1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lisinopril Mylan Pharma 2,5 mg, tabletten
Lisinopril Mylan Pharma 5 mg, tabletten
Lisinopril Mylan Pharma 10 mg, tabletten
Lisinopril Mylan Pharma 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Lisinopril Mylan Pharma 2,5 mg bevat lisinoprildihydraat equivalent aan 2,5 mg lisinopril.
Elke tablet Lisinopril Mylan Pharma 5 mg bevat lisinoprildihydraat equivalent aan 5 mg lisinopril.
Elke tablet Lisinopril Mylan Pharma 10 mg bevat lisinoprildihydraat equivalent aan 10 mg lisinopril.
Elke tablet Lisinopril Mylan Pharma 20 mg bevat lisinoprildihydraat equivalent aan 20 mg lisinopril.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Lisinopril Mylan Pharma 2,5 mg tabletten zijn rond (ongeveer 5 mm in diameter), lichtroze tot roze van kleur, niet-omhuld en biconvex, met ‘2,5’ aan de ene kant en glad aan de andere kant.
Lisinopril Mylan Pharma 5 mg tabletten zijn rond (ongeveer 6 mm in diameter), lichtroze tot roze van kleur, niet-omhuld en biconvex, met ‘5’ aan de ene kant en een breuklijn aan de andere kant. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.
Lisinopril Mylan Pharma 10 mg tabletten zijn rond (ongeveer 8 mm in diameter), wit tot gebroken wit van kleur, niet-omhuld en biconvex, met ‘10’ aan de ene kant en glad aan de andere kant.
Lisinopril Mylan Pharma 20 mg tabletten zijn rond (ongeveer 8 mm in diameter), lichtroze tot roze van kleur, niet-omhuld en biconvex, met ‘20’ aan de ene kant en glad aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie
Behandeling van hypertensie.

Hartfalen
Behandeling van symptomatisch hartfalen.

Acuut myocardinfarct
Korte 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 en beginnende nefropathie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

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

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

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

Tabel 1 Aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie.

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

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

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

Gebruik bij hypertensieve pediatrische patiënten van 6-16 jaar
De aanbevolen startdosering is 2,5 mg eenmaal per dag bij patiënten van 20 tot < 50 kg en 5 mg eenmaal per dag bij patiënten ≥ 50 kg. De dosering moet voor elke patiënt afzonderlijk worden aangepast tot een maximum van 20 mg per dag bij patiënten van 20 tot < 50 kg en van 40 mg bij patiënten ≥ 50 kg. Doseringen hoger dan 0,61 mg/kg (of hoger dan 40 mg) werden niet onderzocht bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1).

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

Hartfalen
Bij patiënten met symptomatisch hartfalen moet lisinopril worden gebruikt in aanvulling op diuretica en, waar geschikt, digitalis of bètablokkers. Lisinopril mag worden gestart in een startdosering van 2,5 mg eenmaal per dag, die dosering moet worden toegediend onder medische supervisie om het initiële effect op de bloeddruk te evalueren. De dosering van lisinopril moet worden verhoogd:

- met niet meer dan 10 mg per keer
- met intervallen van minimaal 2 weken
- tot de hoogste dosering die door de patiënt wordt verdragen, maar niet meer dan 35 mg eenmaal per dag.

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

Acuut myocardinfarct
Indien geïndiceerd moeten patiënten de standaard aanbevolen geneesmiddelen krijgen zoals trombolytica, aspirine en bètablokkers. Intraveneus of transdermaal glyceryltrinitraat mag samen met lisinopril worden gebruikt.

Startdosering (eerste 3 dagen na het infarct):
De behandeling met lisinopril mag worden gestart binnen 24 uur na het begin van de symptomen. De behandeling mag niet worden gestart als de systolische bloeddruk lager is dan 100 mmHg. De eerste dosis van lisinopril is 5 mg oraal, gevolgd door 5 mg na 24 uur, 10 mg na 48 uur en daarna 10 mg eenmaal per dag. Patiënten met een lage systolische bloeddruk (120 mmHg of lager) moeten een lagere dosis krijgen - 2,5 mg per os - als de behandeling wordt gestart of de eerste 3 dagen na het infarct (zie rubriek 4.4).

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

Onderhoudsdosering:
De onderhoudsdosering is 10 mg eenmaal per dag. Als er hypotensie optreedt (systolische bloeddruk lager dan of gelijk aan 100 mmHg), kan een onderhoudsdosering worden gegeven van 5 mg per dag met indien nodig een tijdelijke verlaging tot 2,5 mg. In geval van langdurige hypotensie (systolische bloeddruk lager dan 90 mmHg gedurende meer dan 1 uur) moet de behandeling met lisinopril worden stopgezet.

