

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisinopril Sandoz 5 mg, tabletten
Lisinopril Sandoz 10 mg, tabletten
Lisinopril Sandoz 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lisinopril Sandoz 5 mg:
Elke tablet bevat 5 mg lisinopril (als lisinoprildihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 0,13 mg natrium (als croscamellose natrium).

Lisinopril Sandoz 10 mg:
Elke tablet bevat 10 mg lisinopril (als lisinoprildihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 0,25 mg natrium (als croscamellose natrium).

Lisinopril Sandoz 20 mg:
Elke tablet bevat 20 mg lisinopril (als lisinoprildihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 0,51 mg natrium (als croscamellose natrium).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Lisinopril Sandoz 5 mg
De tabletten zijn rond, biconvex en met een breukgleuf aan één kant.
De tabletten zijn rood, gevlekt met een glad oppervlak.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Lisinopril Sandoz 10 mg
De tabletten zijn rond, biconvex en met een breukgleuf aan één kant.
De tabletten zijn rood, gevlekt met een glad oppervlak.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Lisinopril Sandoz 20 mg
De tabletten zijn rond, biconvex en met een breukgleuf aan één kant.
De tabletten zijn rood, gevlekt met een glad oppervlak.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van hypertensie.

Hartfalen

Behandeling van symptomatisch hartfalen.

Acuut myocardinfarct

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

Renale complicaties bij diabetes mellitus

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Lisinopril Sandoz dient eenmaal daags oraal te worden ingenomen. Net als andere geneesmiddelen die éénmaal per dag worden ingenomen, dient Lisinopril Sandoz elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. De absorptie van Lisinopril Sandoz wordt niet beïnvloed door voedsel.

De dosering dient individueel bepaald te worden in overeenstemming met het profiel van de patiënt en de respons van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Hypertensie

Lisinopril Sandoz kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere klassen antihypertensieve geneesmiddelen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Startdosering

Voor patiënten met hypertensie is de gebruikelijke aanbevolen startdosering 10 mg. Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (in het bijzonder renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, decompensatio cordis of ernstige hypertensie) kunnen een excessieve bloeddrukdaling ervaren na de initiële dosis. Voor deze patiënten wordt een startdosering van 2,5-5 mg aangeraden en de start van de behandeling dient onder medisch toezicht plaats te vinden. Een lagere startdosering is vereist bij nierfunctiestoornissen (zie tabel 1 hieronder).

Onderhoudsdosering

De gebruikelijke werkzame onderhoudsdosering is eenmaal daags 20 mg. In het algemeen kan, wanneer het gewenste therapeutische effect met een bepaalde dosering niet binnen 2 tot 4 weken kan worden bereikt, de dosering verder worden verhoogd. De gebruikte maximumdosering in langlopende gecontroleerde klinische onderzoeken was 80 mg per dag.

Met diuretica behandelde patiënten

Na instelling van de behandeling met Lisinopril Sandoz kan symptomatische hypotensie optreden. Dit is waarschijnlijker bij patiënten die reeds met diuretica worden behandeld. Voorzichtigheid is derhalve geboden, aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen hebben. Indien mogelijk dient de toediening van het diureticum twee tot drie dagen voor instelling van de behandeling met Lisinopril Sandoz te worden gestaakt. Bij hypertensiepatiënten bij wie het diureticum niet kan worden gestaakt, dient de behandeling met Lisinopril Sandoz aan te vangen met een dosis van 5 mg. De nierfunctie en het serumkalium dienen te worden gecontroleerd. De daaropvolgende dosering van Lisinopril Sandoz dient op geleide van de bloeddrukrespons te worden aangepast. Indien nodig kan de diuretische therapie worden hervat (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornissen

De dosering bij patiënten met nierfunctiestoornissen dient te worden gebaseerd op de creatinineklaring, zoals aangegeven in tabel 1.

Tabel 1 Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornissen

Creatinineklaring (ml/min)	Aanvangsdosis (mg/dag)
Minder dan 10 ml/min (inclusief dialysepatiënten)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

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

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

Gebruik bij pediatrische patiënten van 6-16 jaar met hypertensie

De aanbevolen 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).

