

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml drank bevat 1 mg lisinopril (als lisinoprildihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml bevat 0,24 mg natrium en 1,5 mg benzoaatzout

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

De drank is helder en kleurloos met een zoete smaak.

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 van diabetes mellitus

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank dient eenmaal daags oraal te worden ingenomen.

Net zoals bij elke andere eenmaal daagse medicatie, moet Lisinopril Taw Pharma elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden genomen. De resorptie van Lisinopril Taw Pharma wordt niet beïnvloed door voedsel.

De combinatie met voedsel of drank is niet onderzocht en daarom is elke combinatie met voedsel en drank de verantwoordelijkheid van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of de gebruiker.

De dosis 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 Taw Pharma 1 mg/ml drankkan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met antihypertensieve geneesmiddelen van andere klassen (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Startdosering

Voor patiënten met hypertensie is de gebruikelijke aanbevolen startdosering 10 mg. Bij 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 bloeddrukdalingervaren als gevolg van de initiële dosis. Een startdosering van 2,5-5 mg wordt voor deze patiënten aangeraden en de start van de behandeling dient onder medisch toezicht plaats te vinden. Een lagere startdosering is vereist bij nierfunctiestoornissen (zie tabel 1 hieronder).

Onderhoudsdosis

De gebruikelijke werkzame onderhoudsdosis is eenmaal daags 20mg. Wanneer het gewenste therapeutisch effect met een bepaalde dosering niet binnen 2 tot 4 weken wordt bewerkstelligd, kan de dosering in het algemeen verder worden verhoogd. De gebruikte maximum dosering in langlopende, vergelijkbare klinische onderzoeken was 80 mg per dag.

Met diuretica behandelde patiënten

Na instelling van de behandeling met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank 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 Taw Pharma 1 mg/ml drank te worden onderbroken. Bij hypertensiepatiënten bij wie het diureticum niet kan worden gestaakt, dient de behandeling met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank met een dosis van 5 mg te worden gestart.

De nierfunctie en het serumkalium dienen te worden gecontroleerd. De daaropvolgende dosering van Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank dient op geleide van de bloeddrukrespons te worden aangepast. Indien nodig kan de diuretische therapie worden hervat (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornissen

De dosering bij patiënten met nierfunctiestoornissen dient te worden gebaseerd op de creatinineklaring zoals aangegeven 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 een maximum van 40 mg per dag.

Pediatrische patiënten (6-16jaar) met hypertensie

De aanbevolen startdosering is 2,5mg eenmaal daags bij patiënten van 20 tot 50kg, en 5mg eenmaal daags bij patiënten ≥ 50 kg. De dosering dient individueel te worden aangepast tot een maximum van 20mg per dag voor patiënten van 20 tot 50kg, en tot maximaal 40mg bij patiënten ≥ 50 kg. Doseringen hoger dan 0,61mg/kg (of hoger dan 40mg) 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 doseringsinterval worden overwogen.

Hartfalen

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen dient Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank te worden gebruikt als aanvullende therapie bij diuretica en, waar aangewezen digitalis of bètablokkers. Een behandeling met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank kan worden begonnen met een startdosering van eenmaal daags 2,5mg. Deze dient onder medisch toezicht te worden toegediend om het initiële effect op de bloeddruk te bepalen. De dosering van Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank dient te worden verhoogd:

- bij toename van niet meer dan 10 mg
- bijintervallen van niet minder dan 2 weken
- tot de hoogste dosering die door de patiënt wordt getolereerd, met een maximum van eenmaaldaags 35 mg.

Doseringsaanpassing dient te worden gebaseerd op de klinische reactie 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 Taw Pharma 1 mg/ml drank wordt overgegaan. De nierfunctie en het plasma kalium dienen te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4)

Acuut myocardinfarct

Indien aangewezen dienen patiënten te worden behandeld met de aanbevolen standaardbehandeling, zoals antitrombosemiddelen, aspirine, en bètablokkers. Intraveneus of transdermaal glycerinetri-nitraat kan samen met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank worden gebruikt.