De behandeling moet 6 weken worden voortgezet en daarna moet de patiënt opnieuw worden geëvalueerd. Patiënten die symptomen van hartfalen ontwikkelen, moeten lisinopril blijven innemen (zie rubriek 4.2).

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

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

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid bij hypertensieve kinderen ouder dan 6 jaar, maar niet voor andere indicaties (zie rubriek 5.1). Lisinopril wordt bij kinderen niet aanbevolen voor andere indicaties dan hypertensie.

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

Ouderen
In klinische studies was er geen leeftijdsgebonden verandering in de effectiviteit of de veiligheid van het geneesmiddel. Als een hogere leeftijd echter gepaard gaat met een daling van de nierfunctie, moeten de richtlijnen van Tabel 1 (zie boven) worden gevolgd om de startdosering van Lisinopril Mylan Pharma te bepalen. Daarna moet de dosering worden aangepast op basis van de bloeddrukrespons.

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

Wijze van toediening
Lisinopril Mylan Pharma wordt eenmaal per dag oraal toegediend. Zoals alle andere geneesmiddelen die eenmaal per dag worden ingenomen, moet lisinopril elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip worden ingenomen.
De absorptie van lisinopril wordt niet door voedsel beïnvloed.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of een andere angiotensine-converterend-enzymremmer (ACE-remmer).
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij een vorige behandeling met een ACE-remmer.
- Gelijktijdig gebruik van lisinopril met sacubitril/valsartan. De behandeling met lisinopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van lisinopril met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie
Symptomatische hypotensie wordt zelden gezien bij patiënten met een ongecompliceerde hypertensie. Bij hypertensieve patiënten die lisinopril krijgen, zal gemakkelijker hypotensie optreden als de patiënt in volumedepletie is, bv. door behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken of als de patiënt ernstige renineafhankelijke hypertensie heeft (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met hartfalen met of zonder begeleidende nierinsufficiëntie is symptomatische hypotensie waargenomen. Die kans is groter bij patiënten met ernstig hartfalen zoals blijkt uit het gebruik van hoge doseringen van lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie moeten de start van de behandeling en de aanpassing van de dosering van dichtbij worden gevolgd. Soortgelijke beschouwingen gelden voor patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculair lijden, bij wie een te sterke daling van de bloeddruk kan resulteren in een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Als er hypotensie optreedt, moet de patiënt in liggende houding worden gelegd en indien nodig een intraveneus infuus van fysiologische zoutoplossing krijgen. Een voorbijgaande hypotensie is geen

contra-indicatie voor verdere toediening; gewoonlijk kunnen verdere doses zonder problemen worden gegeven zodra de bloeddruk weer gestegen is na volume-expansie.

In sommige gevallen van hartfalen waar de bloeddruk normaal of laag is, kan lisinopril een extra verlaging van de bloeddruk veroorzaken. Dat effect is te verwachten en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan het nodig zijn om de dosis te verlagen of lisinopril stop te zetten.

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

Aorta- en mitraalklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie
Net zoals met andere ACE-remmers is voorzichtigheid geboden als lisinopril wordt gegeven aan patiënten met mitralisklepstenose en een obstructie in de uitstroom van het linkerventrikel zoals een aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

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

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

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

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

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

Overgevoeligheid/angio-oedeem
Er werden zelden gevallen gerapporteerd van angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx bij patiënten die werden behandeld met remmers van het angiotensineconverterend enzym zoals lisinopril. Dit kan op ieder moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet lisinopril meteen worden stopgezet en moeten een geschikte behandeling en regelmatige controle worden gestart tot de symptomen volledig verdwenen zijn, voordat de patiënt wordt ontslagen. Zelfs als enkel de tong gezwollen is zonder ademhalingsproblemen, kan een lange observatie vereist zijn omdat een behandeling met antihistaminica en corticosteroïden soms niet volstaat.

Zeer zelden zijn fatale gevallen gerapporteerd als gevolg van angio-oedeem met oedeem van de larynx of de tong. Patiënten met aantasting van de tong, de glottis of de larynx ontwikkelen gemakkelijk een obstructie van de luchtwegen, vooral patiënten met een voorgeschiedenis van chirurgie van de luchtwegen. In dergelijke gevallen moet meteen een spoedbehandeling worden gegeven. Dit kan het vrijhouden van de luchtwegen omvatten. Bij angio-oedeem veroorzaakt door ACE-remmers is het gebruik van adrenaline mogelijk niet effectief. De patiënt moet onder streng medisch toezicht worden geplaatst tot de symptomen volledig en blijvend verdwenen zijn.

