

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisinopril Apotex 2,5 mg, tabletten
Lisinopril Apotex 5 mg, tabletten
Lisinopril Apotex 10 mg, tabletten
Lisinopril Apotex 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lisinopril Apotex 2,5 mg bevat lisinoprildihydraat, overeenkomend met 2,5 mg lisinopril per tablet.
Lisinopril Apotex 5 mg bevat lisinoprildihydraat, overeenkomend met 5 mg lisinopril per tablet.
Lisinopril Apotex 10 mg bevat lisinoprildihydraat, overeenkomend met 10 mg lisinopril per tablet.
Lisinopril Apotex 20 mg bevat lisinoprildihydraat, overeenkomend met 20 mg lisinopril per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

- Lisinopril Apotex 2,5 mg: witte, ronde, biconvexe tablet.
- Lisinopril Apotex 5 mg: witte, ronde, platte tablet, met een breukstreep aan beide zijden.
- Lisinopril Apotex 10 mg: lichtroze, ronde, biconvexe tablet, met een breukstreep aan één zijde.
- Lisinopril Apotex 20 mg: roze, ronde, biconvexe tablet, met een breukstreep aan één zijde.

De tabletten met breukstreep (Lisinopril Apotex 5/10/20 mg): de tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie en bij renovasculaire hypertensie. Het kan zowel in monotherapie worden toegepast als in combinatie met andere klassen antihypertensiva. (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)

Decompensatio cordis

Behandeling van decompensatio cordis als toevoeging aan diuretica en, zo nodig, digitalis.

Acuut myocardinfarct

Behandeling na een acuut myocardinfarct van hemodynamisch stabiele patiënten ter verbetering van de overlevingskans.

Beginnende nefropathie bij diabetes mellitus

Diabetes mellitus met beginnende nefropathie gekenmerkt door micro-albuminurie (30-300 mg/24u).

4.2 Dosering en wijze van toedieningDosering

Lisinopril dient eenmaal daags te worden gedoseerd en elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen.

Essentiële hypertensie

Bij patiënten met essentiële hypertensie bedraagt de gebruikelijke aanbevolen aanvangsdosering 10 mg. De gebruikelijke werkzame onderhoudsdosering bedraagt 20 mg per dag in een enkele dagelijkse gift toe te dienen. De dosering dient op geleide van de bloeddrukreactie te worden aangepast. Indien het gewenste therapeutische effect middels een zekere dosering niet binnen 2 tot 4 weken kan worden bewerkstelligd, kan de dosering verder worden verhoogd. De in langlopende vergelijkende klinische onderzoeken gebruikte maximumdosering bedraagt 80 mg per dag. Een lagere aanvangsdosis is nodig in geval van een gestoorde nierfunctie, bij patiënten bij wie de diuretische therapie niet kan worden gestaakt, bij patiënten met volume- en/of zoutdepletie door welke oorzaak ook en bij patiënten met renovasculaire hypertensie.

Met diuretica behandelde patiënten

Na instelling van de behandeling met Lisinopril kan symptomatische hypotensie optreden en dit is waarschijnlijker bij patiënten die reeds met diuretica worden behandeld.

Voorzichtigheid is derhalve geboden want deze patiënten kunnen een volume- en/of zoutdepletie hebben. De toediening van het diureticum dient twee tot drie dagen voor instelling van de behandeling met Lisinopril te worden stopgezet (zie 'speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik'). Bij hypertensiepatiënten bij wie diureticum niet kan worden gestaakt, dient de behandeling met Lisinopril met een dosis van 5 mg te worden ingesteld. Daarna dient de dosering van Lisinopril op geleide van de bloeddrukreactie te worden aangepast. Indien nodig kan de diuretische therapie worden hervat.

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

Dosisaanpassing bij gestoorde nierfunctie

De dosering bij patiënten met een gestoorde nierfunctie dient te worden gebaseerd op de creatinineklaring, zoals aangegeven in navolgende tabel ('tabel 1').