Startdosering (eerste 3dagen na infarct)

Behandeling met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank dient binnen 24 uur na het ontstaan van de klachten te worden gestart. Wanneer de systolische bloeddruk lager is dan 100 mmHg, dient de behandeling niet te worden gestart. De eerste dosis Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank is 5 mg (oraal), gevolgd door 5 mg na 24 uur, 10 mg na 48 uur en dan eenmaal daags 10.

Patiënten die bij de start van de behandeling of gedurende de eerste 3 dagen na het infarct een lage systolische bloeddruk (120 mmHg of minder) hebben, dienen een lage dosering van 2,5 mg oraal te krijgen (zie rubriek 4.4).

In geval van een verslechterde nierfunctie (creatinineklaring < 80 ml/min), dient de initiële dosering van Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

Onderhoudsdosis

De onderhoudsdosis is eenmaal daags 10 mg. Indien hypotensie optreedt (systolische bloeddruk lager dan of gelijk aan 100 mmHg) kan een dagelijkse onderhoudsdosering van 5 mg worden gegeven, met tijdelijk verlagingen van 2,5 mg als dat nodig is. Indien aanhoudende hypotensie optreedt (systolische bloeddruk lager dan 90 mmHg gedurende meer dan 1 uur) dient de Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank te worden gestaakt.

De behandeling dient 6 weken te worden voortgezet en daarna dient patiënt opnieuw te worden geëvalueerd.

Patiënten die symptomen van hartfalen ontwikkelen, dienen door te gaan met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank (zie rubriek 4.2).

Renale complicaties van diabetes mellitus

Bij hypertensieve patiënten met diabetes mellitus type 2 en beginnende nefropathie is de dosis eenmaal 10 mg Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank. Indien nodig kan deze dosis worden verhoogd tot eenmaal daags 20 mg om een diastolische bloeddruk (zittend gemeten) lager dan 90 mmHg te bereiken.

In geval van een verslechterde nierfunctie (creatinineklaring < 80 ml/min) dient de initiële dosering van Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank te worden aangepast aan de creatinineklaring van de patiënt (zie tabel 1).

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring op het gebied van veiligheid en werkzaamheid bij kinderen ouder dan 6 jaar met hypertensie, maar voor andere indicaties is er geen ervaring (zie rubriek 5.1). Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank wordt niet aanbevolen voor gebruik bij andere indicaties dan hypertensie.

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

Oudere patiënten

Bij klinische studies is geen leeftijd gerelateerde veranderingen van de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van het middel gevonden. Wanneer het ouder worden gepaard gaat met een achteruitgang van de nierfunctie, dienen de in tabel 1 gegeven richtlijnen in acht genomen te worden om de aanvangsdosis van Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank vast te kunnen stellen. Daarna dient de dosering op geleide van de bloeddrukrespons te worden aangepast.

Patiënten met een niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan. Behandeling met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank wordt daarom niet aangeraden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere angiotensinconverterende enzymen (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 rubriek 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met lisinopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie is zelden bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie waargenomen. Bij hypertensiepatiënten die Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank krijgen, doet hypotensie zich waarschijnlijker 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 intraveneuze 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 Taw Pharma 1 mg/ml drank voorkomen. 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 Taw Pharma 1 mg/ml drank noodzakelijk zijn.

Hypotensie bij acuut myocardinfarct

Behandeling met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank dient niet te worden gestart bij patiënten met een acuut myocardinfarct die risico lopen op verdere hemodynamische verslechtering na behandeling met een vasodilatator. Dit zijn patiënten met een systolische bloeddruk van 100 mmHg 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 van 120 mmHg of lager is. Onderhoudsdosering dient te worden verlaagd naar 5 mg of tijdelijk naar 2,5 mg, als de systolische bloeddruk 100 mmHg of lager is. Als hypotensie aanhoudt (systolische bloeddruk lager dan 90 mmHg gedurende meer dan 1 uur) dient Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank te worden gestaakt.