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

Hartfalen

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen dient Lisinopril Sandoz te worden gebruikt als aanvullende therapie bij diuretica en, waar aangewezen, digitalis of bètablokkers. De behandeling met Lisinopril Sandoz kan worden begonnen met een startdosering van eenmaal daags 2,5 mg, deze dient onder medisch toezicht te worden toegediend om het initiële effect op de bloeddruk te bepalen. De dosering van Lisinopril Sandoz dient te worden verhoogd:

- in stappen van niet meer dan 10 mg
- met intervallen van niet minder dan 2 weken
- tot de hoogste dosering die door de patiënt wordt verdragen, met een maximum van eenmaal daags 35 mg

Doseringsaanpassing dient te worden gebaseerd op de klinische respons van de individuele patiënt. Patiënten die een hoog risico op symptomatische hypotensie hebben, zoals patiënten met zoutdepletie al dan niet met hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die een krachtige diuretische therapie ondergaan,

dienen hiervoor zo mogelijk te worden gecorrigeerd alvorens op Lisinopril Sandoz wordt overgegaan. De nierfunctie en het serumkalium dienen te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Acuut myocardinfarct

Patiënten dienen de toepasselijke standaard aanbevolen behandeling te krijgen, zoals trombolytica, acetylsalicylzuur en bètablokkers. Intraveneus of transdermaal nitroglycerine kan samen met Lisinopril Sandoz worden gebruikt.

Startdosering (eerste 3 dagen na het infarct)

Behandeling met Lisinopril Sandoz dient binnen 24 uur na het ontstaan van klachten te worden gestart. Als de systolische bloeddruk lager is dan 100 mm Hg, dient behandeling niet te worden gestart. De eerste dosis Lisinopril Sandoz is 5 mg oraal, gevolgd door 5 mg na 24 uur, 10 mg na 48 uur en daarna eenmaal daags 10 mg. Patiënten met een lage systolische bloeddruk (120 mm Hg of minder) bij het begin van de behandeling of gedurende de eerste 3 dagen na het infarct dienen een lagere dosering te krijgen: 2,5 mg oraal (zie rubriek 4.4). In gevallen van nierinsufficiëntie (creatinineklaring <80 ml/min) dient de initiële dosering van Lisinopril Sandoz te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

Onderhoudsdosering

De onderhoudsdosering is eenmaal daags 10 mg. Indien hypotensie optreedt (systolische bloeddruk minder dan of gelijk aan 100 mm Hg), kan een dagelijkse onderhoudsdosering van 5 mg worden gegeven met tijdelijke verlagingen naar 2,5 mg als dat nodig is. Indien aanhoudende hypotensie optreedt (systolische bloeddruk langer dan 1 uur lager dan 90 mm Hg), dient Lisinopril Sandoz te worden gestaakt. De behandeling dient 6 weken te worden voortgezet en daarna dient de patiënt opnieuw te worden geëvalueerd. Patiënten die symptomen van hartfalen ontwikkelen, dienen door te gaan met Lisinopril Sandoz (zie rubriek 4.2).

Renale complicaties bij diabetes mellitus

Bij hypertensieve patiënten met diabetes mellitus type 2 en beginnende nefropathie is de dosis eenmaal daags 10 mg Lisinopril Sandoz; deze dosis kan indien nodig worden verhoogd tot eenmaal daags 20 mg om een diastolische bloeddruk (zittend gemeten) lager dan 90 mm Hg te bereiken.

In gevallen van nierfunctiestoornis (creatinineklaring <80 ml/min) dient de initiële dosering Lisinopril Sandoz te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

Speciale populaties

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.

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

Toepassing bij ouderen

In klinische studies is geen leeftijdgerelateerde verandering van de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel gevonden. Wanneer een hogere leeftijd echter gepaard gaat met een achteruitgang van de nierfunctie, dienen de in tabel 1 gegeven richtlijnen gebruikt worden om de aanvangsdosis van Lisinopril Sandoz vast te stellen. Daarna dient de dosering op geleide van de bloeddrukrespons te worden aangepast.