Creatinineklaring (ml/min)	Aanvangsdosis (mg/dag)
31 – 70 ml/min	5 – 10 mg
10 – 30 ml/min	2,5 – 5 mg
< 10 ml/min	2,5 mg*

* De aanvangsdosis voor dialysepatiënten geldt op de dialysedagen; op de dagen waarop geen dialyse plaatsvindt dient de dosering op de bloeddrukreactie te worden afgestemd. De dosering kan worden verhoogd totdat de bloeddruk onder controle is of tot een maximum van 40 mg per dag.

Renovasculaire hypertensie

Sommige patiënten met renovasculaire hypertensie, met name die met bilaterale stenose van de nierarteriën of een stenose van de arterie naar slechts een functionerende nier, kunnen een excessieve reactie op de eerste dosis Lisinopril te zien geven. Daarom wordt een lagere aanvangsdosis van 2,5 mg of 5 mg geadviseerd. Daarna kan de dosering op geleide van de bloeddrukreactie worden aangepast.

Decompensatio cordis

Bij behandeling met diuretica en, zo nodig digitalis, kan Lisinopril worden bijgegeven; de aanvangsdosis bedraagt dan 2,5 mg eenmaal daags. Teneinde het risico op progressief hartfalen zoveel mogelijk te verlagen, dient men de dosering Lisinopril in stappen van maximaal 10 mg en intervallen van minimaal twee weken op te voeren tot de hoogste door de patiënt verdragen dosering tot een maximum van 35 mg eenmaal daags. Verhoging van de dosering dient op geleide van de verdraagbaarheid van de patiënt plaats te vinden. Patiënten die het risico van symptomatische hypotensie lopen, zoals patiënten met zoutdepletie al dan niet met hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die een krachtige diuretische therapie ondergaan, dienen hiervoor zo mogelijk te worden behandeld alvorens op Lisinopril wordt overgegaan. Het effect van de eerste dosis Lisinopril op de bloeddruk dient zorgvuldig te worden nagegaan. Instelling van de behandeling dient onder controle van de nierfunctie plaats te vinden.

Acuut myocardinfarct

Behandeling met Lisinopril kan gestart worden binnen 24 uur na ontstaan van klachten:

- Bij normaal systolische bloeddrukverloop (>120mm Hg) bedraagt de eerste dosis oraal 5 mg Lisinopril, gevolgd door 5 mg na 24 uur, 10 mg na 48 uur en vervolgens daarna 10 mg eenmaal daags.
- Bij een lage systolische bloeddruk (101-120mm Hg), behoort een lagere dosering gegeven te worden zijnde oraal 2,5 mg de eerste drie dagen na het infarct (zie 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik').

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

- Bij patiënten met een nog lagere systolische bloeddruk (100 mg Hg of lager) dient behandeling niet te worden gestart (zie ‘Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik’).

Indien tijdens onderhoudsdosering hypotensie optreedt (systolische bloeddruk 100 mg Hg of lager) kan een dagelijkse onderhoudsdosering van 5 mg worden gegeven met tijdelijke verlagingen tot 2,5 mg indien nodig. Indien aanhoudende hypotensie optreedt (gedurende meer dan 1 uur systolische bloeddruk 90 mm Hg of lager) dient Lisinopril te worden gestopt. Dosering dient 6 weken te worden voortgezet. Patiënten dienen dan opnieuw te worden geëvalueerd en de behandeling dient te worden gestaakt bij patiënten zonder aanwijzingen voor linker ventrikel dysfunctie of hartfalen. Indien hiervoor wel aanwijzingen zijn, moet de behandeling langdurig worden voortgezet waarbij gestreefd moet worden naar een dosering van 10-20 mg per dag, afhankelijk van het effect op de bloeddruk. Lisinopril kan tezamen gebruikt worden met intraveneus of transdermaal glyceryltrinitraat (zie tevens ‘Therapeutische indicaties’).

Beginnende nefropathie bij diabetes mellitus

Bij normotensieve patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus (type I) is de dosis 10 mg Lisinopril eenmaal daags. Indien nodig kan deze dosis verhoogd worden tot 20 mg eenmaal daags om een diastolische bloeddruk (zittend gemeten) lager dan 75 mm Hg te bereiken. Bij hypertensieve patiënten met niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus (type II) is hetzelfde doseringsschema van toepassing om een diastolische bloeddruk (zittend gemeten) lager dan 90 mm Hg te bereiken.