Aorta- en mitralisstenose/hypertrofische cardiomyopathie

Evenals andere ACE-remmers, dient Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met mitralisstenose en obstructie van de uitstroom van de linkerboezem, zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierfunctiestoornissen

In geval van een verslechterde nierfunctie (creatinineklaring <80 ml/min) dient de initiële dosering van Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank 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 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 bilaterale renale arteriële stenose of een stenose van de arterie naar een solitaire 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 onder nauwlettende medische controle met lage doseringen en nauwgezette dosistitratie.

Aangezien behandeling met diuretica een bijdragende factor kan zijn aan het bovenvermelde, moet deze worden gestaakt en moet de nierfunctie worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de behandeling met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank.

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 Taw Pharma 1 mg/ml drank gelijktijdig met een diureticum werd gegeven. Het is waarschijnlijker dat dit bij patiënten met een bestaande renale verslechtering gebeurt. Verlaging van de doseringen/of onderbreking van het diureticum en/of Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank kan nodig zijn.

Bij een acuut myocardinfarct bij patiënten met aanwijzingen van een verslechterde nierfunctie, gedefinieerd als serumcreatinineconcentratie hoger dan 177micromol/l en/of proteïnurie hoger dan 500mg/24uur, dient de behandeling met Lisinopril Taw Pharmaa 1 mg/ml drank niet te worden gestart. Als zich tijdens de behandeling met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank een verslechtering van de nierfunctie ontwikkelt (serumcreatinineconcentratie hoger dan 265micromol/l of een verdubbeling van de waarde vóór de behandeling), dan dient de arts te overwegen de behandeling met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank te staken.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers zoals Lisinopril Taw Pharmaa 1 mg/ml drank, 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 Taw Pharma 1 mg/ml drank 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, zonder ademhalingsproblemen, kunnen patiënten een langdurige observatie nodig hebben wanneer de behandeling met antihistaminica en corticosteroiden 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 meteen 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.

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

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat nietgerelateerd 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).

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-densitylipoproteïns (LDL-) aferese

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

Desensibilisatie

Patiënten die 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 en snel uitbreidende necrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank worden behandeld en die geelzucht ontwikkelen of die een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, dienen de behandeling met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank 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 Taw Pharma 1 mg/ml drank dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een collageen vasculaire ziekte, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, met name wanneer er sprake is van een bestaande verslechterde nierfunctie.

Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in sommige gevallen niet op intensieve antibioticabehandeling reageerde. Als Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank door deze patiënten wordt gebruikt, wordt geadviseerd periodiek het aantal witte bloedcellen te controleren en dienen de patiënten te worden geïnstrueerd elk teken van infectie te melden.

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 Taw Pharma 1 mg/ml drank 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 te worden genomen 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 Taw Pharma 1 mg/ml drank 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.

Serumkalium

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

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 Taw Pharma 1 mg/ml drank 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).

Natrium

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

Benzoëzuur en benzoaten (natriumbenzoaat)

Dit middel bevat 1,5 mg benzoaatzout in elke ml drank. Stijging van bilirubine in het bloed na verdringing van albumine kan icterus neonatorum verergeren. Deze kan overgaan in kernicterus (ophoping van ongeconjugerd bilirubine in het hersenweefsel).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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).

Antihypertensiva

Wanneer Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank 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).

Diuretica

Het antihypertensieve effect wordt gewoonlijk versterkt wanneer een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van een patiënt die Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drankkrijgt.

Bij patiënten die reeds diuretica krijgen en met name degenen bij wie die diuretische behandeling onlangs werd ingesteld, kan een enkele keer een sterke bloeddrukdaling optreden na toevoeging van Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank. De kans op het optreden van symptomatische hypotensie bij Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank kan worden verkleind door het diureticum te staken alvorens een behandeling met Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drankte 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.

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 Taw Pharma 1 mg/ml drank met lithium wordt niet aanbevolen, maar indien de combinatie noodzakelijk is, dienen de serumlithiumwaarden zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdeanti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) inclusief 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, COX-2-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 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 anesthetica middelen, tricyclische antidepressiva en antipsychotica en ACE-remmers kan resulteren in een verdere verlaging van de bloeddruk (zie rubriek4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlagen.