Toepassing bij patiënten met een niertransplantatie

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lisinopril of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmer
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van Lisinopril Sandoz met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Lisinopril Sandoz mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie wordt zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. Bij hypertensiepatiënten die Lisinopril Sandoz krijgen, doet hypotensie zich waarschijnlijk eerder voor als de patiënt een volumedepletie heeft, bijvoorbeeld door een diuretische behandeling, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken of als er sprake is van ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8). Bij patiënten met hartfalen, al dan niet met nierinsufficiëntie, is symptomatische hypotensie waargenomen. De kans hierop is groter bij patiënten met een ernstigere vorm van hartfalen zoals blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of een verslechterde nierfunctie. Patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie dienen bij de start van de behandeling en bij een 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 de rug te worden neergelegd en indien nodig dient een intraveneus infuus met natriumchloride 9 mg/ml (0.9%) oplossing 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 optreden bij gebruik van Lisinopril Sandoz. Dit effect is te verwachten en vormt gewoonlijk geen reden om de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering of staken van Lisinopril Sandoz noodzakelijk zijn.

Hypotensie bij acuut myocardinfarct

Behandeling met Lisinopril Sandoz dient niet te worden gestart bij patiënten met een acuut myocardinfarct die het risico lopen op verdere ernstige hemodynamische verslechtering na behandeling met een vasodilatator. Dit zijn patiënten met een systolische bloeddruk van 100 mm Hg of lager of diegenen met een cardiogene shock. Gedurende de eerste drie dagen na het infarct dient de dosering te worden verlaagd als de systolische bloeddruk 120 mm Hg of lager is. Onderhoudsdoseringen dienen te worden verlaagd naar 5 mg of tijdelijk naar 2,5 mg als de systolische bloeddruk 100 mm Hg of lager is. Als hypotensie aanhoudt

(systolische bloeddruk langer dan 1 uur lager dan 90 mm Hg), dan dient Lisinopril Sandoz te worden gestaakt.

Aorta- en mitralisstenose/hypertrofische cardiomyopathie

Net als andere ACE-remmers dient Lisinopril Sandoz met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met mitralisstenose en obstructie van de uitstroom van het linkerventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierfunctiestoornissen

In gevallen van nierfunctiestoornis (creatinineklaring <80 ml/min) dient de startdosering Lisinopril Sandoz te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1 in rubriek 4.2) en dan aan de reactie van de patiënt op de behandeling. Regelmatige controle van kalium en creatinine is bij deze patiënten onderdeel van de normale medische praktijk.

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

Bij sommige patiënten met een bilaterale renale arteriëstenose of stenose van de arterie naar de enig overgebleven nier die behandeld werden met ACE-remmers is een toename van het ureum in het bloed en serumcreatinine, meestal reversibel na stoppen van de therapie, waargenomen. Dit is vooral waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien ook renovasculaire hypertensie optreedt, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient behandeling te worden gestart onder nauwlettende medische controle met lage doseringen en voorzichtige dosistitratie. Aangezien behandeling met diuretica een bijdragende factor kan zijn aan het bovenvermelde, moeten deze worden gestopt en de nierfunctie moet worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de behandeling met Lisinopril Sandoz.

Sommige hypertensieve patiënten zonder tekenen van preëxistente renale vasculaire ziekte hebben een toename van ureum in het bloed en serumcreatinine ontwikkeld, gewoonlijk minder ernstig en van voorbijgaande aard, met name wanneer Lisinopril Sandoz gelijktijdig met een diureticum werd gegeven. De kans hierop is groter bij patiënten met een preëxistente nierfunctiestoornis. Verlaging van de dosering en/of onderbreking van het diureticum en/of Lisinopril Sandoz kan nodig zijn.

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

Als zich tijdens de behandeling met Lisinopril Sandoz nierdisfunctie 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 Sandoz te staken.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Bij patiënten behandeld met ACE-remmers zoals lisinopril is angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of het strottenhoofd zelden gerapporteerd. Dit kan op elk moment gedurende de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient lisinopril direct te worden gestaakt en dient er een passende behandeling en controle te worden ingesteld om een complete verdwijning van de symptomen te verzekeren alvorens een patiënt te ontslaan. Zelfs in die gevallen waarbij alleen zwelling van de tong is opgetreden, zonder ademhalingsproblemen, kunnen patiënten een langdurige observatie nodig hebben, omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroïden niet altijd voldoende is.