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring op het gebied van veiligheid en werkzaamheid bij kinderen ouder dan 6 jaar met hypertensie. Echter voor andere indicaties is er geen ervaring (zie rubriek 5.1). Lisinopril wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen voor andere indicaties dan hypertensie.

Kinderen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar met hypertensie

De aanbevolen startdosering is 2,5 mg eenmaal daags bij patiënten van 20 tot 50 kg, en 5 mg eenmaal daags bij patiënten ≥ 50 kg. De dosering dient individueel te worden aangepast tot een maximum van 20 mg per dag bij patiënten van 20 tot 50 kg, en tot maximaal 40 mg bij patiënten ≥ 50 kg. Doseringen hoger dan 0,61 mg/kg (of hoger dan 40 mg) zijn niet onderzocht bij patiënten in deze leeftijdscategorie (zie rubriek 5.1).

Lisinopril wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar, of bij kinderen met een ernstig gestoorde nierfunctie ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) (zie rubriek 5.2).

Bij kinderen met een verminderde nierfunctie moet een lagere startdosering of een verlengd dosisinterval worden overwogen.

Toepassing bij ouderen

Wanneer het ouder worden gepaard gaat met een achteruitgang van de nierfunctie, dienen de in tabel 1 gegeven richtlijnen (zie ad ‘Dosisaanpassing bij gestoorde nierfunctie’) in acht

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

genomen te worden om de aanvangdosis van Lisinopril te kunnen vaststellen. Daarna dient de dosering op geleide van de bloeddrukreactie te worden aangepast. Een lagere onderhoudsdosering kan noodzakelijk zijn.

Wijze van toediening

Daar de absorptie van Lisinopril door voedsel niet wordt beïnvloed, kunnen de tabletten voor, tijdens of na de maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere angiotensin convertering enzyme (ACE) remmer;
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij eerdere behandeling met een ACE-remmer;
- 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).
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem;
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Lisinopril met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

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

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt op zijn rug te worden gelegd en, indien nodig, dient een intraveneus infuus met fysiologisch zout te worden gegeven. Een voorbijgaande bloeddrukdaling is geen contra-indicatie voor verdere doses; deze kunnen meestal zonder problemen worden gegeven zodra de bloeddruk is gestegen na volumevergroting. Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een verdere verlaging van de systemische bloeddruk met Lisinopril voorkomen. Dit effect is te

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

verwachten en vormt gewoonlijk geen reden om de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering of staken van Lisinopril noodzakelijk zijn.

Hypotensie bij acuut myocardiinfarct

Behandeling met Lisinopril dient niet te worden gestart bij patiënten met een acuut myocardiinfarct die risico lopen op verdere hemodynamische verslechtering na behandeling met een vasodilatator. Dit zijn patiënten met een systolische bloeddruk van 100 mm Hg of lager en patiënten met een cardiogene shock. Gedurende de eerste drie dagen na het infarct dient de dosering te worden verlaagd als de systolische bloeddruk 120 mm Hg of lager is. Onderhoudsdoseringen dienen te worden verlaagd naar 5 mg of tijdelijk naar 2,5 mg, als de systolische bloeddruk 100 mm Hg of lager is. Als hypotensie aanhoudt (systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg gedurende meer dan 1 uur), dan dient Lisinopril te worden gestaakt.

Aorta- en mitralisstenose/hypertrofische cardiomyopathie

Evenals andere ACE-remmers dient Lisinopril met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met mitralisstenose en obstructie van de uitstroom van de linkerboezem, zoals aortastnose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierfunctiestoornissen

In geval van een verslechterde nierfunctie (creatinineklaring < 80 ml/min) dient de initiële dosering van Lisinopril te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1 in rubriek 4.2) en vervolgens aan de reactie van de patiënt op de behandeling. Regelmatige controle van kalium en creatinine is bij deze patiënten onderdeel van de normale medische praktijk.

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

Bij sommige patiënten met een bilaterale renale arteriostenose of een stenose van de arterie naar een enkele nier die behandeld zijn met ACE-remmers, is een toename van ureum in het bloed en serumcreatinine, normaliter reversibel na stoppen van de therapie, waargenomen. Dit is vooral mogelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien ook renovasculaire hypertensie optreedt, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient de behandeling te worden gestart met lage doseringen en nauwgezette dosistitratie onder nauwlettende medische controle.