Antidiabetica

Epidemiologische studies suggereerden dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica geneesmiddelen (insuline, orale hypoglycemische middelen) een versterkt bloedsuikerverlagend effect kan veroorzaken met risico op hypoglycemie. Dit fenomeen lijktwaarschijnlijker in de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met een verslechterde nierfunctie.

Weefselplasminogeenactivatoren (tissue plasminogen activators, tPA's)

Gelijktijdige behandeling met weefselplasminogeenactivatoren kan het risico op angio-oedeem vergroten.

Acetylsalicylzuur, trombolytica, bètablokkers, nitraten

Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml drank kan gelijktijdig gebruikt worden met acetylsalicylzuur (in cardiologische doseringen), trombolytica, bètablokkers en/of nitraten.

Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

Patiënten die gelijktijdig co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) innemen, kunnen een verhoogd risico lopen op hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans operatogene 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 worden overgezet op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapienoodzakelijk 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, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een prenataal echoscopischonderzoek 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 rubriek4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Het gebruik van Lisinopril Taw Pharma 1 mg/mlbij 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.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van lisinopril op de vruchtbaarheid bij de mens.

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 Taw Pharma 1 mg/ml en andere ACE-remmers met de volgende frequenties: 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, leukopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immuunziekte

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: hypoglycemie

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn
Soms: stemmingswisselingen, paresthesie, vertigo, smaakstoornissen, slaapstoornissen, hallucinaties

Zelden: geestelijke verwardheid, reukstoornissen
Frequentieniet bekend: symptomen van depressie, syncope

Hart- en bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische effecten (inclusiefhypotensie)
Soms: myocardinfarct of cerebrovasculair accident, 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

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: diarree, braken
Soms: misselijkheid, buikpijn en indigestie
Zelden: droge mond
Zeer zelden: pancreatitis, intestinaal angio-oedeem, hepatitis - hepatocellulaire 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 rubriek4.4)
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 rodebloedcelsedimentatiesnelheid (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

Soms:	impotentie
Zelden:	gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms:	moeheid, zwakte
-------	-----------------

Onderzoeken

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

Pediatrie patiënten

Veiligheidsgegevens afkomstig van klinisch onderzoek duiden erop dat lisinopril over het algemeen goed verdragen wordt door hypertensieve pediatrie patiënten en dat het veiligheidsprofiel in deze leeftijdsgroep vergelijkbaar is met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

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 van ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, verstoring van de elektrolyten, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, 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 shockpositie te worden geplaatst. Indien beschikbaar kan een behandeling met angiotensineII-infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Indien de inname recent is, neem dan maatregelen gericht op het elimineren van Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml (zoals braken, maagspoeling, het toedienen van absorberende stoffen en natriumsulfaat). Lisinopril Taw Pharma 1 mg/ml kan door hemodialyse uit de bloedsomloop

worden verwijderd (zie rubriek4.4). Een behandeling met een pacemakeris geïndiceerd bij therapieresistente bradycardie. Algehele toestand, serum-elektrolyten en creatinineconcentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensineconvertingenzyme (ACE) remmers, ATC-code: C09AA03.

Werkingsmechanisme

Lisinopril is een peptidyl-dipeptidaseremmer. Het remt het angiotensin convertingenzyme (ACE) dat de omzetting van angiotensine-I in de vasopressor angiotensine-II katalyseert. Angiotensine-II stimuleert eveneens de aldosteron-afscheiding door de bijnierschors. Remming van ACE resulteert in een vermindering van concentraties van angiotensine-II, wat resulteert in een vermindering van de vaatvernauwing en een verminderde aldosteron-secretie. Deze laatstgenoemde verlaging kan resulteren in een verhoging van de serumkaliumconcentratie.