Zeer zelden is een fatale afloop gemeld als gevolg van angio-oedeem samenhangend met oedeem van de larynx of tong. Patiënten bij wie de tong, glottis of larynx betrokken is, ervaren vaak obstructie van de luchtwegen, met name diegenen die een luchtwegoperatie hebben ondergaan. In zulke gevallen dient direct een spoedtherapie gestart te worden. Dit kan zijn de toediening van adrenaline en/of het handhaven van een vrije luchtweg. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht te blijven totdat complete en aanhoudende verdwijning van de symptomen optreedt.

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet gerelateerd is aan behandeling met een ACE-remmer, kunnen een verhoogd risico op 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 Sandoz worden gestart. Behandeling met Lisinopril Sandoz mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

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

Anafylactische reacties bij hemodialysepatiënten

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

Anafylactische reacties gedurende low-density lipoproteïne (LDL) aferese

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

Desensibilisatie

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

Leverinsufficiëntie

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

Neutropenie/agranulocytose

Bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, zijn neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gemeld. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren treedt zelden neutropenie op. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na staken van de ACE-remmer. Lisinopril Sandoz dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een collageen vasculaire ziekte, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, met name wanneer er sprake is van een bestaande nierfunctiestoornis. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in een paar gevallen niet op een intensieve antibioticabehandeling reageerden.

Als Lisinopril Sandoz bij deze patiënten wordt gebruikt, wordt geadviseerd periodiek het aantal witte bloedcellen te controleren en dienen de patiënten te worden geïnstrueerd elk teken van een infectie te melden.

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.

Ras

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

Hoest

Hoest als gevolg van het gebruik van ACE-remmers is gemeld. Kenmerkend is dat de hoest niet-productief is, aanhoudt en verdwijnt na staken van de behandeling. Door een ACE-remmer veroorzaakte hoest dient in overweging te worden genomen als onderdeel van de differentieeldiagnose van hoest.

Operatie/narcose

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

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 een gestoorde nierfunctie, diabetes mellitus, hypoaldosteronisme en/of bij patiënten die kaliumsupplementen gebruiken (inclusief zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bijv. Spironolacton, triamteren of amiloride) of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die verband houden met verhogen in serumkalium (bijv. heparine, trimethoprim of co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol en met name aldosteronantagonisten of angiotensine-receptorblokkers) kan hyperkaliëmie optreden. Als gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde middelen geschikt wordt geacht, wordt regelmatige controle van het

serumkalium aanbevolen. Kaliumsparende diuretica en angiotensine-receptorblokkers moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die ACE-remmers krijgen en de serumkalium- en nierfunctie moeten worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Diabetespatiënten

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

Lithium

De combinatie van lithium en Lisinopril Sandoz 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 omgezet worden op een andere anti-hypertensieve 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 (zie rubriek 4.3 en 4.6)

Natrium

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

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.

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

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 met NEP-remmers (bijv. Racecadotril), mTOR-remmers (bijv. Sirolimus, everolimus, temsirolimus), vildagliptine of weefselplasminogeenactivatoren kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Diuretica

Wanneer een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van een patiënt die Lisinopril Sandoz krijgt, is het antihypertensieve effect meestal additief.

Bij patiënten die reeds diuretica krijgen en met name degenen bij wie de diuretische behandeling onlangs werd ingesteld, kan een enkele keer een sterke bloeddrukdaling optreden na toevoeging van Lisinopril Sandoz. De kans op het optreden van symptomatische hypotensie met Lisinopril Sandoz kan worden verkleind door het diureticum te staken alvorens de behandeling met Lisinopril Sandoz te starten (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Als lisinopril wordt gegeven met een diureticum dat kalium verliest, kan door diuretica geïnduceerde hypokaliëmie worden verbeterd.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers en andere geneesmiddelen die serumkaliumspiegels kunnen verhogen

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

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan optreden bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met ciclosporine. Controle van het serumkalium wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan optreden bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met heparine. Controle van het serumkalium wordt aanbevolen.

Lithium

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

Non-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder acetylsalicylzuur ≥ 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 zijn en er moet

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

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen van vasodilatie waaronder roodheid van het gezicht, misselijkheid, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kunnen zijn) na injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) zijn vaker gemeld bij patiënten die met ACE-remmers behandeld worden.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anaesthetica

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

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verminderen.