Aangezien behandeling met diuretica een bijdragende factor kan zijn aan het bovenvermelde, moeten deze worden gestaakt en moet de nierfunctie worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de behandeling met Lisinopril.

Sommige hypertensieve patiënten die géén duidelijke bestaande renale vasculaire ziekte hadden, hebben toename van ureum in het bloed en serumcreatinine ontwikkeld, gewoonlijk licht en van voorbijgaande aard, met name wanneer Lisinopril gelijktijdig met een diureticum werd gegeven. Het is waarschijnlijker dat dit bij patiënten met een bestaande renale

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

verslechtering gebeurt. Verlaging van de dosering en/of onderbreking van het diureticum en/of Lisinopril kan nodig zijn.

Bij een acuut myocardinfarct bij patiënten met aanwijzingen van een verslechterde nierfunctie, gedefinieerd als serumcreatinineconcentratie hoger dan 177 micromol/l en/of proteïnurie hoger dan 500 mg/24 uur, dient de behandeling met Lisinopril niet te worden gestart.

Als zich tijdens de behandeling met Lisinopril een verslechtering van de nierfunctie ontwikkelt (serumcreatinineconcentratie hoger dan 265 micromol/l of een verdubbeling van de waarde van vóór de behandeling), dan dient de arts te overwegen de behandeling met Lisinopril te staken.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers zoals Lisinopril, zijn angio-oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd zelden gerapporteerd. Dit kan op elk moment gedurende de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient Lisinopril direct te worden gestaakt en dient er een passende behandeling en controle te worden ingesteld om te zorgen dat de symptomen compleet en blijvend zijn verdwenen voordat een patiënt wordt ontslagen.

Zelfs in die gevallen waarbij alleen een zwelling van de tong is opgetreden, zonderademhalingsproblemen, kunnen patiënten een langdurige observatie nodig hebben wanneer de behandeling met antihistaminica en corticosteroïden niet voldoende blijkt te zijn.

Zeer zelden zijn doden als gevolg van angio-oedeem, dat in verband met de larynx of tong werd gebracht, gerapporteerd. Patiënten bij wie de tong, glottis of larynx betrokken zijn, ervaren waarschijnlijk een obstructie van de luchtwegen, met name diegenen die een luchtwegoperatie hebben ondergaan. In zulke gevallen dient direct een spoedtherapie gestart te worden. Dit kan de toediening van adrenaline betekenen en/of het handhaven van een vrije luchtweg. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht te staan totdat de symptomen compleet en blijvend zijn verdwenen.

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

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

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

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

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

(bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactische reacties bij hemodialysepatiënten

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

Anafylactische reacties gedurende low-density lipoproteins (LDL-)afereze

Zelden hebben patiënten, die ACE-remmers kregen gedurende low-density lipoproteins (LDL-) afereze met dextranulfaat, levensbedreigende anafylactische reacties ervaren. Deze reacties werden vermeden door tijdelijk de behandeling met ACE-remmers voor iedere afereze te staken.

Desensibilisatie

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

Leverinsufficiëntie

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

Neutropenie/agranulocytose

Bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, zijn neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gerapporteerd. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder andere complicaties treedt zelden neutropenie op. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na staken van de ACE-remmer. Lisinopril dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een collageen-vaatziekte, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, met name wanneer er sprake is van een bestaande verslechterde nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in sommige gevallen niet op een intensieve antibioticabehandeling reageerden. Als Lisinopril door deze patiënten wordt gebruikt, wordt geadviseerd periodiek het aantal witte bloedcellen te controleren en dient de patiënt te worden geïnstrueerd elk teken van een infectie te melden.

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

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

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.

Ras

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

Hoest

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

Operatie/narcose

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

Hyperkaliëmie

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

Diabetespatiënten

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

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

Lithium

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

Zwangerschap

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antihypertensiva

Wanneer Lisinopril wordt gecombineerd met andere antihypertensiva (zoals glyceryltrinitraat, andere nitraten, of andere vasodilatoren) kunnen additieve bloeddrukdalingen optreden.