Remmers van het angiotensineconversie-enzym veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet werd veroorzaakt door een behandeling met ACE-remmers, kunnen een hoger risico lopen op angio-oedeem bij toediening van een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

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

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

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

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

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

Leverfalen

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

Neutropenie/agranulocytose
Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie werden gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. De neutropenie en de agranulocytose zijn reversibel na stopzetting van de ACE-remmer. Lisinopril dient met de grootste voorzichtigheid te worden voorgeschreven bij patiënten met vasculaire collageenziekte, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze factoren, vooral bij een voorafgaande nierfunctiestoornis. Sommige van die patiënten hebben ernstige infecties ontwikkeld, die in enkele gevallen niet hebben gereageerd op een intensieve behandeling met antibiotica. Wanneer lisinopril bij dergelijke patiënten wordt voorgeschreven, moet het aantal witte bloedcellen regelmatig worden gecontroleerd en moeten deze patiënten het advies krijgen elk teken van 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
Remmers van het angiotensineconverterende enzym veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

Zoals met andere ACE-remmers kan het zijn dat lisinopril de bloeddruk minder goed verlaagt bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde, mogelijk doordat negroïden met hypertensie vaker een laag reninegehalte hebben.

Hoesten
Hoest werd gerapporteerd bij gebruik van ACE-remmers. De hoest is een typische persisterende kriebelhoest en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Bij de differentiaaldiagnose van hoest moet worden gedacht aan de mogelijkheid van door ACE-remmers veroorzaakte hoest.

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

Hyperkaliëmie
ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, diabetes mellitus en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton,

triamtereen of amiloride), of andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met de toename van serum kalium (bv. herapine, 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 behandeld met orale antidiabetica of insuline, moet de glykemische controle strikt worden gecontroleerd tijdens de eerste maand van de behandeling met de ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antihypertensiva
Wanneer lisinopril wordt gecombineerd met andere anti-hypertensie geneesmiddelen (bijvoorbeeld glyceryltrinitraat en andere nitraten of andere vasodilatatoren), kunnen extra dalingen in de bloeddruk voorkomen.

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).

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmers en mammalian target of rapamycin (mTOR)-remmers (bijv. temsirolimus, sirolimus, everolimus) of neutrale endopeptidase (NEP)-remmers (bv. racecadotril), vildagliptine of weefselplasminogeenactivator kan het risico op angio-oedeem verhogen (zie rubriek 4.4).

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

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

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

Als lisinopril wordt gegeven met een diureticum dat de kaliumexcretie verhoogt, kan de door diuretica veroorzaakte hypokaliëmie worden verbeterd.

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

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

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

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) met inbegrip van acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag
Wanneer ACE-remmers gelijktijdig toegediend worden met niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur bij ontstekingsremmende doseringen, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAIDs), kan vermindering van het antihypertensieve effect ontstaan. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een toegenomen risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen en een toename in serumkalium vooral bij patiënten met een slechte bestaande nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. De combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. De patiënten moeten goed worden gehydrateerd en er moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren na starten van een gelijktijdige behandeling en periodiek daarna.

Goud
Nitritoïde reacties (symptomen van vasodilatatie zoals blozen, misselijkheid, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kan zijn) na injecteerbaar goud (bijvoorbeeld natriumaurothiomalaat) zijn vaker gerapporteerd bij patiënten die een behandeling met ACE-remmers kregen.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica
Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan de bloeddruk nog verder verlagen (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

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

Acetylsalicylzuur, trombolytica, bètablokkers, nitraten
Lisinopril mag samen worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische dosis), 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 gecontraindiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

De epidemiologische bewijzen betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet overtuigend. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij verdere behandeling met ACE-remmers essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op alternatieve antihypertensiva waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en eventueel moet een andere behandeling worden gestart.

Blootstelling aan een behandeling met ACE-remmers tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie). (Zie rubriek 5.3).

Mocht er blootstelling aan ACE-remmers plaatsvinden tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, dan wordt een echografie aanbevolen voor controle van de nierfunctie en de schedel.