Antidiabetica

Epidemiologisch onderzoek duidt erop dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insuline, 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 slechte nierfunctie.

Acetylsalicylzuur, trombolytica, bètablokkers, nitraten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd 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 omgezet worden op een andere anti-hypertensieve 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. 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 rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Lisinopril Sandoz tijdens het geven van borstvoeding, wordt Lisinopril Sandoz niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

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

Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines dient er rekening mee te worden gehouden dat duizeligheid en moeheid soms kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld gedurende de behandeling met lisinopril en andere ACE-remmers met de volgende frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

zelden: verlaging van hemoglobine en hematocriet

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

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: anafylactische/anafylactoïde reactie

Endocriene aandoeningen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

zeer zelden: hypoglykemie

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen

vaak: duizeligheid, hoofdpijn

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

zelden: geestelijke verwardheid, reukstoornissen

niet bekend: symptomen van depressie, syncope

Hart- en vaataandoeningen

vaak: orthostatische effecten (inclusief hypotensie)

soms: myocardinfarct of CVA, mogelijk als gevolg van buitensporige hypotensie in patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4), palpitaties, tachycardie, verschijnsel van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Maagdarmsstelselaandoeningen

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

Een symptomencomplex is gemeld dat één of meer van de volgende bijwerkingen kan omvatten: koorts, vasculitis, myalgie, artralgie/artritis, positieve antinucleaire antilichamen (ANA), verhoogde erythrocytenbezinkingssnelheid (ESR), eosinofilie en leukocytose, rash, fotosensibiliteit of andere dermatologische verschijnselen.

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

soms: impotentie
zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

soms: moeheid, zwakte

Onderzoeken

soms: verhoging van bloedureum, serumcreatinine en 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 samenhangen met een overdosering met ACE-remmers kunnen zijn: hypotensie, circulatoire shock, verstoring van de elektrolyten, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten.

De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneus infuus van een fysiologische zoutoplossing 9 mg/ml (0,9%). 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. Vitale tekenen, serumelektrolyten en creatinineconcentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Lisinopril is een peptidyl dipeptidase-remmer. Het remt het angiotensine-converterend enzym (ACE) dat de omzetting van angiotensine I naar de vasoconstrictor angiotensine II katalyseert. Angiotensine II stimuleert eveneens de aldosteronafscheiding door de bijnierschors. Remming van ACE resulteert in een verlaging van de concentratie angiotensine II, wat resulteert in een verminderde vasopressoractiviteit en een verminderde aldosteronsecretie. Deze laatstgenoemde verlaging kan resulteren in een verhoging van de serumkaliumconcentratie.

Farmacodynamisch effecten

Hoewel verondersteld wordt dat het mechanisme waardoor lisinopril de bloeddruk verlaagt voornamelijk suppressie van het renine-aldosteronsysteem is, is lisinopril zelfs bloeddrukverlagend bij patiënten met laag-renine hypertensie. ACE is identiek aan kininase II, een enzym dat bradykinine afbreekt. Of verhoogde spiegels van bradykinine, een krachtige vaatverwijdende peptide, een rol spelen bij de therapeutische effecten van lisinopril moet nog worden opgehelderd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het effect van lisinopril op mortaliteit en morbiditeit bij hartfalen is onderzocht door een hoge dosis (32,5 mg of 35 mg eenmaal daags) met een lage dosis (2,5 mg of 5 mg eenmaal daags) te vergelijken. In een onderzoek bij 3164 patiënten, met een mediane follow-upperiode van 46 maanden bij overlevende patiënten, gaf de hoge dosis lisinopril een risicoverlaging van 12% in het gecombineerde eindpunt van 'all-cause' mortaliteit en 'all-cause' hospitalisatie ($p=0.002$) en een risicoverlaging van 8% in 'all-cause' mortaliteit en

cardiovasculaire hospitalisatie ($p=0.036$) vergeleken met de lage dosering. Risicoverlagingen voor 'all-cause' mortaliteit (8%; $p=0.128$) en cardiovasculaire mortaliteit (10%; $p=0.073$) werden waargenomen. In een post-hoc analyse was het aantal hospitalisaties wegens hartfalen verminderd met 24% ($p=0.002$) bij patiënten die met de hoge dosis lisinopril waren behandeld in vergelijking met de lage dosis. De symptomatische voordelen waren gelijk bij patiënten die met hoge en lage doses lisinopril werden behandeld.