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).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

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

Diuretica

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

Bij patiënten die reeds diuretica krijgen en met name degenen bij wie die diuretische behandeling onlangs is ingesteld, kan een enkele keer een sterke bloeddrukdaling optreden na toevoeging van Lisinopril. De kans op het optreden van symptomatische hypotensie bij

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

Lisinopril kan worden verkleind door het diureticum te staken alvorens een behandeling met Lisinopril te starten (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.2).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

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

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

Ciclosporine

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

Heparine

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

Lithium

Gedurende gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en -toxiciteit gemeld. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico op lithiumtoxiciteit verhogen en de reeds verhoogde lithiumtoxiciteit met ACE-remmers versterken.

Gebruik van Lisinopril met lithium wordt niet aanbevolen, maar indien de combinatie noodzakelijk is, dienen de serumlithiumwaarden zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) inclusief acetylsalicylzuur $\geq$ 3 g/dag

Wanneer het gebruik van ACE-remmers wordt gecombineerd met het gebruik van NSAIDs (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur in doseringen waarbij anti-inflammatoire effecten optreden, COX2-remmers en niet- selectieve NSAIDs) kan het antihypertensieve effect worden verzwakt. Gelijktijdig gebruik van ACE- remmers en NSAIDs kan, in het bijzonder bij patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie leiden tot een verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen en een verhoging in het serumkalium. De effecten zijn gewoonlijk reversibel. De combinatie dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt, in het bijzonder bij ouderen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

zijn en er moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren na aanvang van de combinatietherapie, met periodieke opvolging.

Goud

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

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

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

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlagen.

Antidiabetica

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

Acetylsalicylzuur, trombolytica, bètablokkers, nitraten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

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

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een prenataal echoscopisch onderzoek van de nieren en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Het gebruik van Lisinopril bij het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen, aangezien hierover geen gegevens beschikbaar zijn. Andere behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik bij het geven van borstvoeding verdienen de voorkeur, met name in geval van te vroeg of pasgeboren kinderen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

zelden: hemoglobineverlagingen, hematocrietverlagingen

zeer zelden: beenmergdepressie, anemie, trombocytopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten

Immuunsysteemaandoeningen

onbekend: anafylactische/anafylactoïde reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

zeer zelden: hypoglykemie

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen

vaak: duizeligheid, hoofdpijn

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

soms: stemmingswisselingen, paresthesie, vertigo, smaakstoornissen, slaapstoornissen, hallucinaties
zelden: geestelijke verwardheid, reukstoornissen
onbekend: symptomen van depressie, syncope

Hart- en vaataandoeningen

vaak: orthostatische effecten (inclusief hypotensie)
soms: myocardinfarct of CVA, mogelijk als gevolg van excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4), palpitaties, tachycardie, Raynaud-fenomeen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Maagdarmstelselaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Er is melding gemaakt van een symptoomcomplex dat uit één of meer van de volgende bijwerkingen kan bestaan: koorts, vasculitis, myalgie, artralgie/artritis, een positieve antinucleaire antilichamen (ANA) test, verhoogde rode-bloedcelsedimentatiesnelheid (ESR), eosinofilie en leukocytose, rash, fotosensitiviteit of andere dermatologische reacties.

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Endocriene aandoeningen

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

soms: impotentie
zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

soms: moeheid, zwakte

Onderzoeken

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

Veiligheidsgegevens uit klinische studies wijzen erop, dat lisinopril over het algemeen goed wordt verdragen door kinderen met hypertensie. Het veiligheidsprofiel bij deze leeftijdsgroep is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van een fysiologische zoutoplossing. Wanneer hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden geplaatst. Indien beschikbaar kan een behandeling met angiotensine II-infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Indien de inname recent is, neem dan maatregelen gericht op het elimineren van Lisinopril (zoals braken, maagspoeling, het toedienen van absorberende stoffen en natriumsulfaat). Lisinopril kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is geïndiceerd bij therapieresistente bradycardie. Algehele toestand, serumelektrolyten en creatinineconcentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

Lisinopril, een synthetisch peptidederivaat, is een orale, langwerkende angiotensie-conversie-enzym (ACE) remmer. Lisinopril remt ACE met als gevolg een verlaagd plasma-angiotensine II en daardoor een verminderde aldosteronsecretie. Deze biochemische veranderingen leiden tot een antihypertensief effect.

