productkenmerken: 05/2023
Datum van goedkeuring van de samenvatting van de productkenmerken: 12/2023