Farmacodynamische effecten

Hoewel verondersteld wordt dat het mechanisme waardoor lisinopril de bloeddruk verlaagt de primaire suppressie van het renine-aldosteronsysteem is, werkt lisinopril zelfs antihypertensief bij patiënten met lage-reninehypertensie. ACE is identiek aan kininase-II, een enzym dat bradykinine afbreekt. Of verhoogde spiegels van bradykinine, een sterk vaatverwijdend 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 (32,5mg of 35mg eenmaal daags) met een lage dosis (2,5mg of 5mg eenmaal daags) te vergelijken. In een studie met 3.164patiënten, met een mediane follow-upperiode van 46maanden bij overlevende patiënten, veroorzaakte een 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 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 voor hartfalen verlaagd met 24% ($p=0,002$) bij patiënten die met hoge doses lisinopril werden behandeld in vergelijking met lage dosis. Symptomatische voordelen waren gelijk bij patiënten die met hoge en lage doses lisinopril werden behandeld.

De resultaten van de studie lieten zien dat de totale bijwerkingenprofielen voor patiënten die met hoge of lage doseringen lisinopril werden behandeld gelijk waren, zowelwat betreft aard als aantal. Voorspelbare bijwerkingen gerelateerd aan ACE-remmers, zoals hypotensie of veranderde nierfunctie, waren tebehandelen en leidden zelden tot het staken van de behandeling. Hoesten was minder frequent bij patiënten die met hoge dosis lisinopril behandeld werden in vergelijking met lage dosis.

In het GISSI-3-onderzoek dat een 2x2 faculteitontwerp gebruikt om de effecten van lisinopril en glyceryltrinitraat, gegeven als monotherapie of in combinatie gedurende 6weken, te vergelijken met de controle bij 19.394patiënten wie de behandeling binnen 24uur na een acuut myocardinfarct werd toegediend, produceerde lisinopril een statistisch significante risicoverlaging van mortaliteit van 11% in vergelijking met de controlegroep ($2p=0,03$). De risicoverlaging met glyceryltrinitraat was niet significant, maar de combinatie lisinopril en glyceryltrinitraat produceerde een significante risicoverlaging van mortaliteit van 17% in vergelijking met de controlegroep ($2p=0,02$). In de subgroepen van oudere patiënten (leeftijd >70jaar) en vrouwen, vooraf gedefinieerd als patiënten met een hoog risico op mortaliteit, werd significant voordeel waargenomen voor een gecombineerd eindpunt van mortaliteit en hartfunctie. Het gecombineerde eindpunt voor alle patiënten, inclusief de hoog risicogroepen, liet bij 6maandenook een significant voordeel zien voor diegenen die behandeld waren met lisinopril of lisinoprielen glyceryltrinitraat gedurende 6 weken, waarmee een preventief

effect van lisinopril werd aangetoond. Zoals kan worden verwacht bij elke vaatverwijdende behandeling, werden verhoogde incidenties van hypotensie en nierfunctiestoornissen geassocieerd met de lisinopril-behandeling, maar deze werden niet geassocieerd met een proportionele verhoging van mortaliteit.

In een dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter onderzoek bij 335 hypertensieve patiënten met type 2 diabetes mellitus met beginnende nefropathie gekenmerkt door micro-albuminurie, waarin lisinopril werd vergeleken met een calciumkanaalblokker, verlaagde lisinopril 10mg tot 20mg eenmaal daags gedurende 12 maanden de systolische bloeddruk met 13/10mmHg en de urinealbumine-uitscheiding met 40%. In vergelijking met de calciumkanaalblokker, die een gelijke verlaging van de bloeddruk veroorzaakte, vertoonden diegenen die met lisinopril behandeld waren een significant grotere verlaging in de excretiesnelheid van urinealbumine. Hiermee is het bewijs geleverd dat de ACE-remmende werking van lisinopril 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 een tekort aan een significant effect op de waarden van geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}).

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, acuut 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 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 een 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 klinisch studie onder 115 kinderen met hypertensie in de leeftijd tussen 6 en 16 jaar, kregen patiënten die minder dan 50kg wogen 0,625mg, 2,5mg of 20mg lisinopril eenmaal daags. Patiënten met een lichaamsgewicht van 50kg of meer ontvingen 1,25mg, 5mg of 40mg 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 1,25mg.