ACE is een peptidyl dipeptidase die de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Angiotensine II stimuleert ook de aldosteronafschiding door de bijnierschors. Het gevolg van de remming van het ACE is een vermindering van angiotensine II in het plasma, wat tot een verminderde aldosteronsecretie leidt. Opheffing van de negatieve terugkoppeling van angiotensine II naar de renine-uitscheiding leidt tot een verhoogde plasmarenine-activiteit.

Het ACE is identiek met kininase, het enzym dat bradykinine afbreekt. Of verhoogde concentraties aan bradykinine, een krachtig vasodepressorpeptide, bij de therapeutische effecten van Lisinopril een rol spelen, moet nog worden opgehelderd. Hoewel men meent dat het mechanisme waardoor Lisinopril de bloeddruk verlaagt primair de onderdrukking is van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan Lisinopril ook bij hypertensiepatiënten met een laag reninegehalte bloeddrukverlagend werken.

Toediening van Lisinopril aan hypertensiepatiënten resulteerde in een verlaging van de bloeddruk zowel in liggende als in staande houding zonder compensatoire tachycardie.

Symptomatische orthostatische hypotensie werd in de regel niet gezien hoewel die bij patiënten met volume- en/of zoutdepletie te verwachten is (zie 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik').

De bloeddrukverlagende werking trad bij de meeste onderzochte patiënten een uur na orale toediening van een individuele dosis Lisinopril in, waarbij de bereikte bloeddrukverlaging na zes uur maximaal was. Sommige patiënten moeten twee tot vier weken worden behandeld voordat een optimale bloeddrukverlaging wordt bereikt.

Bij toediening van de aanbevolen eenmaal daagse dosering bleef het antihypertensieve effect gedurende 24 uur bestaan. De antihypertensieve effecten van Lisinopril hielden tijdens langdurige behandeling aan.

Tijdens hemodynamisch onderzoek bij patiënten met essentiële hypertensie ging de bloeddrukverlaging vergezeld van een vermindering van de perifere arteriële weerstand met weinig of geen verandering in het hartminuutvolume en de hartfrequentie. In een onderzoek bij hypertensiepatiënten was er na toediening van Lisinopril een toeneming van de nierdoorbloeding zonder verandering in de glomerulusfiltratiesnelheid.

Bij patiënten met decompensatio cordis die met digitalis en diuretica werden behandeld, ging de behandeling met Lisinopril gepaard met een vermindering van de perifere weerstand en van de bloeddruk. De ejectiefractie en het hartminuutvolume namen toe zonder verhoging van de hartfrequentie. De pulmonale capillaire wiggedruk nam af. De inspanningstolerantie en de ernst van de decompensatio cordis, als vastgesteld aan de hand van criteria van de New York Heart Association, verbeterden. Deze effecten hielden tijdens langdurige behandeling aan.

In het 'Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival' (ATLAS) werd het effect van hogere doseringen van Lisinopril op de mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met chronisch hartfalen onderzocht. In deze studie werden 3164 patiënten gerandomiseerd over een hoge dosering Lisinopril (32,5/35 mg eenmaal daags) en lage dosering Lisinopril (2,5/5 mg eenmaal daags). Na een mediane follow-up periode van 46 maanden leidde een hoge dosering tot een verlaging van de mortaliteit van 44,9 % in de lage doseringsgroep tot 42,5 % in de

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

hoge doseringsgroep (relatieve risico reductie 8 %, $p = 0.128$). De hoge doseringsgroep gaf een relatieve risico reductie van 12 % ($p = 0.002$) voor het gecombineerde eindpunt mortaliteit plus hospitalisatie (van 83,8% naar 79,7%) en een risicoreductie van 9,8 % ($p = 0.073$) voor eindpunt cardiovasculaire mortaliteit (van 40,2 % naar 37,2 %). Uit een posthoc analyse bleek het aantal hospitalisaties vanwege hartfalen met 24 % gedaald ($p = 0.002$) in de hoge doseringsgroep ten opzichte van de lage doseringsgroep (van 1576 naar 1199 hospitalisaties). Voor beide patiëntgroepen bleek de verbetering van de klachten gelijkwaardig.

De resultaten van de ATLAS studie toonden een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel qua aard voor patiënten die behandeld werden met hoge of lage dosering Lisinopril. Bijwerkingen gerelateerd aan het farmacodynamisch effect van ACE remmers zoals hypotensie of gestoorde nierfunctie bleken bij een hogere dosering wel in hogere mate voor te komen. Echter deze bijwerkingen waren vaak eenvoudig te behandelen en leidden meestal niet tot het staken van de behandeling.

Behandeling van hemodynamisch stabiele patiënten met een acuut myocardinfarct met Lisinopril leidt tot een significante verbetering van de overlevingskans. Dit bleek uit het gecontroleerde, multi-center onderzoek van de 'Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI-3)', waarin 19.394 patiënten werden gerandomiseerd. Toediening van Lisinopril binnen 24 uur na een acuut myocardinfarct leidde gedurende 6 weken behandeling tot een significante daling van de sterftekans van 7,1 % naar 6,3 %, hetgeen een relatieve risicoreductie betekent van 11 %. Tegelijkertijd was er een significante daling van 8 % in het voorkomen van LV dysfunctie, laat hartfalen en sterfte als gecombineerd eindpunt.

Behandeling van diabetespatiënten met Lisinopril leidt tot een verminderde albumine-excretie in de urine. Micro-albuminurie, gedefinieerd als een albumine-excretiesnelheid (AER) van 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ en aangetoond in twee uit drie onderzoeken binnen een periode van drie maanden, is een voorspellende factor voor cardiovasculaire gebeurtenissen en manifeste nefropathie bij zowel de niet-insuline-afhankelijke (type 2) diabetes mellitus (NIDDM) patiënt als de insuline-afhankelijke (type 1) diabetes mellitus (IDDM) patiënt. In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met parallele groepen bij 335 hypertensieve NIDDM patiënten met micro-albuminurie, resulteerde een 12 maanden durende behandeling met 10-20 mg Lisinopril eenmaal daags in een statistisch significante reductie van de albumine-excretiesnelheid, in vergelijking met 20-40 mg nifedipine tweemaal daags. Het verschil in AER bedroeg 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ in het voordeel van Lisinopril. Dit effect bleek gedeeltelijk onafhankelijk van het effect van Lisinopril op de bloeddruk.

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek met parallele groepen bij 530 normotensieve IDDM patiënten met micro- of normo-albuminurie werden ook gunstige effecten van 10-20 mg Lisinopril eenmaal daags waargenomen. De reductie in AER was het grootst bij die patiënten, die bij aanvang van de studie reeds tekenen van beginnende nefropathie (micro-albuminurie) vertoonden. Uit hetzelfde onderzoek bleek eveneens, dat Lisinopril bij 354 patiënten met evalueerbare retinopathie een reductie met 50 % van het relatieve risico en een reductie met 5 % van het absolute risico op progressie van retinopathie met een of meer stadia teweegbracht.

Het exacte werkingsmechanisme dat verantwoordelijk is voor de waargenomen effecten is nog niet geheel opgehelderd. Een gunstig effect op endotheelcel dysfunctie kan worden voorgesteld, omdat hyperglykemie en verhoogde spiegels van angiotensine II en andere

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

groeifactoren verantwoordelijk worden gehouden voor de microvasculaire ziekte kenmerkend voor diabetes mellitus. ACE-remmers kunnen minder effect op de bloeddruk hebben bij negroïde hypertensiepatiënten dan bij niet-negroïde hypertensiepatiënten.

Bij een klinische studie onder 115 kinderen met hypertensie in de leeftijd tussen 6 en 16 jaar, kregen patiënten die minder dan 50 kg wogen 0,625 mg, 2,5 mg of 20 mg Lisinopril eenmaal daags. Patiënten met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer ontvingen 1,25 mg, 5 mg of 40 mg Lisinopril eenmaal daags. Na twee weken werd vastgesteld dat een eenmaaldaagse toediening van Lisinopril de bloeddruk deed dalen. Dit effect bleek afhankelijk te zijn van de dosering. De bloeddrukverlagende werkzaamheid werd aangetoond voor doseringen vanaf 1,25 mg.

Dit effect werd bevestigd gedurende een periode waarin geen Lisinopril werd gegeven. De diastolische bloeddruk nam met ongeveer 9 mm Hg meer toe bij patiënten die waren gerandomiseerd naar placebo ten op zichte van patiënten die op gemiddelde en hoge doses Lisinopril bleven. Het dosisafhankelijke antihypertensieve effect van Lisinopril was consistent tussen verschillende demografische subgroepen: leeftijd, Tanner-stadium, geslacht en ras.

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

In klinische onderzoeken werden na orale toediening van Lisinopril binnen ongeveer zes tot acht uur maximale serumconcentraties van Lisinopril bereikt alhoewel er een lichte trend was naar een kleine verlenging in de tijd benodigd voor bereiken van piekserumconcentraties bij acuut myocardinfarct patiënten. Na multiële doses was de effectieve halveringstijd van Lisinopril na cumulatie 12,6 uur.

De dalende serumconcentraties vertoonden een verlengde eindfase die niet tot stapeling van het middel bijdroeg. Deze eindfase stelt mogelijk een verzadigbare binding aan ACE voor; ze was niet dosisafhankelijk. Lisinopril blijkt niet aan andere serum eiwitten te worden gebonden dan ACE.

Nierfunctiestoornis vermindert de eliminatie van Lisinopril, dat wordt uitgescheiden via de nieren.

Bij oudere patiënten kunnen hogere bloedspiegels en hogere 'Area Under the Curve' (AUC-) waarden optreden ten opzichte van jongere patiënten. Lisinopril kan worden verwijderd door dialyse. Uitgaande van de bij klinische onderzoeken in de urine teruggevonden hoeveelheden is de absorptie van Lisinopril ongeveer 25 %, met een interindividuele variabiliteit (6-60 %) bij alle onderzochte doseringen (5-80 mg).

Lisinopril ondergaat geen metabolisme en het geabsorbeerde geneesmiddel wordt geheel onveranderd in de urine uitgescheiden. De absorptie van Lisinopril wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal. De biologische beschikbaarheid is bij patiënten met decompensatio cordis verminderd.

Pediatrische patiënten

Kinderen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar

Het farmacokinetische profiel van Lisinopril is bestudeerd bij 29 pediatrie patiënten met hypertensie, in de leeftijd tussen 6 en 16 jaar, met GFR hoger dan 30 ml/min/1.73m². Na doses van 0,1 tot 0,2 mg/kg, traden steady state piekplasmaconcentraties Lisinopril op binnen 6 uur. De mate van absorptie was op basis van urine-uitscheiding ongeveer 28 %. Deze waarden zijn vergelijkbaar met eerder verkregen resultaten bij volwassenen.

De waarden van AUC en C_{max} bij kinderen waren in deze studie in overeenstemming met die van volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- mannitol
- calciumwaterstoffsfaat
- gepregelatineerd maïszetmeel
- croscarmelloseatrium
- magnesiumstearaat

De tabletten Lisinopril Apotex 10 en 20 mg bevatten tevens de kleurstof ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid bedraagt voor de 2.5 mg tablet: 3 jaar.

De houdbaarheid bedraagt voor de 5, 10 en 20 mg tabletten: 4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verkrijgbaar in Al/PVC blisterverpakkingen van 30 of 250 tabletten, in 50 stuks verpakking als EAV en 1000 tabletten in PP tablettencontainer met een LDPE dop en met een droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333CN Leiden
Nederland

Module 1.3	Product Information	Version: 2020-01
Module 1.3.1	Summary of Product Characteristics	Replaces : 2017-07

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

RVG 27120 Lisinopril Apotex 2,5 mg, tabletten
RVG 27121 Lisinopril Apotex 5 mg, tabletten
RVG 27122 Lisinopril Apotex 10 mg, tabletten
RVG 27123 Lisinopril Apotex 20 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2003
Datum van laatste verlenging: 26 maart 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3 t/m 4.9: 29 februari 2020