Zuigelingen van moeders die ACE-remmers hebben ingenomen, moeten strikt worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van lisinopril tijdens de periode van borstvoeding, wordt lisinopril niet aanbevolen en gaat de voorkeur uit naar andere behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding, vooral bij het voeden van een pasgeborene of een premature zuigeling.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met lisinopril en andere ACE-remmers met de volgende frequenties: Zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms

(≥1/1000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zelden: hemoglobine-daling, daling van de hematocriet
Zee zelden: beenmergsuppressie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose (zie rubriek 4.4), hemolytische anemie, lymfadenopathie, auto-immuunziekte

Immuunsysteem-aandoeningen
Niet bekend: anafylactische/anafylactoïde reactie

Voedings- en stofwisselings-stoornissen
Zeer zelden: hypoglykemie

Zenuwstelsel-aandoeningen en psychische stoornissen
Vaak: duizeligheid, hoofdpijn
Soms: stemmingswisselingen, paresthesie, vertigo, smaakstoornissen, slaapstoornissen, hallucinaties
Zelden: verwardheid, gestoorde reukzin
Niet bekend: depressieve symptomen, syncope

Hart- en bloedvataandoeningen
Vaak: orthostatische effecten (met inbegrip van hypotensie)
Soms: myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk secundair aan te sterke hypotensie bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4), hartkloppingen, tachycardie, fenomeen van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Vaak: hoesten
Soms: rhinitis
Niet bekend: bronchospasme, sinusitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

Maag-darmstelselaandoeningen
Vaak: diarree, braken
Soms: misselijkheid, buikpijn en indigestie
Zelden: droge mond
Zeer zelden: pancreatitis, intestinaal angio-oedeem, hepatitis – hetzij hepatocellulaire of cholestatische, geelzucht en leverfalen (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen
Soms: huiduitslag, jeuk
Zelden: urticaria, alopecia, psoriasis, overgevoeligheid/angio-oedeem: angiooedeem van het gezicht, de ledematen, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx (zie rubriek 4.4)
Zeer zelden: zweten, pemphigus, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme, cutaan pseudolymfoom.

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

Nier- en urinewegaandoeningen
Vaak: nierinsufficiëntie
Zelden: uremie, acute nierinsufficiëntie

Zeer zelden: oligurie/anurie

Endocriene aandoeningen
Zelden: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Soms: impotentie
Zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Soms: vermoeidheid, asthenie

Onderzoeken
Soms: stijging van het bloedureum, stijging van het serumcreatinine, stijging van de leverenzymen, hyperkaliëmie
Zelden: stijging van het serumbilirubine, hyponatriëmie.

Pediatrische populatie
Gegevens over de veiligheid in klinische studies wijzen erop dat lisinopril doorgaans goed wordt verdragen door pediatrische patiënten met hypertensie en dat het veiligheidsprofiel in die leeftijdsgroep vergelijkbaar is met wat bij volwassenen wordt gezien.

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 over overdosering bij de mens. Overdosering van ACE-remmers kan gepaard gaan met symptomen van hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

De aanbevolen behandeling van een overdosis is een intraveneus infuus met een fysiologische zoutoplossing. In geval van hypotensie moet de patiënt in een shockhouding worden geplaatst. Als een behandeling met een angiotensine II-infuus en/of intraveneuze catecholamines beschikbaar is, kan dat ook worden overwogen. Bij recente inname moeten maatregelen genomen worden om lisinopril te verwijderen (bijvoorbeeld braken, maagspoeling, toediening 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. De vitale tekenen, serumelektrolyten en creatinineconcentratie moeten frequent worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-converterende enzymremmers (ACE-remmers). ATC-code: C09AA03.

Werkingsmechanisme
Lisinopril is een peptidyldipeptidaseremmer. Het remt het angiotensineconverterende enzym (ACE), dat de omzetting katalyseert van angiotensine I in de vaatvernauwende peptide angiotensine II. Angiotensine II stimuleert ook de aldosteronsecretie door de bijnierschors. Remming van ACE

resulteert in een daling van de concentraties van angiotensine II, wat resulteert in een verminderde vasopressoractiviteit en verminderde aldosteronsecretie. Dat laatste kan resulteren in een stijging van de serumkaliumconcentratie.