De resultaten van het onderzoek lieten zien dat het totale bijwerkingenprofiel gelijk was voor patiënten die met hoge of lage doseringen lisinopril werden behandeld, zowel qua aard als qua aantal. Voorspelbare bijwerkingen van een behandeling met ACE-remmers, zoals hypotensie of veranderde nierfunctie, waren te behandelen en leidden zelden tot staken van de behandeling. Hoesten was minder frequent bij patiënten die met een hoge dosis lisinopril behandeld werden in vergelijking met een lage dosis.

In het GISSI-3-onderzoek, dat een 2x2-factorontwerp gebruikte om de effecten van lisinopril en nitroglycerine, gegeven als monotherapie of in combinatie gedurende 6 weken, te vergelijken met de controle bij 19.394 patiënten die de behandeling kregen binnen 24 uur na een acuut myocardinfarct, gaf lisinopril een statistisch significante verlaging van het risico op mortaliteit van 11% in vergelijking met de controlegroep ($2p=0.03$). De risicoverlaging met nitroglycerine was niet significant, maar de combinatie van lisinopril en nitroglycerine gaf een significante verlaging van het risico op mortaliteit van 17% in vergelijking met de controlegroep ($2p=0.02$). In de subgroepen ouderen (leeftijd >70 jaar) en vrouwen, vooraf gedefinieerd als patiënten met een hoog risico op mortaliteit, werd significant voordeel waargenomen voor een gecombineerd eindpunt van mortaliteit en cardiovasculaire functie. Het gecombineerde eindpunt voor alle patiënten liet, net als voor de risicogroepen, bij 6 maanden ook een significant voordeel zien voor diegenen die gedurende 6 weken behandeld waren met lisinopril of lisinopril en nitroglycerine, wat wijst op een preventief effect van lisinopril. Zoals te verwachten bij elke vaatverwijdende behandeling gaf de behandeling met lisinopril een verhoogde incidentie van hypotensie en nierfunctiestoornissen, maar die ging niet samen met een proportionele verhoging van mortaliteit.

Een dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter onderzoek vergeleek lisinopril met een calciumkanaalblokker bij 335 hypertensieve patiënten met type 2 diabetes mellitus met beginnende nefropathie gekenmerkt door micro-albuminurie. Lisinopril 10 mg tot 20 mg eenmaal daags gedurende 12 maanden verlaagde de systolische/diastolische bloeddruk met 13/10 mm Hg en de albumine-uitscheiding in de urine met 40%. Vergeleken met de calciumkanaalblokker, die een vergelijkbare verlaging van de bloeddruk veroorzaakte, vertoonden diegenen die met lisinopril behandeld waren een significant grotere verlaging van de albumine-uitscheiding in de urine, wat aantoont dat de ACE-remmende werking van lisinopril de micro-albuminurie verlaagde door een direct mechanisme op de nierweefsels naast het bloeddrukverlagende effect. De behandeling met lisinopril heeft geen effect op de glykemische controle zoals aangetoond door de afwezigheid van een significant effect op de spiegels van geglycoliseerd hemoglobine (HbA1c).

Middelen die werken op het renine-angiotensinesysteem (RAS)

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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 opzichte van patiënten die gerandomiseerd 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lisinopril is een oraal actieve ACE-remmer die geen sulfhydryl bevat.

Absorptie

Na orale toediening van lisinopril treden piekserumconcentraties binnen ongeveer zeven uur op, hoewel er bij patiënten met acuut myocardiinfarct een lichte trend was naar een kleine verlenging in de tijd die nodig was voor het bereiken van piekserumconcentraties. Gebaseerd op de hoeveelheid die in de urine wordt gevonden is de gemiddelde graad van absorptie van lisinopril ongeveer 25%, met een interpatiënt variabiliteit van 6-60% over de bestudeerde doseringsrange (5-80 mg). De absolute biologische beschikbaarheid is bij patiënten met hartfalen ongeveer 16% verlaagd. De absorptie van lisinopril wordt niet door voedsel beïnvloed.

Distributie

Lisinopril lijkt niet te worden gebonden aan serumeiwitten behalve circulerend ACE. Studies in ratten geven aan dat lisinopril de bloed-hersenbarrière slecht passeert.

Eliminatie

Lisinopril wordt niet gemetaboliseerd en wordt geheel onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij

meervoudige dosering heeft lisinopril een effectieve accumulatiehalfwaardetijd van 12,6 uur. De klaring van lisinopril bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 50 ml/min. Afnemende serumconcentraties vertonen een verlengde terminale fase, die niet aan de accumulatie van de werkzame stof bijdraagt. Deze terminale fase vertegenwoordigt waarschijnlijk de verzadigde binding met ACE en is niet evenredig met dosering.

Leverinsufficiëntie

De slechte leverfunctie bij cirrotische patiënten resulteerde in een vermindering van de absorptie van lisinopril (ongeveer 30%, bepaald aan de hand van de hoeveelheid teruggevonden in de urine) en in een toename van de blootstelling (ongeveer 50%) vergeleken met gezonde vrijwilligers, als gevolg van een verlaagde klaring.

Nierinsufficiëntie

Een slechte nierfunctie vermindert de eliminatie van lisinopril, dat wordt uitgescheiden via de nieren, maar deze vermindering is alleen klinisch belangrijk wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 30 ml/min is. Bij lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-80 ml/min) was de gemiddelde AUC met slechts 13% toegenomen, terwijl een 4,5-voudige toename van de gemiddelde AUC werd gezien bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-30 ml/min).

Lisinopril kan door middel van dialyse worden verwijderd. Gedurende een hemodialyse van 4 uur namen de plasmaconcentraties van lisinopril met gemiddeld 60% af, met een dialyseklaring tussen 40 en 55 ml/min.

Hartfalen

Patiënten met hartfalen ondervinden een grotere blootstelling aan lisinopril in vergelijking met gezonde vrijwilligers (een verhoging van de AUC van gemiddeld 125%), maar gebaseerd op de waarden van lisinopril in de urine is er een verlaagde absorptie van ongeveer 16% in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Ouderen

Ouderen hebben hogere bloedspiegels en hogere waarden voor de plasmaconcentratie-tijd AUC (de verhoging is ongeveer 60%) in vergelijking met jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

Het farmacokinetische profiel van lisinopril is bestudeerd bij 29 pediatrische 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 gegevens gebaseerd op conventionele studies naar algemene farmacologie, herhaalde-dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit wijzen niet op een speciaal risico voor de mens. Van ACE-remmers als klasse is aangetoond dat ze de late foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden, resulterend in foetale dood en congenitale effecten, vooral betrekking hebbend op de schedel. Fetotoxiciteit, intra-uteriene groeivertraging en patent ductus arteriosus zijn eveneens gemeld. Deze ontwikkelingsanomalieën zijn waarschijnlijk deels het gevolg van een directe werking van ACE-remmers op

het foetale renine-angiotensinesysteem en deels van ischemie als gevolg van hypotensie bij de moeder en een verlaging van de foetale-placentaire bloedsomloop en zuurstof/voedingafgifte aan de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Croscarmellose natrium
Maïszetmeel
Mannitol (E 421)
Magnesiumstearaat
Ijzeroxide rood (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lisinopril Sandoz 5 mg
Polyvinylchloride/aluminium blisterverpakking in een kartonnen doosje met 10, 14, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 98 of 100 tabletten.

Lisinopril Sandoz 10 mg
Polyvinylchloride/aluminium blisterverpakking in een kartonnen doosje met 10, 14, 28, 30, 50, 98 of 100 tabletten.

Lisinopril Sandoz 20 mg
Polyvinylchloride/aluminium blisterverpakking in een kartonnen doosje met 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 of 100x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN EN ANDERE INSTRUCTIES

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 28424 (5 mg)
RVG 28425 (10 mg)
RVG 28426 (20 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 maart 2003
Datum van laatste verlenging: 22 oktober 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 en 6.6: 31 maart 2022