Dit effect werd bevestigd gedurende een periode waarin geen lisinopril werd gegeven. De diastolische bloeddruk nam met ongeveer 9mmHg meer toe bij patiënten die waren gerandomiseerd naar placebo ten opzichte 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lisinopril is een oraal actieve, non-sulphydryl-bevattende ACE-remmer.

Absorptie

Na orale toediening van lisinopril kwamen binnen ongeveer zeven uur piekserumconcentraties voor, ondanks dat er een lichte trend was naar een kleine verlenging in de tijd die nodig was voor het bereiken van piekserumconcentraties bij patiënten met acuut myocardinfarct. Op basis van de hoeveelheden die in de urine worden teruggevonden, is de gemiddelde graad van absorptie van lisinopril ongeveer 25% met een inter-individuele variabiliteit van 6-60% over het bestudeerde doseringsrange (5-80mg). De absolute biologische beschikbaarheid is bij patiënten met hartfalen ongeveer 16% verlaagd.

De absorptie van lisinopril wordt niet door voedsel beïnvloed.

Distributie

Lisinopril lijkt niet te worden gebonden aan serumeiwitten anders dan circulerend angiotensin-converting-enzyme (ACE). Studies in ratten geven aan dat lisinopril de bloed-hersenbarrière in geringe mate passeert.

Eliminatie

Lisinopril wordt nietgemetaboliseerd en wordt geheel onveranderd in de urine uitgescheiden. Bij meervoudige dosering heeft lisinopril een effectieve accumulatiehalfwaarde van 12,6uur. De klaring van lisinopril is bij gezonde vrijwilligers ongeveer 50ml/min. Afnemende serumconcentraties vertonen een verlengde terminale fase, die niet aan de accumulatie van het geneesmiddel bijdraagt. Deze terminale fase vertegenwoordigt waarschijnlijk de verzadigbare binding met ACE en is niet evenredig met de dosering.

Leverinsufficiëntie

Een verslechtering van de leverfunctie bij cirrotische patiënten resulteerde in een vermindering van de absorptie van lisinopril (ongeveer 30% na bepaling in urine), en in een toename in blootstelling (ongeveer 50%) vergeleken met gezonde vrijwilligers als gevolg van een verlaagde klaring.

Nierinsufficiëntie

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

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

Hartfalen

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

Pediatrische patiënten

Het farmacokinetische profiel van lisinopril is bestudeerd bij 29pediatrischepatiënten met hypertensie, in de leeftijd tussen 6 en 16jaar, met GFR hoger dan 30ml/min/1,73m². Na doses van 0,1 tot 0,2mg/kg, traden steady state piekplasmaconcentraties lisinopril op binnen 6uur. 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.

Ouderen patiënten

Oudere patiënten hebben hogere bloedspiegels en hogere waarden voor de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (verhoging is ongeveer 60%) in vergelijking met jongere patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische veiligheidsgegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van algemene farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Van angiotensin-converting-enzyme (ACE) remmers, als klasseop zich, is aangetoond dat ze bijwerkingen hebben op de late foetale ontwikkeling, resulterend in foetale dood en congenitale effecten, vooral van de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiachterstand en patente ductus arteriosus zijn eveneens gemeld. Deze ontwikkelingsanomalieën zijn waarschijnlijk gedeeltelijk het gevolg van een directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensinesysteem en gedeeltelijk het gevolg van ischemie als gevolg van hypotensie van de moeder en verlagingen in foetale-placentaire bloedsomloop en zuurstof/voedingsstoffen aan de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol (E 422)
Hydroxyethylcellulose
Natriumbenzoaat (E 211)
Citroenzuur monohydraat (E 330)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Gebruik binnen 30 dagen na opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige, glazen (type III) fles van 150 ml met een verzegelde sluiting uit PP/LDPE en een dubbelzijdige maatlepel van 5 ml/2,5 ml (PS).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Taw Pharma (Ireland) Ltd,
104 Lower Baggot Street,
Dublin 2, D02 Y940,
Ierland

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

RVG115558

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 september 2015

Datum van laatste verlenging: 29 juni 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 21 april 2022