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

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

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

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

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische studie waarin lisinopril werd vergeleken met een calciumantagonist bij 335 patiënten met hypertensie, type 2-diabetes en een beginnende nefropathie (gekenmerkt door microalbuminurie), verlaagde lisinopril 10 mg tot 20 mg eenmaal per dag gedurende 12 maanden de systolische/diastolische bloeddruk met 13/10 mmHg en de urinaire albumine-excretie met 40%. Bij vergelijking met de calciumantagonist die een vergelijkbare verlaging van de bloeddruk gaf, daalde de urinaire albumine-excretie sterker bij de patiënten die werden behandeld met lisinopril. Dat wijst erop dat de ACE-remmende werking van lisinopril de

microalbuminurie verminderde door een direct mechanisme op de nierweefsels boven op het bloeddrukverlagende effect.

Een behandeling met lisinopril heeft geen effect op de glykemische controle, zoals blijkt uit het ontbreken van een significant effect op het HbA1c-gehalte (geglycosyleerde hemoglobine).

Middelen die inwerken 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
In een klinische studie bij 115 pediatrische patiënten van 6-16 jaar met hypertensie kregen de patiënten die minder wogen dan 50 kg, 0,625 mg, 2,5 mg of 20 mg lisinopril eenmaal per dag en de patiënten die 50 kg of meer wogen, kregen 1,25 mg, 5 mg of 40 mg lisinopril eenmaal per dag. Op het einde van de 2 weken resulteerde lisinopril eenmaal per dag in een dosisafhankelijke daling van de dalbloeddruk, waarbij een consistente antihypertensieve doeltreffendheid werd aangetoond met doseringen van meer dan 1,25 mg.

Dit effect werd bevestigd tijdens een stopzettingsfase, waarin de diastolische druk met ongeveer 9 mmHg meer steeg bij de patiënten die werden gerandomiseerd naar de placebo, dan bij de patiënten die verder een gemiddelde tot hoge dosering van lisinopril kregen. Het dosisafhankelijke bloeddrukverlagende effect van lisinopril was consistent in de verschillende demografische subgroepen: leeftijd, Tannerstadium, geslacht en ras.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lisinopril is een oraal actieve ACE-remmer zonder sulfhydrylgroepen.

Absorptie

Na orale toediening van lisinopril worden de maximale serumconcentraties bereikt binnen ongeveer 7 uur, hoewel er een trend was tot een iets later bereiken van de maximale serumconcentraties bij patiënten met een acuut myocardinfarct. Op grond van de hoeveelheden die in de urine worden teruggevonden, wordt de gemiddelde mate van absorptie van lisinopril met de onderzochte doseringen (5-80 mg) geraamd op ongeveer 25% met een interindividuele variabiliteit van 6-60%. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 16% lager bij patiënten met hartfalen. De absorptie van lisinopril wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel.

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

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

Leverinsufficiëntie
De stoornis van de leverfunctie bij cirrosepatiënten resulteerde in een daling van de absorptie van lisinopril (ongeveer 30% zoals bepaald door hoeveelheden teruggevonden in de urine), maar in een toename in blootstelling (ongeveer 50% meer) vergeleken met gezonde proefpersonen door een gedaalde klaring.

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

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

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

Pediatrische patiënten
Het farmacokinetische profiel van lisinopril werd onderzocht bij 29 pediatrische patiënten van 6 tot 16 jaar met hypertensie en een GFR hoger dan 30 ml/min/1,73m^2. Na toediening van een dosering van 0,1 tot 0,2 mg/kg werden de piekplasmaconcentraties van lisinopril in evenwichtstoestand bereikt binnen 6 uur en bedroeg de absorptie te oordelen naar de hoeveelheden die in de urine werden teruggevonden, ongeveer 28%. Die waarden zijn vergelijkbaar met de waarden die eerder werden gemeten bij volwassenen.

De AUC en de C_{max} bij kinderen in deze studie waren consistent met de waarden die bij volwassenen werden waargenomen.

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaat-di-hydraat (E341)
Gepregelatiniseerd maiszetmeel
Maiszetmeel
Magnesiumstearaat (E470b)
Mannitol (E421)
Rood ijzeroxide (E172) [alleen 2,5 mg, 5 mg en 20 mg]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking:
3 jaar

Flesverpakking:
Voor de eerste opening: 3 jaar
Na de eerste opening: 90 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC/PVDC blisterverpakkingen met 14, 28, 30, 60 of 84 tabletten.

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een silicagelzakje als droogmiddel, met 500 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 133946 (Lisinopril Mylan Pharma 2,5 mg)
RVG 133947 (Lisinopril Mylan Pharma 5 mg)
RVG 133948 (Lisinopril Mylan Pharma 10 mg)
RVG 133949 (Lisinopril Mylan Pharma 20 mg)

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 28 oktober 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST